

**КРЕАТИВНАЯ
ХИРУРГИЯ *и*
ОНКОЛОГИЯ**

**CREATIVE
SURGERY *and*
ONCOLOGY**

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 13, № 2, 2023

Vol. 13, No. 2, 2023

16+

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 13, № 2, 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. Вишневецкий — д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
В.Ш. Ишметов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор (Нагакуте, 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, д. 96, корп. 98
тел./факс: +7 (347) 273-56-97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

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

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 13, No. 2, 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 F. 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. Kubyshev — 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., Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

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

<http://surgonco.ru>

e-mail: csurgonco@mail.ru

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

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 13, № 2, 2023

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев, А.С. Денейко**
Интраоперационная ICG-флуоресценция как способ профилактики послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии..... 97
- И.И. Чернов, С.Т. Энгиноев, С.С. Екимов, Т.К. Рашидова, У.К. Абдулмеджидова, М.А. Гулиев, А.А. Зеньков, А.Б. Гамзаев**
Дилатация легочного аутографта и ее факторы риска после классической процедуры Росса: ретроспективное одноцентровое исследование 105
- Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, С.В. Федоров, А.Р. Гафарова, В.М. Тимербулатов, В.М. Сибаев**
Острый аппендицит: как часто выполняется «напрасная» аппендэктомия? 112
- Т.С. Клименко**
Особенности профессионального выгорания врачей-онкологов 119
- И.А. Чехонацкий, О.Б. Лоран**
Персонифицированный подход к хирургическому лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы методом биполярной трансуретральной резекции простаты 125

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Г.А. Серебренников, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева, Д.О. Липатов, А.Ш. Резяпова**
Атезолизумаб и бевацизумаб у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике 131
- Ш.Р. Кзыргалин, Р.С. Ямиданов, К.А. Назмиева, Ш.Х. Ганцев**
Обзор низкомолекулярных противоопухолевых NF-κB-ингибиторов 143
- Е.В. Карабина, Д.Д. Сакаева, О.Н. Липатов**
Эффективность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии 151
- М.В. Тимербулатов, М.М. Азиев, Е.Е. Гришина, Т.М. Зиганшин**
Реконструкция желчных протоков после неудачной лапароскопической холецистэктомии (обзор литературы) 159

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.С. Сафонов, М.В. Забелин, А.А. Измайлов, З.А. Валиуллина, А.Р. Мухаметкулова, А.В. Васильченко, К.Н. Золотухин**
Методы экстракорпоральной детоксикации и система гемостаза пациентов с раком яичников. Клинический случай 165
- В.С. Пантелеев, М.А. Нартайлаков, И.З. Салимгареев, М.О. Логинов, С.Ю. Самоходов, А.С. Петров**
Клинический случай хирургического лечения травматического повреждения печени с формированием биломы, развитием деструктивного холецистита и образованием псевдоаневризмы 171
- Ф.С. Рахимова, Н.Д. Мамашев, О.А. Шимкина, Б.Х. Бебезов**
Случай лечения солидно-псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы 178

ORIGINAL STUDIES

- Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev, Marat R. Bakeev, Anton S. Deneyko**
Intraoperative ICG-Fluorescence as a Method to Prevent Postoperative Strictures of Uretero-Ileal
97..... Anastomoses in Robot-Assisted Radical Cystectomy
- Igor I. Chernov, Soslan T. Enginoyev, Sergey S. Ekimov, Tamara K. Rashidova,
Uzlipat K. Abdulmedzhidova, Maharbek A. Guliyev, Aliaksandr A. Ziankou, Alishir B. Gamzaev**
Pulmonary Autograft Dilatation and its Risk Factors After Classical Ross Procedure:
105..... a Retrospective Single Center Study
- Shamil V. Timerbulatov, Mahmud V. Timerbulatov, Sergei V. Fedorov, Aigul R. Gafarova,
Vil M. Timerbulatov, Vazir M. Sibaev**
112..... Acute Appendicitis: How Often is Appendectomy Negative?
- Tatiana S. Klimenko**
119..... Characteristics of Professional Burnout of Oncologists
- Iliya A. Chekhonatskii, Oleg B. Loran**
Personalized Approach to the Surgical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Bipolar
125 Transurethral Resection of the Prostate

LITERATURE REVIEW

- Grigoriy A. Serebrennikov, Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin,
Irina A. Menshikova, Nadezhda I. Sultanbaeva, Danila O. Lipatov, Azaliya Sh. Rezyapova**
Atezolizumab and Bevacizumab in Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma
131..... in Real Clinical Practice
- Shamil R. Kzyrgalin, Renat S. Yamidanov, Ksenia A. Nazmieva, Shamil Kh. Gantsev**
143..... Review of Small Molecule Anticancer NF- κ B Inhibitors
- Elena V. Karabina, Dina D. Sakaeva, Oleg N. Lipatov**
151..... Efficacy of Off -Label Use of Anticancer Drugs in Oncology
- Makhmud V. Timerbulatov, Muslim M. Aziev, Elena E. Grishina, Timur M. Ziganshin**
159..... Bile Duct Reconstruction after Failed Laparoscopic Cholecystectomy: Literature Review

CLINICAL CASE

- Anton S. Safonov, Maksim V. Zabelin, Adel A. Izmailov, Zulfiya A. Valiullina, Albina R. Mukhametkulova,
Andrey V. Vasilchenko, Konstantin N. Zolotukhin**
165..... Extracorporeal Detoxification Methods and Hemostasis System for Ovarian Cancer Patients. Clinical Case
- Vladimir S. Panteleev, Mazhit A. Nartailakov, Ildar Z. Salimgareev, Maxim O. Loginov,
Sergey Yu. Samohodov, Alexander S. Petrov**
Surgical Treatment of Traumatic Liver Injury with Development of Biloma, Destructive Cholecystitis
171 and Pseudoaneurysm: a Clinical Case
- Farida S. Rakhimova, Nurlan D. Mamashev, Olga A. Shimkina, Bakhadyr Kh. Bebezov**
178 Case of Treatment of Solid Pseudopapillary Pancreatic Tumor

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-97-104>

Интраоперационная ICG-флуоресценция как способ профилактики послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии

В.Н. Павлов¹, М.Ф. Урманцев^{1*}, М.Р. Бакеев¹, А.С. Денейко²

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

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

* **Контакты:** Урманцев Марат Фаязович, e-mail: urmantsev85@mail.ru

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

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

Бакеев Марат Радикович — студент 5-го курса, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Денейко Антон Сергеевич — урологическое отделение

Аннотация

Ведение. Радикальная цистэктомия с отведением мочи признана «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Одним из опасных осложнений в послеоперационном периоде выступает стриктура уретеро-илеоанастомоза. Данная патология может привести к гидроуретеронефрозу, почечной недостаточности, уросепсису. Одним из факторов развития стриктуры анастомоза выступает его ишемия. С целью снижения возможных ишемических повреждений осуществляются следующие манипуляции: бережная обработка тканей в зоне будущего анастомоза, сохранение периуретеральной адвентиции, минимальная мобилизация мочеточников перед имплантацией в конduit. Перспективным направлением выступает интраоперационная оценка перфузии тканей мочеточника и кишечного сегмента с использованием ICG-флуоресценции.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны 56 пациентов, перенесших робот-ассистированную радикальную цистэктомию с интракорпоральным отведением мочи в период с января 2021 по март 2022 г. в клинике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». Пациенты были разделены на две группы: первая группа (22 пациента), которым интраоперационно применялся ICG, и вторая (34 пациента) — без использования флуоресценции. Медиана наблюдения составила 14 месяцев для первой группы и 12 месяцев — для второй. Критериями сравнения между группами выступили демографические показатели, периоперационные результаты (включая 30- и 90-дневные осложнения) и частота стриктур уретеро-илеоанастомозов. Группы сравнивались с использованием проверки равенства средних значений и критерия проверки выборочного распределения. **Результаты и обсуждения.** Между пациентами обеих групп не было статистически значимых различий по времени операции, расчетной кровопотере и продолжительности госпитализации. Не было существенных различий в частоте 30- и 90-дневных осложнений и количестве повторных госпитализаций среди пациентов первой и второй групп ($p = 0,477$ и $p = 0,089$ соответственно). Наблюдалось статистически значимое снижение частоты развития стриктур уретеро-илеоанастомоза в первой группе по сравнению со второй (0/34 [0%] и 7/68 [10,3%], $p = 0,020$). **Заключение.** Использование ICG-флуоресценции для оценки васкуляризации дистальных отделов мочеточника во время робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральным отведением мочи может снизить риск послеоперационных ишемических стриктур уретеро-илеоанастомоза.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, индоцианин зеленый, интраоперационная визуализация, роботизированные хирургические операции, интраоперационные осложнения, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р., Денейко А.С. Интраоперационная ICG-флуоресценция как способ профилактики послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов при робот-ассистированной радикальной цистэктомии. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):97–104. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-97-104>

Intraoperative ICG-Fluorescence as a Method to Prevent Postoperative Strictures of Uretero-Ileal Anastomoses in Robot-Assisted Radical Cystectomy

Valentin N Pavlov — 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

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

Marat R. Bakeev — 5th year Student, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Anton S. Deneyko — Urology Unit

Valentin N. Pavlov¹, Marat F. Urmantsev^{1,*}, Marat R. Bakeev¹, Anton S. Deneyko¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Marat F. Urmantsev, e-mail: urmantsev85@mail.ru

Abstract

Introduction. Radical cystectomy with urine diversion is recognized as the standard for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. One of the dangerous complications in the postoperative period is the stricture of uretero-ileal anastomosis leading to hydronephrosis, renal failure, and urosepsis. One of the factors in the development of the anastomotic stricture is ischemia. In order to reduce possible ischemic injury, the following manipulations are performed: careful treatment of tissues in the area of future anastomosis, preservation of periureteral adventitia, minimal mobilization of ureters before implantation into conduit. Intraoperative assessment of ureteral and intestinal tissue perfusion using ICG-fluorescence is a promising area. **Materials and methods.** The study enrolled 56 patients who underwent a robotic-assisted radical cystectomy with intracorporeal urine diversion from January 2021 to March 2022 at the Bashkir State Medical University Clinic. Patients were divided into two groups: group 1 (22 patients) underwent intraoperative ICG-imaging, and group 2 (34 patients) — imaging without fluorescence. The median follow-up period was 14 months for group 1 and 12 months for group 2. The comparison criteria between the groups were demographic indicators, perioperative outcomes (including 30- and 90-day complications), and the incidence of strictures of uretero-ileal anastomoses. The groups were compared using a test for equality of means and a test for sampling distributions. **Results and discussion.** No statistically significant differences between patients were reported during the time of surgery, estimated blood loss, and duration of hospital stay. No significant differences were also detected in the incidence of 30- and 90-day complications and the number of readmissions among patients in group 1 and group 2 ($p = 0.477$ and $p = 0.089$, respectively). The incidence of strictures of uretero-ileal anastomosis in group 1 demonstrated a statistically significant decrease, as compared with group 2 (0/34 [0%] and 7/68 [10.3%], $p = 0.020$). **Conclusion.** The ICG-fluorescence imaging to assess vascularization of the distal ureter during robotic-assisted radical cystectomy with intracorporeal urine diversion may reduce the risk of postoperative uretero-ileal anastomotic ischemic strictures.

Keywords: muscle invasive bladder cancer, cystectomy, indocyanine green, intraoperative imaging, robotic surgery, intraoperative complications, postoperative complications

For citation: Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R., Deneyko A.S. Intraoperative ICG-fluorescence as a method to prevent postoperative strictures of uretero-ileal anastomoses in robot-assisted radical cystectomy. Creative surgery and oncology. 2023;13(2):97–104. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-97-104>

ВВЕДЕНИЕ

Радикальная цистэктомия с отведением мочи является «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с частотой периоперационных осложнений до 70% [1, 2]. Стриктура уретеро-илеоанастомоза является значительным осложнением после формирования неоцистиса с многочисленными потенциально неблагоприятными последствиями, среди которых выделяют боль, гидронефроз, обструкцию верхних мочевыводящих путей, уросепсис, мочекаменную болезнь и почечную недостаточность [3]. Лечение таких осложнений вызывает трудности и часто требует дальнейшего радикального вмешательства [3]. Частота возникновения доброкачественных уретеро-энтеральных стриктур при выполнении радикальной цистэктомии колеблется от 1,3 до 12,7% при использовании техники прямого анастомоза [4–6].

Хотя точные механизмы формирования доброкачественной стриктуры мочеточниково-кишечного анастомоза неизвестны, считается, что это происходит преимущественно из-за ишемии и последующего рубцевания анастомоза [5]. Для минимизации ишемического повреждения мочеточников во время операции могут быть проведены следующие технические приемы: тщательная обработка тканей, сохранение периуретеральных адвентициальных тканей и минимальная мобилизация мочеточников перед наложением анастомоза с подвздошным сегментом. Однако, несмотря на тщательную хирургическую технику и соблюдение этих основных принципов, васкуляризация мочеточника может быть недостаточной, что приведет к формированию ишемической уретеро-энтеральной стриктуры.

Точная интраоперационная оценка васкуляризации дистального отдела мочеточника может быть затруднена и традиционно проводится во время общего визуального осмотра под стандартным освещением. Несмотря на сохранение периуретеральной адвентиции и тщательную обработку соседних тканей, оценка васкуляризации дистального отдела мочеточника остается субъективной и может быть неточной.

Использование индоцианина зеленого (ICG — indocyanine green) с флуоресценцией в инфракрасном диапазоне стало ценным методом интраоперационной навигации и диагностики. ICG — одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США нетоксичный флуоресцентный экзогенный индикатор, визуализируемый с помощью инфракрасной камеры, но не обнаруживаемый в спектре видимого света [7]. Использование ICG стало популярным в эндовидеохирургии после внедрения технологии FireFly® (Intuitive Surgical, Саннивейл, Калифорния, США), интегрированной в роботизированную систему Da Vinci® (Калифорния, США). Режим визуализации в инфракрасном диапазоне активируется консольным хирургом по мере необходимости, обеспечивая плавный переход между белым и ближним инфракрасным светом, что позволяет обнаруживать флуоресценцию ICG в режиме реального времени [8]. Несмотря на увеличение частоты использования ICG в различных урологических робот-ассистированных операциях, нет опубликованных данных, касающихся использования этой технологии для оценки васкуляризации мочеточника во время робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ). По сравнению с исследованием, проведенным при освещении белым светом, использование ICG может способствовать улучшению интраоперационной оценки васкуляризации тканей, что приводит к лучшей идентификации и, следовательно, к иссечению нежизнеспособных сегментов дистального отдела мочеточника перед наложением уретеро-илеоанастомоза. В настоящем исследовании представлены результаты проведенной серии процедур РАРЦ, в которых ICG использовали для оценки васкуляризации дистального отдела мочеточника, перфузии мобилизованного кишечного сегмента и межкишечного анастомоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 56 пациентов, которым выполнялась РАРЦ в период с января 2021 по март 2022 г. в клинике ФГБОУ ВО «Башкирский

	1-я группа (с применением ICG)	2-я группа (без применения ICG)	p-значение p-value
Средний возраст, лет (среднее квадратичное отклонение) Age, mean, yr (standard deviation)	66 (±5,4)	69 (±4,5)	<0,05
Средний индекс массы тела, кг/м ² (среднее квадратичное отклонение) Body mass index, mean, kg/m ² (standard deviation)	27,1 (±2,5)	26,5 (±3,8)	<0,05
Количество мужчин, n (%) Male, n (%)	17 (77,3)	26 (76,5)	<0,05
Степень ASA ASA classified			
ASA1, n (%)	4 (18,2)	9 (26,5)	<0,05
ASA2, n (%)	13 (59,1)	15 (44,1)	<0,05
ASA3, n (%)	5 (22,7)	10 (29,4)	<0,05

Таблица 1. Характеристики пациентов
Table 1. Patient characteristics

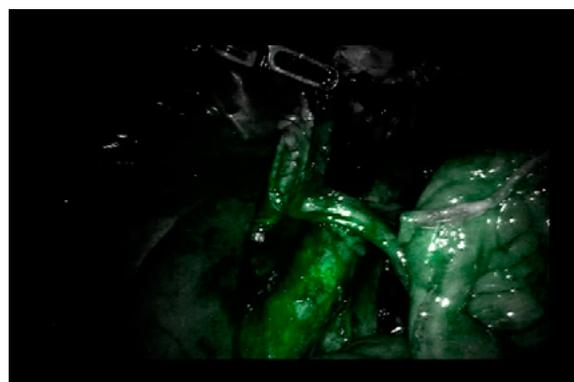
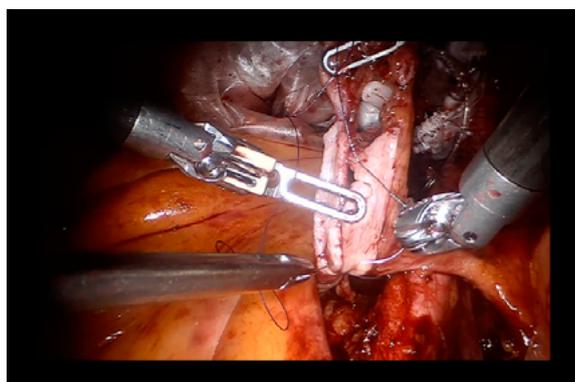


Рисунок 1. Дистальные отделы мочеточников в белом свете и при визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне после внутривенного введения ICG

Figure 1. Distal ureters in white light and in near-infrared imaging after intravenous ICG

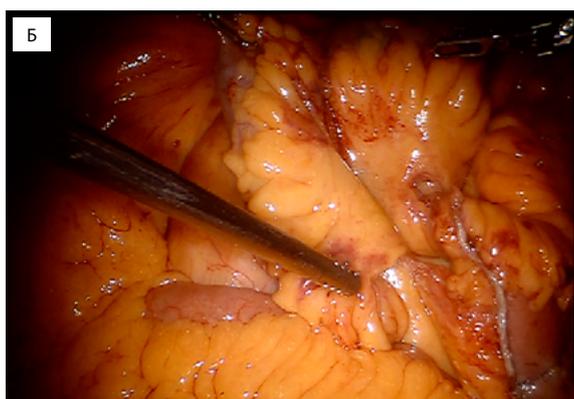
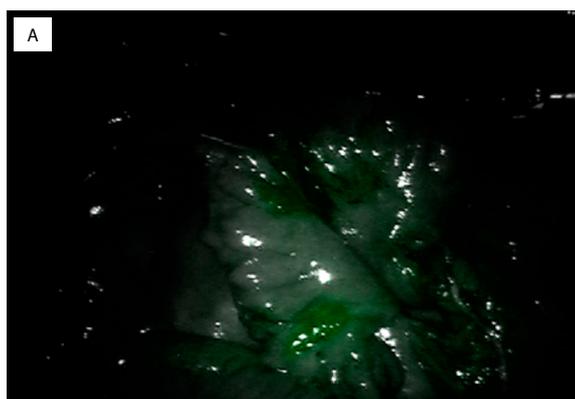


Рисунок 2. Мезентериальная ангиография после внутривенного введения ICG. А — дистальный отдел подвздошной кишки при белом освещении; Б — дистальный отдел подвздошной кишки при ближней инфракрасной флуоресценции

Figure 2. Mesenteric angiography after intravenous ICG injection. А — distal ileum in white light; Б — distal ileum in near-infrared fluorescence

государственный медицинский университет». Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (22 пациента (37%)) — интраоперационно применялся ICG для оценки васкуляризации, 2-я группа (34 пациента (63%)) — без использования ICG. Всего было выполнено 112 уретеро-илеоанастомозов, из них 44 (37%) входили в группу с применением ICG и 68 (63%) — в группу без ICG. Статистические различия в исходных характеристиках групп отсутствовали (табл. 1). Средний период наблюдения в группах с применением ICG и без его применения составил 14 и 12 месяцев соответственно. Всем пациентам выполнялась операция Бриккера с формированием гетеротопического неоцистиса. В 1-й группе пациентам после процедуры РАРЦ и расширенной тазовой лимфодиссекции левый мочеточник был проведен через ретромезентериальное окно на контрлатеральную сторону. ICG предварительно был разведен в соотношении 25 мг вещества на 10 мл дистиллированной воды. Непосредственно перед спатуляцией мочеточника и этапом наложения уретеро-илеоанастомоза внутривенно вводили 10 мл раствора ICG. Дистальные

отделы мочеточников были исследованы с помощью оптического режима с флуоресценцией в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Визуальная оценка мочеточника проводилась во время артериальной и перфузионной фаз реакции ICG, так как вначале флуоресцируют мелкие периуретеральные артерии, а затем флуоресцирует стенка мочеточника по мере диффузии ICG в ткань. После инъекции красителя было затрачено 30 секунд для оценки артериального кровотока и 5 минут для визуализации степени перфузии тканей (рис. 1).

Дополнительно оценивалась мезентериальная перфузия в области илеокондуита и межкишечного анастомоза с целью оценки ишемии (рис. 2). Сегменты мочеточника без видимой флуоресценции или со слабой васкуляризацией были резецированы. Во 2-й группе пациентов процедуры РАРЦ, расширенной тазовой лимфаденэктомии выполнялись по стандартной методике с использованием шестипортового трансперитонеального доступа. Хорошо васкуляризованные дистальные отделы мочеточников спатулировались и использовались для наложения интракорпорального уретеро-уретеро-илеоанастомоза на JJ-стенты 6F с применением лигатуры Vicryl 5/0 (рис. 3). Было проведено сравнение пациентов обеих групп по демографическим и периоперационным показателям, включая

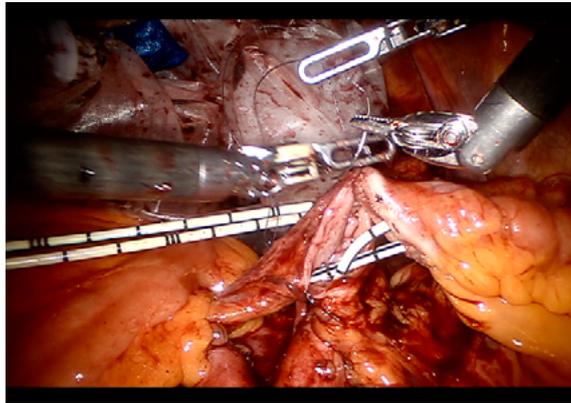


Рисунок 3. Оценка уретеро-илеоанастомоза в белом свете и в режиме визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне после введения ICG. Наблюдается адекватное кровоснабжение мочеточников и сегмента подвздошной кишки
Figure 3. Assessment of uretero-ileal anastomosis in white light and in near-infrared imaging after ICG injection. Adequate blood supply to ureters and ileum is observed

	1-я группа (с применением ICG)	2-я группа (без применения ICG)
Среднее время операции, мин (среднее квадратичное отклонение) Operative time, min, mean (standard deviation)	190 (±51)	170 (±65)
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл (среднее квадратичное отклонение) Estimated blood loss, ml, mean (standard deviation)	270 (±124)	280 (±135)
Среднее время отхождения кишечных газов, дни (среднее квадратичное отклонение) Time to flatus, day, mean (standard deviation)	4,1 (±2,1)	4,0 (±2,5)
Среднее время перехода к твердой пище, дни (среднее квадратичное отклонение) Time to oral solids, day, mean (standard deviation)	2,5 (±0,5)	2,8 (±0,6)
Среднее время госпитализации, дни (среднее квадратичное отклонение) Length of stay, day, mean (standard deviation)	11,0 (±1,5)	12,0 (±2,0)

Таблица 2. Периоперационные результаты
Table 2. Perioperative outcomes

30- и 90-дневные осложнения, повторные госпитализации. Длины сегментов мочеточников, иссеченных в обеих группах, также оценивались и сравнивались. Послеоперационные осложнения классифицировали по системе Clavien-Dindo. Послеоперационное наблюдение за всеми пациентами включало регулярный осмотр в клинике с определением уровня креатинина в сыворотке крови и ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и малого таза. Пациенты с клиническими или диагностическими признаками стриктуры анастомоза подлежали дополнительному инструментальному обследованию. Если имелись признаки образовавшейся стриктуры (отсутствие рефлюкса на пиелограмме и/или повышение уровня креатинина и/или прогрессирование гидронефроза), устанавливался чрескожный нефростомический дренаж для проведения антеградной пиелоуретерографии и «разгрузки» почки со стенозированным мочеточником.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Между пациентами обеих групп не было статистически значимых различий по времени операции, расчетной кровопотере, среднему времени отхождения

Осложнение Complication	30 дней 30 days	
	1-я группа (с применением ICG)	2-я группа (без применения ICG)
I	2	1
II	3	5
III	4	6
IV	-	-
V	-	-
	90 дней 90 days	
I	1	3
II	3	3
III	-	1
IV	-	-
V	-	-
p-значение p-value	0,451	0,073

Таблица 3. Послеоперационные осложнения
Table 3. Postoperative complications

кишечных газов и продолжительности госпитализации (табл. 2). Не было существенных различий в частоте 30-и 90-дневных осложнений между пациентами обеих групп (1-я группа $p = 0,451$; 2-я группа $p = 0,073$) (табл. 3). Нежелательных лекарственных реакций вследствие введения ICG не наблюдалось, а использование ICG не повлияло на выбор метода деривации мочи. В целом в группе с использованием ICG длина резецированного мочеточника была больше, чем в группе без применения ICG (2,5 и 2,1 см, $p = 0,003$). Такие же результаты были и при боковом иссечении (слева: 2,5 и 1,9 см, $p = 0,041$; справа: 2,9 и 1,9 см, $p = 0,007$, 1-я и 2-я группа соответственно). Кроме того, в группе с применением ICG чаще удалялись длинные сегменты мочеточника (>5 см) по сравнению с группой без применения ICG (всего: 17 и 7%, $p < 0,05$; слева: 15 и 8%, $p = 0,043$; справа: 19 и 6%, $p = 0,008$).

В группе с применением ICG не возникало стриктур уретеро-илеоанастомозов в течение среднего периода наблюдения в 14 месяцев. В то время как у 3 из 34 пациентов в группе без применения ICG за период наблюдения возникали стриктуры уретеро-илеоанастомозов. Общее количество стриктур в данной группе равнялось 7, что соответствует частоте возникновения стриктур 10,3%, из которых 4 (5,9%) возникли слева, 2 (2,9%) локализовались справа и 1 (1,5%) идентифицировалась билатерально. В группе пациентов, которым применялся ICG, наблюдалось статистически значимое снижение частоты возникновения послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов относительно группы пациентов без применения ICG (0/34 [0%] и 7/68 [10,3%], $p = 0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная васкуляризация дистальных отделов мочеточников играет важную роль в минимизации образования послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов. В настоящее время, несмотря на модификацию методик хирургии мочеточников, сохранение периуретральной ткани, бережную обработку и мобилизацию мочеточников, сохраняются высокие риски интраоперационной травматизации и последующей ишемии зоны анастомоза. Сообщаемая частота стриктур уретеро-илеоанастомозов в современных открытых и роботизированных сериях — до 12,7% [5]. В то же время способ оперативного вмешательства не выступает предиктором снижения рисков послеоперационных стриктур, что подтверждается в зарубежных исследованиях [9, 10].

В последние годы ICG-флуоресценция играет все более важную роль в робот-ассистированных урологических процедурах [11]. ICG используется для идентификации злокачественных новообразований при поражении почек [12, 13], облегчения суперселективного пережатия артерий при робот-ассистированной частичной нефрэктомии [14], а также для визуализации сигнальных лимфатических узлов во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии и цистэктомии [15–17]. Интрауретральная инъекция ICG также

может помочь в идентификации и уточнении локализации стриктур мочеточника при робот-ассистированной реконструкции мочеточника [18].

Зрительная оценка васкуляризации дистального отдела мочеточника в белом свете часто бывает субъективной и, следовательно, не позволяет достоверно утверждать об отсутствии ишемии в зоне будущего анастомоза. В настоящем исследовании было изучено использование ICG как средства объективного определения васкуляризации и перфузии дистальных отделов мочеточников перед выполнением уретеро-илеоанастомозов. Гипотеза исследования основывалась на том, что использование ICG позволяет более точно оценивать васкуляризацию дистальных отделов мочеточников, что отразится в снижении образования послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов.

В результате проведенного исследования отмечено значительное снижение частоты стриктур уретеро-илеоанастомозов после РАРЦ: 0% в группе с интраоперационным применением ICG по сравнению с 10,3% в группе без применения ICG-флуоресценции. Значительная разница в частоте стриктур уретеро-илеоанастомозов, несмотря на небольшой размер выборки, подчеркивает клиническую значимость данного метода в качестве инструмента для минимизации послеоперационных осложнений РАРЦ. У большинства пациентов в группе с применением ICG были резецированы короткие сегменты мочеточников (<3 см). В то же время между обеими группами не было статистически значимых отличий в частоте удаления коротких сегментов. Резекция более длинных сегментов мочеточника (>5 см) наблюдалась у 17% пациентов в группе с применением ICG, а в группе без его применения — у 7%. Расширенная резекция потенциально ишемизированных сегментов, которая выполняется под контролем интраоперационной ICG-флуоресценции, выступает основополагающим фактором в снижении рисков развития послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов.

По данным Chopra et al., частота возникновения стриктур уретеро-илеоанастомозов находится в пределах от 8 до 11% [19]. В литературе описаны разные сроки формирования стриктуры уретеро-илеоанастомоза после радикальной цистэктомии. Достоверные периоды приведены в одном из крупных исследований, проведенном Anderson et al. В серии из 478 пациентов с раком мочевого пузыря 375 (78,5%) была выполнена открытая радикальная цистэктомия, а 103 (21,5%) — робот-ассистированная лапароскопическая радикальная цистэктомия. У 45 (9,4%) пациентов была диагностирована послеоперационная стриктура уретеро-илеоанастомоза в среднем через 5,3 месяца после оперативного лечения. Исследователи отметили отсутствие разницы в частоте стриктур между открытой и роботизированной группами (8,5% против 12,6%, $p = 0,21$) [10]. В настоящем исследовании средние сроки наблюдения составляют 14 и 12 месяцев в группе с применением ICG и в группе без его применения соответственно. Анализируя данные мировой литературы, можно сказать, что такой период

наблюдения достаточны для выявления большинства доброкачественных ишемических послеоперационных стриктур уретеро-илеоанастомозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение интраоперационной ICG-визуализации выступает прогрессивным методом оценки васкуляризации дистальных отделов мочеточников при формировании уретеро-илеоанастомозов во время выполнения РАРЦ. В опыте показано достоверное снижение частоты послеоперационных стриктур, что объясняется резекцией ишемизированных участков уретера, идентифицированных по отсутствию флуоресценции красителя. Данная методика соответствует современным тенденциям онкохирургической помощи, которые нацелены на применение инновационных технологий с целью повышения эффективности лечения и безопасности пациента. Для подтверждения результатов требуется более длительное наблюдение и крупные когорты пациентов.

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. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chang S.S., Bochner B.H., Chou R., Dreicer R., Kamat A.M., Lerner S.P., et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol.* 2017;198(3):552–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.086
- Yu J., Lee J., Ha S., Baek J.W., Kim C.S., Park J.Y., et al. Impact of chart-derived frailty index on 1-year mortality after radical cystectomy in 1004 patients with bladder cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023;10.1245/s10434-023-13565-6. DOI: 10.1245/s10434-023-13565-6
- Lu X., Jiang H., Wang D., Wang Y., Chen Q., Chen S., et al. Early warning models to predict the 90-day urinary tract infection risk after radical cystectomy and urinary diversion for patients with bladder cancer. *Front Surg.* 2022;8:782029. DOI: 10.3389/fsurg.2021.782029
- Liu Z., Zheng B., Hu Y., Li H., Qin X., Hu X., et al. The cause analysis of benign uretero-ileal anastomotic stricture after radical cystectomy and urinary diversion. *Front Oncol.* 2022;12:1070141. DOI: 10.3389/fonc.2022.1070141
- Gaya J.M., Territo A., Basile G., Gallioli A., Martínez C., Turco M., et al. Optimizing decision-making process of benign uretero-enteric anastomotic stricture treatment after radical cystectomy. *World J Urol.* 2023;41(3):733–8. DOI: 10.1007/s00345-023-04298-y
- Carrion A., Hussein A.A., Eun D., Hosseini A., Gaya J.M., Abaza R., et al. Perioperative and functional outcomes of robot-assisted ureteroenteric reimplantation: a multicenter study of Seven Referral Institutions. *Eur Urol Open Sci.* 2022;35:47–53. DOI: 10.1016/j.euros.2021.11.005
- Pathak R.A., Hemal A.K. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery: current status and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(5):765–71. DOI: 10.1007/s11255-019-02126-0
- Ramirez Backhaus M., Calatrava-Fons A., Gómez-Ferrer Á., Collado-Serra A., Dominguez-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.

- Chopra S., de Castro Abreu A.L., Berger A.K., Sehgal S., Gill I., Aron M., et al. Evolution of robot-assisted orthotopic ileal neobladder formation: a step-by-step update to the University of Southern California (USC) technique. *BJU Int.* 2017;119(1):185–91. DOI: 10.1111/bju.13611
- Anderson C.B., Morgan T.M., Kappa S., Moore D., Clark P.E., Davis R., et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy—does operative approach matter? *J Urol.* 2013;189(2):541–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.034
- Zeng S., Xing S., Xing W., Bai Z., Zhang J., Li Y., et al. Application of indocyanine green in combination with Da Vinci Xi robot in surgeries on the upper urinary tract: a case series study. *J Clin Med.* 2023;12(5):1980. DOI: 10.3390/jcm12051980
- Tobis S., Knopf J., Silvers C., Yao J., Rashid H., Wu G., et al. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol.* 2011;186(1):47–52. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.2701
- Puliatti S., Eissa A., Checucci E., Piazza P., Amato M., Ferretti S., et al. New imaging technologies for robotic kidney cancer surgery. *Asian J Urol.* 2022;9(3):253–62. DOI: 10.1016/j.ajur.2022.03.008
- Yang Y.K., Hsieh M.L., Chen S.Y., Liu C.Y., Lin P.H., Kan H.C., et al. Clinical benefits of indocyanine green fluorescence in robot-assisted partial nephrectomy. *Cancers (Basel).* 2022;14(12):3032. DOI: 10.3390/cancers14123032
- Xie D., Gu D., Lei M., Cai C., Zhong W., Qi D., et al. The application of indocyanine green in guiding prostate cancer treatment. *Asian J Urol.* 2023;10(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ajur.2021.07.004
- Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Возможности ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря. *Современная онкология.* 2022;24(4):454–7. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201874
- 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. DOI: 10.24060/2076-30932023-13-1-5-12
- Lee M., Lee Z., Houston N., Strauss D., Lee R., Asghar A.M., et al. Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery (CORRUS). Robotic ureteral reconstruction for recurrent strictures after prior failed management. *BJUI Compass.* 2023;4(3):298–304. DOI: 10.1002/bco2.224
- Chopra S., Hussain F., Abreu A., Ahmadi N., Berger A., Gill I. et al. PD67-04 Early and late complications of robotic radical cystectomy and intracorporeal urinary diversion. *J Urol.* 2017;197(4s):e1277. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.2980

REFERENCES

- Chang S.S., Bochner B.H., Chou R., Dreicer R., Kamat A.M., Lerner S.P., et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol.* 2017;198(3):552–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.086
- Yu J., Lee J., Ha S., Baek J.W., Kim C.S., Park J.Y., et al. Impact of chart-derived frailty index on 1-year mortality after radical cystectomy in 1004 patients with bladder cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023;10.1245/s10434-023-13565-6. DOI: 10.1245/s10434-023-13565-6
- Lu X., Jiang H., Wang D., Wang Y., Chen Q., Chen S., et al. Early warning models to predict the 90-day urinary tract infection risk after radical cystectomy and urinary diversion for patients with bladder cancer. *Front Surg.* 2022;8:782029. DOI: 10.3389/fsurg.2021.782029
- Liu Z., Zheng B., Hu Y., Li H., Qin X., Hu X., et al. The cause analysis of benign uretero-ileal anastomotic stricture after radical cystectomy and urinary diversion. *Front Oncol.* 2022;12:1070141. DOI: 10.3389/fonc.2022.1070141
- Gaya J.M., Territo A., Basile G., Gallioli A., Martínez C., Turco M., et al. Optimizing decision-making process of benign uretero-enteric anastomotic stricture treatment after radical cystectomy. *World J Urol.* 2023;41(3):733–8. DOI: 10.1007/s00345-023-04298-y
- Carrion A., Hussein A.A., Eun D., Hosseini A., Gaya J.M., Abaza R., et al. Perioperative and functional outcomes of robot-assisted ureteroenteric reimplantation: a multicenter study of Seven Referral Institutions. *Eur Urol Open Sci.* 2022;35:47–53. DOI: 10.1016/j.euros.2021.11.005
- Pathak R.A., Hemal A.K. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery: current status and review of

- literature. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(5):765–71. DOI: 10.1007/s11255-019-02126-0
- 8 Ramírez Backhaus M., Calatrava-Fons A., Gómez-Ferrer Á., ColladoSerra 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.
 - 9 Chopra S., de Castro Abreu A.L., Berger A.K., Sehgal S., Gill I., Aron M., et al. Evolution of robot-assisted orthotopic ileal neobladder formation: a step-by-step update to the University of Southern California (USC) technique. *BJU Int*. 2017;119(1):185–91. DOI: 10.1111/bju.13611
 - 10 Anderson C.B., Morgan T.M., Kappa S., Moore D., Clark P.E., Davis R., et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy—does operative approach matter? *J Urol*. 2013;189(2):541–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.034
 - 11 Zeng S., Xing S., Xing W., Bai Z., Zhang J., Li Y., et al. Application of indocyanine green in combination with Da Vinci Xi robot in surgeries on the upper urinary tract: a case series study. *J Clin Med*. 2023;12(5):1980. DOI: 10.3390/jcm12051980
 - 12 Tobis S., Knopf J., Silvers C., Yao J., Rashid H., Wu G., et al. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol*. 2011;186(1):47–52. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.2701
 - 13 Puliatti S., Eissa A., Checcucci E., Piazza P., Amato M., Ferretti S., et al. New imaging technologies for robotic kidney cancer surgery. *Asian J Urol*. 2022;9(3):253–62. DOI: 10.1016/j.ajur.2022.03.008
 - 14 Yang Y.K., Hsieh M.L., Chen S.Y., Liu C.Y., Lin P.H., Kan H.C., et al. Clinical benefits of indocyanine green fluorescence in robot-assisted partial nephrectomy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12):3032. DOI: 10.3390/cancers14123032
 - 15 Xie D., Gu D., Lei M., Cai C., Zhong W., Qi D., et al. The application of indocyanine green in guiding prostate cancer treatment. *Asian J Urol*. 2023;10(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ajur.2021.07.004
 - 16 Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. Opportunities of ICG-fluorescent imaging of lymph nodes during radical cystectomy in patients with bladder cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):454–7 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201874
 - 17 Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. Method of intraoperative ICG-fluorescent imaging of lymph nodes during robot-assisted radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2023;13(1):5–12 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-30932023-13-1-5-12
 - 18 Lee M., Lee Z., Houston N., Strauss D., Lee R., Asghar A.M., et al. Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery (CORRUS). Robotic ureteral reconstruction for recurrent strictures after prior failed management. *BJUI Compass*. 2023;4(3):298–304. DOI: 10.1002/bco2.224
 - 19 Chopra S., Hussain F., Abreu A., Ahmadi N., Berger A., Gill I. et al. PD67-04 Early and late complications of robotic radical cystectomy and intracorporeal urinary diversion. *J Urol*. 2017;197(4s):e1277. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.2980

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-105-111>



Дилатация легочного аутографта и ее факторы риска после классической процедуры Росса: ретроспективное одноцентровое исследование

И.И. Чернов¹, С.Т. Энгиноев^{1,2,*}, С.С. Екимов¹, Т.К. Рашидова¹, У.К. Абдулмеджидова², М.А. Гулиев², А.А. Зеньков¹, А.Б. Гамзаев³

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Россия, Астрахань

² Астраханский государственный медицинский университет, Россия, Астрахань

³ Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород

* **Контакты:** Энгиноев Сослан Тайсумович, e-mail: Soslan.Enginoev@gmail.com

Аннотация

Введение. Протезирование аортального клапана (АК) легочным аутографтом (операция Росса) продемонстрировала отличные непосредственные и отдаленные результаты. Дилатация легочного аутографта в отдаленном периоде является основной причиной повторной операции. **Цель:** изучить распространенность дилатации легочного аутографта и изучить факторы ее риска. **Материалы и методы.** В период с апреля 2009 по декабрь 2022 г. 158 больным выполнена операция Росса классическим способом. Критерии включения в исследование: возраст больных 18 лет и старше; больные, кому была выполнена операция классическим способом. Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет, модифицированные методики операции Росса. Период наблюдения 104 (49–124) месяца. **Результаты и обсуждение.** Медиана возраста больных составила 33 (25–43) года. Госпитальная летальность — 0,6%. Периоперационное повреждение миокарда — 3,8%. Нарушение проводимости, потребовавшее имплантации постоянного ЭКС, — 1,9%, частота инсультов и острого почечного повреждения, потребовавшего гемодиализа, — 0,6%. Десятилетняя свобода от реоперации на аутографте — 88,4%. Десятилетняя свобода от реоперации по поводу аневризмы аорты — 92%. Предикторами развития дилатации аутографта в отдаленном периоде стали: возраст (ОШ 0,942; 95% ДИ 0,901–0,984, $p = 0,008$) и изначальный размер синусов Вальсальвы (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,027–1,215, $p = 0,01$). **Заключение.** Десятилетняя свобода от реоперации на аутографте в связи с дилатацией аорты и свобода от дилатации аорты ≥ 45 мм составили 92 и 37,2% соответственно. Главными предикторами развития дилатации аутографта в послеоперационном периоде являются изначальный диаметр синусов Вальсальвы и возраст.

Ключевые слова: операция Росса, аорта, протезирование клапана, аортальный клапан, легочный аутографт, дилатация аорты, синус Вальсальвы, факторы риска

Для цитирования: Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Екимов С.С., Рашидова Т.К., Абдулмеджидова У.К., Гулиев М.А., Зеньков А.А., Гамзаев А.Б. Дилатация легочного аутографта и ее факторы риска после классической процедуры Росса: ретроспективное одноцентровое исследование. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):105–111. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-105-111>

Чернов Игорь Иванович — к.м.н., orcid.org/0000-0002-9924-5125

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

Екимов Сергей Сергеевич — к.м.н., кардиохирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0003-4834-7743

Рашидова Тамара Кулумбековна — кабинет функциональной и ультразвуковой диагностики, orcid.org/0000-0002-6857-0830

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

Гулиев Махарбек Артурович — кафедра сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования (ФПО), orcid.org/0000-0002-9503-5323

Зеньков Александр Александрович — д.м.н., кардиохирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0002-7119-2340

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

Pulmonary Autograft Dilatation and its Risk Factors After Classical Ross Procedure: a Retrospective Single Center Study

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

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

Sergey S. Ekimov — Cardiac Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0003-4834-7743

Tamara K. Rashidova — Functional and Ultrasound Diagnostics Unit, orcid.org/0000-0002-6857-0830

Uzlipat K. Abdulmedzhidova — Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0002-8082-6771

Maharbek A. Guliyev — Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0002-9503-5323

Aliaksandr A. Ziankou — Dr. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-7119-2340

Alishir B. Gamzaev — Dr. Sci. (Med.), Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Faculty of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-7617-9578

Igor I. Chernov¹, Soslan T. Enginoyev^{1,2*}, Sergey S. Ekimov¹, Tamara K. Rashidova¹, Uzlipat K. Abdulmedzhidova², Maharbek A. Guliyev², Aliaksandr A. Ziankou¹, Alishir B. Gamzaev³

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian Federation

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Correspondence to: Soslan T. Enginoyev, e-mail: Soslan.Enginoyev@gmail.com

Abstract

Introduction. Aortic valve replacement with pulmonary autograft (Ross procedure) demonstrated excellent immediate and long-term results. Dilation of the pulmonary autograft in the long-term period is the main reason for repeated surgery. **Aim:** to study the prevalence of pulmonary autograft dilatation and its risk factors. **Materials and methods.** From April 2009 to December 2022, 158 patients underwent classical Ross surgery. Inclusion criteria: patients aged 18 and older, patients who underwent classical surgery. Exclusion criteria: patients under 18, modified methods of Ross procedure. Follow-up period: 104 (49–124) months. **Results and discussion.** The median age of patients was 33 (25–43) years. Hospital mortality accounted for 0.6%. Perioperative myocardial injury was 3.8%, conduction disorder requiring permanent pacemaker implantation accounted for 1.9%, the incidence of strokes and acute kidney injury requiring hemodialysis was 0.6%. Ten-year freedom from autograft reoperation was 88.4%. Ten-year freedom from reoperation for aortic aneurysm accounted for 92%. Predictors of autograft dilatation in the long-term period were: age (OR: 0.942; 95% CI: 0.901–0.984, $p = 0.008$) and the initial size of sinuses of Valsalva (OR: 1.18; 95% CI: 1.027–1.215, $p = 0.01$). **Conclusion.** Ten-year freedom from autograft reoperation due to aortic dilatation and freedom from aortic dilatation ≥ 45 mm was 92% and 37.2%, respectively. The main predictors of autograft dilatation in the postoperative period are the age and the initial diameter of the sinuses of Valsalva.

Keywords: Ross procedure, aorta, valve replacement, aortic valve, pulmonary autograft, aortic dilatation, sinus of Valsalva, risk factors

For citation: Chernov I.I., Enginoyev S.T., Ekimov S.S., Rashidova T.K., Abdulmedzhidova U.K., Guliyev M.A., Ziankou A.A., Gamzaev A.B. Pulmonary autograft dilatation and its risk factors after classical Ross procedure: a retrospective single center study. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):105–111. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-105-111>

ВВЕДЕНИЕ

Протезирование аортального клапана (АК) легочным аутографтом (операция Росса) продемонстрировала отличные непосредственные и отдаленные результаты [1–3]. Несмотря на то что операция Росса показала лучшую выживаемость по сравнению с механическими и биологическими протезами [4–6], в последних американских рекомендациях по приобретенным порокам сердца от 2020 г. стоит класс рекомендаций Пв для пациентов 50 лет и моложе [7]. Однако необходимость повторной операции остается принципиальным ограничением процедуры Росса [8, 9]. И дилатация легочного аутографта в отдаленном периоде является основной причиной повторной операции [10–12]. М. Liebrich и соавт. пришли к выводу, что дилатация корня аорты более злокачественна, чем дилатация средневозходящей части аорты [13]. В последующем дилатация аорты может привести к жизнеугрожающему состоянию — расслоению восходящей аорты [14]. В иностранной литературе опубликованы работы, посвященные диссекции аорты после процедуры Росса [15, 16]. Однако в отечественной литературе данная проблема является малоизученной. В связи с этим является актуальным изучить факторы риска, приводящие к дилатации аорты после классической операции Росса. Целью данной работы было изучить распространенность дилатации легочного аутографта и факторы ее риска после операции Росса у молодых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с апреля 2009 по декабрь 2022 г. 158 больным одним хирургом была выполнена операция Росса классическим способом. Всем больным в дооперационном периоде, интраоперационно и в послеоперационном периоде до выписки из стационара выполнялась эхокардиография. Всем больным 35 лет и старше выполнялась дооперационная коронарография. После выписки из стационара трансторакальная эхокардиография выполнялась по месту жительства или в нашей клинике. Часть пациентов, которые смогли приехать на повторное обследование, проходили его в нашей клинике, другая часть — по месту жительства. Сбор данной информации производился при помощи очной и заочной консультаций. При заочной консультации — при помощи отдела отдаленного мониторинга, где созванивались с пациентом или близким родственником. Критерии включения в исследование: возраст больных 18 лет и старше; больные, кому была выполнена операция классическим способом. Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет, модифицированные методики операции Росса.

Хирургическая техника

Доступ к сердцу осуществлялся через срединную стернотомию. Во всех случаях использовали полное замещение корня аорты (full root replacement). Проксимальный анастомоз легочного аутографта накладывали с использованием непрерывного (3,8% пациентов) или отдельных

узловых швов (96,2%). У больных с дилатацией фиброзного кольца АК использовали укрепление фиброзного кольца при помощи дакроновой полоски (8,2% больных). Устья коронарных артерий имплантировались в легочный аутографт по методике «кнопок». Для реконструкции выводного тракта правого желудочка использовали свежеприготовленный легочный гомографт (Санкт-Петербургский банк гомографтов, Санкт-Петербург, Россия). После окончания искусственного кровообращения (ИК) проводили контрольную чреспищеводную эхокардиографию для оценки функции миокарда и клапанов, гемодинамики на аутографте в аортальной позиции и гомографте в выводном отделе правого желудочка. Длительность операции составила 215 (195–250) минут, время искусственного кровообращения — 137 (121–153) минут, время ишемии миокарда — 114 (102–126) минут (табл. 2). Комбинированные вмешательства выполнены у 25 (15,8%) больных, коронарное шунтирование у 4 (2,5%), хирургия митрального клапана у 12 (7,6%), хирургия трикуспидального клапана у 2 (1,3%) и протезирование восходящего отдела аорты у 7 (4,4%) больных. Более подробно хирургическая техника описана нами в предыдущей статье [1].

Статистический анализ

Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, IL, USA). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали в форме среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае отличия от нормального распределения — в виде медианы и 25-го, 75-го процентилей ($Me [Q1-Q3]$). Время до первого клинического события: реоперации на аутографте, реоперации на аутографте по поводу аневризмы аорты, дилатации неаорты 45 мм и более, $AP \geq 2$ -й степени были оценены с использованием метода Каплана — Майера. Факторы риска дилатации легочного аутографта в отдаленном периоде были оценены с помощью регрессии Кокса. Статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего классическим способом были прооперированы 158 больных. Медиана возраста больных составила 33 (25–43) года, минимальный возраст — 18 лет, максимальный возраст — 58 лет. Большинство прооперированных больных были мужского пола — 118 (74,7%) пациентов. У 61 (38,6%) больного имелась хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК. Ранее перенесенные вмешательства на сердце — у 10 (6,3%) больных. ФП зарегистрирована у 6 (3,8%), а АГ диагностирована у 37 (23,4%) пациентов. В основном больные имели сохранную ФВ ЛЖ — 60 (54–64)%, диаметр проксимальной части восходящего отдела аорты и синусов Вальсальвы составил 36 (30–40) и 35 ± 6 мм. У 92 (58,2%) больных имелся двухстворчатый АК. Более подробные

Параметры	Всего пациентов, n = 158
Возраст, лет (Me [Q1–Q3])	33 (25–43)
Мужчины, n (%)	118 (74,7)
Индекс массы тела, кг/м ² (Me [Q1–Q3])	25 (21–29)
Площадь поверхности тела, м ² (Me [Q1–Q3])	2 (2–2)
ХСН 3–4 ФК по NYHA, n (%)	61 (38,6)
Сопутствующая патология, n (%)	
ИБС	16 (7,5)
ХОБЛ	7 (4,4)
АГ	37 (23,4)
ФП	6 (3,8)
Сахарный диабет	2 (1,3)
Инсульт в анамнезе	5 (3,2)
Кардиохирургические «открытые» вмешательства на сердце в анамнезе	10 (6,3)
ИЭ	44 (27,8)
Эхокардиографические показатели	
ФВ ЛЖ, % (Me [Q1–Q3])	60 (54–64)
СДЛА, мм рт. ст. (Me [Q1–Q3])	30 (25–35)
Размер проксимальной части восходящего отдела аорты, мм (Me [Q1–Q3])	36 (30–40)
Размер синусов Вальсальвы, мм (M ± SD)	35 ± 6
Двухстворчатый АК, n (%)	92 (58,2)
Диаметр ФК АК, мм (Me [Q1–Q3])	24 (22–26)

Таблица 1. Демографические и дооперационные характеристики пациентов

Table 1. Demographic and preoperative characteristics of patients

Примечание: АК — аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКС — электрокардиостимулятор, NYHA — New York Heart Association.

Параметры	Всего пациентов, n = 158
Срединная стернотомия, n (%)	156 (98,7)
Длительность, мин	
Операции, (Me [Q1–Q3])	215 (195–250)
Искусственное кровообращение, (Me [Q1–Q3])	137 (121–153)
Ишемия миокарда, (Me [Q1–Q3])	114 (102–126)
Комбинированные вмешательства, n (%)	
КШ	4 (2,5)
МК	12 (7,6)
ТК	2 (1,3)
Протезирование восходящего отдела аорты	7 (4,4)

Таблица 2. Интраоперационные параметры

Table 2. Intraoperative parameters

Примечание: КШ — коронарное шунтирование, МК — митральный клапан, ТК — трикуспидальный клапан.

Параметры	Всего пациентов, n = 158
Госпитальная летальность, %	1 (0,6)
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%)	8 (5,1)
Тампонада, n (%)	2 (1,3)
Периоперационное повреждение миокарда, n (%)	6 (3,8)
Имплантация постоянного ЭКС, n (%)	3 (1,9)
ПОФП, n (%)	9 (5,7)
Инсульт, n (%)	1 (0,6)
ОПН, n (%)	1 (0,6)
Время нахождения в реанимации, ч (Me [Q1–Q3])	21 (18–41)
Период госпитализации, дней (Me [Q1–Q3])	12 (10–15)

Таблица 3. Постоперационные показатели

Table 3. Postoperative parameters

Примечание: ОПН — острая почечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКС — электрокардиостимулятор.

демографические и интраоперационные данные представлены в таблицах 1 и 2.

В раннем послеоперационном периоде умер 1 пациент (0,6%) от геморрагического шока. Периоперационное повреждение миокарда составило 3,8%, но при выписке из стационара у всех больных имелась такая же ФВ ЛЖ, как и при поступлении (55 (51–60)%) (табл. 3). Нарушение проводимости, потребовавшее имплантации постоянного ЭКС, составило 1,9%, частота инсультов и острого почечного повреждения, потребовавшего гемодиализа, составили 0,6% (табл. 4).

Отдаленный период

Период наблюдения за пациентами составил 104 (49–124) месяца. В отдаленном периоде умерло 4 пациента. Причины летальных исходов у двух неизвестны, у одного печеночная недостаточность в связи с алкоголизмом и у одного — тромбоэмболия легочной артерии. В отдаленном периоде 16 пациентам понадобились повторные вмешательства на аутографте (10-летняя свобода от реоперации на аутографте составила 88,4%) (рис. 1).

Из них у 15 пациентов возникла аневризма аорты с и без значимой аортальной регургитации (АР) (10 больным выполнена операция Дэвида, 3 больным — механическая Бенталл Де Боно, 2 больным — пластика АК с супракоронарным протезированием). Таким образом 10-летняя свобода от реоперации по поводу аневризмы аорты составила 92% (рис. 2), у 1 больного — значительная АР, выполнена пластика АК.

В отдаленном периоде эхокардиографические протоколы были доступны у 117 (74%) больных. Диаметр проксимальной части аорты составил 40 (36–44) мм, синусов Вальсальвы — 40 (36–44) мм. Дилатация (45 мм и более) синусов Вальсальвы или проксимальной части аорты через 10 лет была у 35 пациентов. Десятилетняя свобода от дилатации аорты составила 37,2% (рис. 3). Средний градиент на аутографте — 3 (2–4) мм рт. ст., диаметр ФК АК — 24 (22–26) мм, 2 и более степени АР на аутографте у 30 (25,6%) больных (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Операция Росса считается современной операцией с отличной выживаемостью, низкой частотой эмболических осложнений и отличными гемодинамическими показателями [1–3]. Ряд исследований показал преимущества операции Росса над механическими и биологическим протезами в виде выживаемости, инсультов и свободы от реоперации [4–6]. Однако есть опасения, что легочный аутографт может расширяться в отдаленном периоде с развитием аортальной регургитации, особенно у больных с двухстворчатым АК [17, 18]. По данным W. H. Ryan и его коллег в 59% случаев дилатация аорты являлись причиной реоперации на легочном аутографте [19]. Т. Е. David и соавт. проанализировали отдаленные результаты 212 больных, кому была выполнена операция Росса. Максимальный диаметр аорты 45 мм и более через 16,4 года был у 17 пациентов, но только у 4 пациентов диаметр аорты превышал

50 мм, и им были выполнены повторные вмешательства с сохранением легочного аутографта [3]. Этими же авторами было показано, что аорта увеличивалась на 0,358 мм/год. По нашим данным, расширение аорты являлось самой частой причиной реоперации на легочном аутографте, из 16 пациентов, кому понадобились реоперации на аутографте, у 15 больных была дилатация аорты.

Несколько исследований подтвердили, что дооперационная аортальная регургитация, морфологически двухстворчатый АК являются независимыми факторами риска, приводящими к дилатации неаорты [20, 21]. В немецком регистре операций Росса более высокая степень дилатации аорты и фиброзного кольца наблюдалась у больных с двухстворчатым АК [22]. В последующем это было подтверждено другими авторами [23]. Также было показано, что пациенты с недостаточностью двухстворчатого АК имеют более высокий риск аортальных событий в отдаленном периоде [24, 25]. По данным N. Simon-Kurilik и ее соавт., фактором риска дилатации аутографта после операции Росса являются изначальные размеры синусов Вальсальвы [12]. Также по нашим данным факторами риска дилатации аутографта в отдаленном периоде являлись возраст и изначальные размеры синусов Вальсальвы (табл. 6). В некоторых случаях при дилатации легочного аутографта с или без клапанной регургитации возможно выполнить операцию Дэвида [26]. В качестве профилактики дилатации аутографта были предложены различные модификации: окутывание дакроновым протезом или собственной аортой [27, 28]. В последующем были опубликованы обнадеживающие пятилетние результаты модифицированной методики Росса с 97,4% пятилетней выживаемостью и 100% свободой от дилатации аорты в течение пяти лет. V. A. Starnes и соавт. сравнили классическую методику операции Росса с окутыванием протезом (модифицированная методика) у больных с двухстворчатым АК [29]. В данной статье были продемонстрированы преимущества модифицированной методики в виде снижения реоперации на АК, однако отдаленная выживаемость была одинакова. Хотя модифицированные методики предотвращают дилатацию аорты в отдаленном периоде, они также ограничивают мобильность (одно из важных преимуществ операции Росса). В некоторых экспериментальных работах сообщалось, что синтетический материал вызывает воспаление и фиброз стенки аутографта, что приводит к потере эластичности [30]. С 2014 г. для профилактики дилатации аорты в отдаленном периоде в нашей клинике были введены модифицированные методики (окутывание собственной аортой или дакроновым протезом).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование ограничено небольшим сроком отдаленного наблюдения, носит ретроспективный характер. Десятилетняя свобода от реоперации на аутографте в связи с дилатацией аорты и свобода от дилатации аорты ≥ 45 мм составила 92 и 37,2% соответственно. Главными предикторами развития дилатации

Параметры	Всего пациентов, n = 158
ФВ ЛЖ, % (Me [Q1–Q3])	55 (51–60)
Пиковый градиент на НеоАК, мм рт. ст. (Me [Q1–Q3])	5 (4–7)
Средний градиент на НеоАК, мм рт. ст. (M \pm SD)	4 \pm 2
AP 0–1-й степени, n (%)	155 (98)
2-й степени, n (%)	3 (2)

Таблица 4. Эхокардиографические данные в раннем послеоперационном периоде
Table 4. Echocardiographic data in the early postoperative period

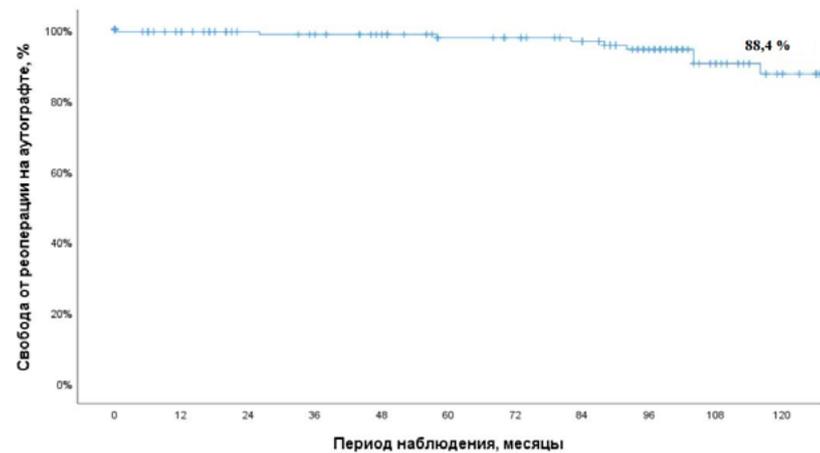


Рисунок 1. Свобода от реоперации на аутографте
Figure 1. Freedom from autograft reoperation

Оставшиеся под наблюдением пациенты:

Мес.	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Пациенты	158	138	127	117	104	100	93	73	41	27	12

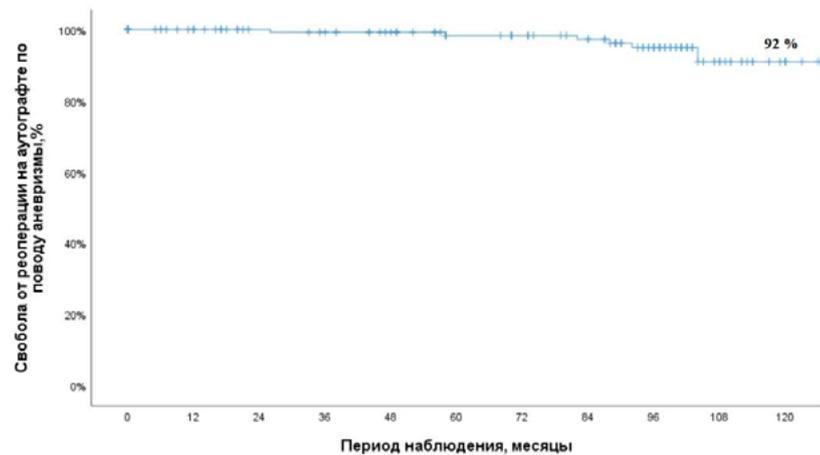


Рисунок 2. Свобода от реоперации по поводу аневризмы аорты
Figure 2. Ten-year freedom from reoperation for aortic aneurysm

Оставшиеся под наблюдением пациенты:

Мес.	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Пациенты	158	138	127	124	117	104	100	93	73	41	28

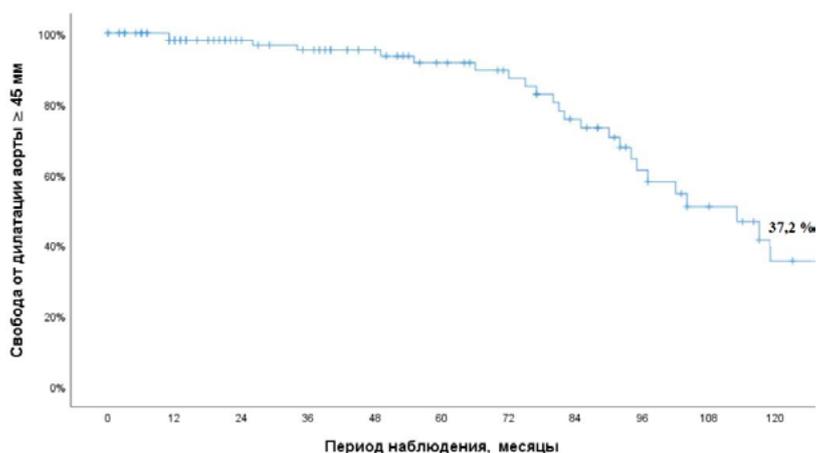


Рисунок 3. Свобода от дилатации аорты ≥ 45 мм
Figure 3. Freedom from aortic dilatation ≥ 45 mm

Оставшиеся под наблюдением пациенты:

Мес	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Пациенты	117	94	73	67	56	46	40	31	23	19	13

Параметры	Всего пациентов, n = 117
ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1–Q3])	59 (55–63)
Пиковый градиент на НеоАК, мм рт. ст. (Ме [Q1–Q3])	6 (4–8)
Средний градиент на НеоАК, мм рт. ст. (Ме [Q1–Q3])	3 (2–4)
Размер ФК АК, мм (Ме [Q1–Q3])	24 (22–26)
AP ≥ 2 степени, n (%)	30 (25,6)
Размер проксимального отдела восходящего отдела аорты, мм (Ме [Q1–Q3])	40 (36–44)
Размер синусов Вальсальвы, мм (Ме [Q1–Q3])	40 (36–44)

Таблица 5. Эхокардиографические данные в отдаленном периоде наблюдения
Table 5. Long-term echocardiographic data

Факторы	Однофакторный			Многофакторный		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	0,953	0,916–0,993	0,020	0,942	0,901–0,984	0,008
Изначальный размер аорты синусов Вальсальвы	1,091	1,011–1,177	0,025	1,118	1,027–1,215	0,01

Таблица 6. Анализ предикторов развития дилатации аутографта в отдаленном периоде
Table 6. Analysis of predictors of autograft dilatation in the long-term period

аутографта в послеоперационном периоде являются изначальный диаметр синусов Вальсальвы и возраст. И у пациентов с факторами риска дилатации аорты, на наш взгляд, необходимо выполнять модифицированные методики операции Росса.

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 Tsaroev B., Chernov I., Enginoyev S., Mustaev M. Survival and freedom from reoperation after the Ross procedure in a Russian adult population: A single-center experience. JTCVS Open. 2022;10:140–7. DOI: 10.1016/j.jxon.2022.04.026
- 2 Flynn C.D., Bono J.H. De, Muston B., Rattan N., Tian D.H., Larobina M., et al. Systematic review and meta-analysis of long-term outcomes in adults undergoing the Ross procedure. Ann Cardiothorac Surg. 2021;10(4):411–9. DOI: 10.21037/acs-2021-rp-30
- 3 David T.E., Ouzounian M., David C.M., Lafreniere-Roula M., Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157:201–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.037
- 4 Buratto E., Shi W.Y., Wynne R., Poh C.L., Larobina M., O’Keefe M., et al. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1337–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.048
- 5 Mazine A., Rocha R.V., El-Hamamsy I., Ouzounian M., Yanagawa B., Bhatt D.L., et al. Ross procedure vs mechanical aortic valve replacement in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol. 2018;3:978–87. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2946
- 6 Gofus J., Fila P., Drabkova S., Zacek P., Ondrasek J., Nemecek P., et al. Ross procedure provides survival benefit over mechanical valve in adults: a propensity-matched nationwide analysis. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2022;61:1357–65. DOI:10.1093/ejcts/ezac013
- 7 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
- 8 Chambers J.C., Somerville J., Stone S., Ross D.N. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. Circulation. 1997;96:2206–14. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2206
- 9 Elkins R.C., Lane M.M., McCue C. Pulmonary autograft reoperation: incidence and management. Ann Thorac Surg. 1996;62:450–5. PMID: 8694604.
- 10 Abeln K.B., Ehrlich T., Souko I., Brenner F., Schäfers H.J. Autograft reoperations after the Ross procedure. Eur J Cardiothorac Surg. 2023;63(5):ezad117. DOI: 10.1093/ejcts/ezad117
- 11 Romeo J.L.R., Papageorgiou G., da Costa F.F.D., Sievers H.H., Bogers A.J.J.C., El-Hamamsy I., et al. Long-term clinical and echocardiographic outcomes in young and middle-aged adults undergoing the Ross Procedure. JAMA Cardiol. 2021;6(5):539–48. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7434
- 12 Bichell D.P. Autograft root dilation after the Ross procedure is not benign. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2021;12(4):516–7. DOI: 10.1177/21501351211015927
- 13 Kalogerakos P.D., Zafar M.A., Li Y., Mukherjee S.K., Ziganshin B.A., Rizzo J.A., et al. Root dilatation is more malignant than ascending aortic dilation. J Am Heart Assoc. 2021;10:e020645. DOI: 10.1161/JAHA.120.020645
- 14 Malaisrie S.C., Szeto W.Y., Halas M., Girardi L.N., Coselli J.S., Sundt T.M., et al. The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: Surgical treatment of acute type A aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162:735–58.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.053
- 15 Siudalska H., Kuśmierczyk M., Różański J., Petryka-Mazurkiewicz J., Kumor M., Michałowska A.M., et al. Aortic dissection after the Ross procedure. Kardiol Pol. 2021;79(6):702–3. DOI: 10.33963/kp.15957
- 16 Richey S., Fiore A.C., Huddleston C.B. Type A aortic dissection after the Ross procedure. Ann Thorac Surg. 2018;106:e105–6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.042
- 17 Hahn R.T., Roman M.J., Mogtader A.H., Devereux R.B. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. J Am Coll Cardiol. 1992;19:283–8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90479-7
- 18 Nistri S., Sorbo M.D., Marin M., Palisi M., Scognamiglio R., Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. Heart. 1999;82:19–22. DOI: 10.1136/hrt.82.1.19
- 19 Ryan W.H., Squiers J.J., Harrington K.B., Goodenow T., Rawitscher C., Schaffer J.M., et al. Long-term outcomes of the Ross procedure in adults. Ann Cardiothorac Surg. 2021;10:499–508. DOI: 10.21037/acs-2021-rp-fs-28
- 20 Fujita B., Aboud A., Sievers H.H., Ensminger S. State-of-the-art: Insights from the Ross Registry. JTCVS Tech. 2021;10:396–400. DOI: 10.1016/j.jxjc.2021.05.027
- 21 Nappi F., Iervolino A., Avtara Singh S.S. The effectiveness and safety of pulmonary autograft as living tissue in Ross procedure: a systematic review. Transl Pediatr. 2022;11(2):280–97. DOI: 10.21037/tp-21-351

- 22 Hanke T, Charitos E.L, Stierle U, Robinson D.R., Hemmer W, Moritz A., et al. The Ross operation — a feasible and safe option in the setting of a bicuspid aortic valve? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2010;38:333–9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.01.064
- 23 Sharifulin R., Bogachev-Prokophiev A., Zheleznev S., Demin I., Pivkin A., Afanasyev A., et al. Factors impacting long-term pulmonary autograft durability after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:134–41.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.046
- 24 Girdauskas E., Disha K., Raisin H.H., Secknus M.-A., Borger M.A., Kuntze T. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2012;42:832–8. DOI: 10.1093/ejcts/ezs137
- 25 Girdauskas E., Disha K., Rouman M., Espinoza A., Borger M.A., Kuntze T. Aortic events after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve root phenotype: echocardiographic follow-up study. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2015;48:e71–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezv259
- 26 Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Кондратьев Д.А., Зеньков А.А., Абдурахманов А.А., Тарасов Д.Г. Операция Дэвида после Росса: серия клинических случаев. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4767. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4767
- 27 Skillington P.D., Mokhles M.M., Takkenberg J.J.M., Larobina M., O'Keefe M., Wynne R., et al. The Ross procedure using autologous support of the pulmonary autograft: techniques and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:S46–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.068
- 28 Slater M., Shen L., Welke K., Komanapalli C., Ungerleider R. Modification to the Ross procedure to prevent autograft dilatation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005;181–4. DOI: 10.1053/j.pcsu.2005.01.022
- 29 Starnes V.A., Elsayed R.S., Cohen R.G., Olds A.P., Bojko M.M., Mack W.J., et al. Long-term outcomes with the pulmonary autograft inclusion technique in adults with bicuspid aortic valves undergoing the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(1):43–52.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.01.101
- 30 Nappi F., Spadaccio C., Castaldo C., Di Meglio F., Nurzynska D., Montagnani S., et al. Reinforcement of the pulmonary artery autograft with a polyglactin and polydioxanone mesh in the Ross operation: experimental study in growing lamb. *J Heart Valve Dis.* 2014 Mar;23(2):145–8. PMID: 25076542.
- 11 Romeo J.L.R., Papageorgiou G., da Costa F.F.D., Sievers H.H., Bogers A.J.J.C., El-Hamamsy I., et al. Long-term clinical and echocardiographic outcomes in young and middle-aged adults undergoing the Ross Procedure. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):539–48. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7434
- 12 Bichell D.P. Autograft root dilation after the Ross procedure is not benign. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2021;12(4):516–7. DOI: 10.1177/21501351211015927
- 13 Kalogerakos P.D., Zafar M.A., Li Y., Mukherjee S.K., Ziganshin B.A., Rizzo J.A., et al. Root dilatation is more malignant than ascending aortic dilation. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e020645. DOI: 10.1161/JAHA.120.020645
- 14 Malaisrie S.C., Szeto W.Y., Halas M., Girardi L.N., Coselli J.S., Sundt T.M., et al. The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: Surgical treatment of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162:735–58.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.053
- 15 Siudalska H., Kuśmierczyk M., Róžański J., Petryka-Mazurkiewicz J., Kumor M., Michałowska A.M., et al. Aortic dissection after the Ross procedure. *Kardiol Pol.* 2021;79(6):702–3. DOI: 10.33963/kp.15957
- 16 Richey S., Fiore A.C., Huddleston C.B. Type A aortic dissection after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:e105–6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.042
- 17 Hahn R.T., Roman M.J., Mogtader A.H., Devereux R.B. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:283–8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90479-7
- 18 Nistri S., Sorbo M.D., Marin M., Palisi M., Scognamiglio R., Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart.* 1999;82:19–22. DOI: 10.1136/hrt.82.1.19
- 19 Ryan W.H., Squiers J.J., Harrington K.B., Goodenow T., Rawitscher C., Schaffer J.M., et al. Long-term outcomes of the Ross procedure in adults. *Ann Cardiothorac Surg.* 2021;10:499–508. DOI: 10.21037/acs-2021-rp-fs-28
- 20 Fujita B., Aboud A., Sievers H.H., Ensminger S. State-of-the-art: Insights from the Ross Registry. *JTCVS Tech.* 2021;10:396–400. DOI: 10.1016/j.xjtc.2021.05.027
- 21 Nappi F., Iervolino A., Avtaar Singh S.S. The effectiveness and safety of pulmonary autograft as living tissue in Ross procedure: a systematic review. *Transl Pediatr.* 2022;11(2):280–97. DOI: 10.21037/tp-21-3017
- 22 Hanke T, Charitos E.L, Stierle U, Robinson D.R., Hemmer W, Moritz A., et al. The Ross operation — a feasible and safe option in the setting of a bicuspid aortic valve? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2010;38:333–9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.01.064
- 23 Sharifulin R., Bogachev-Prokophiev A., Zheleznev S., Demin I., Pivkin A., Afanasyev A., et al. Factors impacting long-term pulmonary autograft durability after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:134–41.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.046
- 24 Girdauskas E., Disha K., Raisin H.H., Secknus M.-A., Borger M.A., Kuntze T. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2012;42:832–8. DOI: 10.1093/ejcts/ezs137
- 25 Girdauskas E., Disha K., Rouman M., Espinoza A., Borger M.A., Kuntze T. Aortic events after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve root phenotype: echocardiographic follow-up study. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2015;48:e71–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezv259
- 26 Chernov I.I., Enginoyev S.T., Kondrat'ev D.A., Zenkov A.A., Abdurakhmanov A.A., Tarasov D.G. The David procedure after the Ross operation: case series. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4767 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4767
- 27 Skillington P.D., Mokhles M.M., Takkenberg J.J.M., Larobina M., O'Keefe M., Wynne R., et al. The Ross procedure using autologous support of the pulmonary autograft: techniques and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:S46–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.068
- 28 Slater M., Shen L., Welke K., Komanapalli C., Ungerleider R. Modification to the Ross procedure to prevent autograft dilatation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005;181–4. DOI: 10.1053/j.pcsu.2005.01.022
- 29 Starnes V.A., Elsayed R.S., Cohen R.G., Olds A.P., Bojko M.M., Mack W.J., et al. Long-term outcomes with the pulmonary autograft inclusion technique in adults with bicuspid aortic valves undergoing the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(1):43–52.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.01.101
- 30 Nappi F., Spadaccio C., Castaldo C., Di Meglio F., Nurzynska D., Montagnani S., et al. Reinforcement of the pulmonary artery autograft with a polyglactin and polydioxanone mesh in the Ross operation: experimental study in growing lamb. *J Heart Valve Dis.* 2014 Mar;23(2):145–8. PMID: 25076542.

REFERENCES

- 1 Tsaroev B., Chernov I., Enginoyev S., Mustaev M. Survival and freedom from reoperation after the Ross procedure in a Russian adult population: A single-center experience. *JTCVS Open.* 2022;10:140–7. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.04.026
- 2 Flynn C.D., Bono J.H. De, Muston B., Rattan N., Tian D.H., Larobina M., et al. Systematic review and meta-analysis of long-term outcomes in adults undergoing the Ross procedure. *Ann Cardiothorac Surgery.* 2021;10(4):411–9. DOI: 10.21037/acs-2021-rp-30
- 3 David T.E., Ouzounian M., David C.M., Lafreniere-Roula M., Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:201–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.037
- 4 Buratto E., Shi W.Y., Wynne R., Poh C.L., Larobina M., O'Keefe M., et al. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1337–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.048
- 5 Mazine A., Rocha R.V., El-Hamamsy I., Ouzounian M., Yanagawa B., Bhatt D.L., et al. Ross procedure vs mechanical aortic valve replacement in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3:978–87. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2946
- 6 Gofus J., Fila P., Drabkova S., Zacek P., Ondrasek J., Nemecek P., et al. Ross procedure provides survival benefit over mechanical valve in adults: a propensity-matched nationwide analysis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2022;61:1357–65. DOI:10.1093/ejcts/ezac013
- 7 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
- 8 Chambers J.C., Somerville J., Stone S., Ross D.N. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation.* 1997;96:2206–14. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2206
- 9 Elkins R.C., Lane M.M., McCue C. Pulmonary autograft reoperation: incidence and management. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:450–5. PMID: 8694604.
- 10 Abeln K.B., Ehrlich T., Souko I., Brenner F., Schäfers H.J. Autograft reoperations after the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023;63(5):ezad117. DOI: 10.1093/ejcts/ezad117

Острый аппендицит: как часто выполняется «напрасная» аппендэктомия?

Тимербулатов Шамиль Вилевич — д.м.н., профессор, кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0002-4832-6363

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

Федоров Сергей Владимирович — д.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0002-6106-0301

Гафарова Айгуль Радиковна — кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2874-7213

Тимербулатов Виль Мамитович — д.м.н., профессор, кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0003-1696-3146

Сибяев Вазир Мазгутувич — д.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8570-8133

Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, С.В. Федоров, А.Р. Гафарова, В.М. Тимербулатов, В.М. Сибяев*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Тимербулатов Шамиль Вилевич, e-mail: timersh@yandex.ru

Аннотация

Введение. На сегодня не существует общепринятого подхода в выборе лечебной тактики при остром катаральном аппендиците и, соответственно, понимания так называемой «напрасной» аппендэктомии. **Цель работы.** Изучить частоту выполнения т. н. «напрасных» аппендэктомий при остром аппендиците. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов 1590 аппендэктомий за 2003–2005 гг. и проспективное нерандомизированное исследование 1112 пациентов за 2018–2019 гг. За первый период наблюдения обследование включало физикальное, лабораторное исследования, во II период обследование по шкале Alvarado, УЗИ, видеолапароскопию. **Результаты и обсуждение.** В первый период катаральные формы аппендицита были в 7,82%, во II — 3,04%, патогистологически во всех случаях диагнозы были подтверждены. **Заключение.** Случаев выполнения «напрасных» аппендэктомий по результатам клинического, эндоскопического и патоморфологического исследований не выявлено, однако неоднозначная трактовка острого катарального аппендицита в национальных клинических рекомендациях по острому аппендициту не позволяет делать однозначные выводы из исследования.

Ключевые слова: острый катаральный аппендицит, аппендэктомия, шкала Alvarado, лапароскопия, «напрасная» аппендэктомия, диагностические ошибки

Для цитирования: Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Федоров С.В., Гафарова А.Р., Тимербулатов В.М., Сибяев В.М. Острый аппендицит: как часто выполняется «напрасная» аппендэктомия? Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):112–118. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-112-118>

Acute Appendicitis: How Often is Appendectomy Negative?

Shamil V. Timerbulatov*, Mahmud V. Timerbulatov, Sergei V. Fedorov, Aigul R. Gafarova, Vil M. Timerbulatov, Vazir M. Sibaeв

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Shamil V. Timerbulatov, e-mail: timersh@yandex.ru

Abstract

Introduction. At present, medical practice lacks a unified approach to the choice of therapeutic tactics for acute catarrhal appendicitis and therefore lacks understanding of negative appendectomy. **Aim.** To study the incidence of negative appendectomy in acute appendicitis. **Materials and methods.** The methodology involved a retrospective analysis of the results of 1590 appendectomies performed from 2003 to 2005 and a prospective non-randomized study of 1112 patients for the period from 2018 to 2019. During the first observation period, the examination included physical and laboratory examinations, and in the second period, Alvaro scoring, ultrasound scan, and videolaparoscopy. **Results and discussion.** In the first period, catarrhal forms of appendicitis were reported in 7.82% of cases, while in the second period — in 3.04%. The diagnoses were confirmed pathohistologically in all cases. **Conclusion.** No cases of performing negative appendectomy were reported, based on the results of clinical, endoscopic and pathomorphological examinations. However, the ambiguous interpretation of acute catarrhal appendicitis in the national clinical practice guidelines for acute appendicitis does not allow for unambiguous conclusions from the study.

Keywords: acute catarrhal appendicitis, appendectomy, Alvarado score, laparoscopy, negative appendectomy, diagnostic error

For citation: Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov M.V., Fedorov S.V., Gafarova A.R., Timerbulatov V.M., Sibaeв V.M. Acute appendicitis: how often is appendectomy negative? *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):112–118. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-112-118>

Shamil V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4832-6363

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

Sergei V. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-6106-0301

Aigul R. Gafarova — Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2874-7213

Vil M. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-1696-3146

Vazir M. Sibaeв — Dr. Sci. (Med.), Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8570-8133

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость острым аппендицитом (ОА) в общей популяции составляет 0,1–0,6% с тенденцией к снижению [1], а в Российской Федерации составляет 5 чел. на 1000 населения [2]. Аппендэктомия (АЭ) производится в 2–3 раза чаще у женщин [3], причиной считается гипердиагностика заболевания. Пожизненный риск развития аппендицита составляет 1:15 [4].

В западных странах частота АЭ неуклонно снижается начиная с 1990 г. (ОШ = –0,36; 95% ДИ: –0,97–026) [4]. Доля пациентов с ОА в хирургических стационарах достигает 20–50% от общего числа больных, число АЭ — до 70–80% к общему количеству экстренных операций [5]. Диагностические ошибки при ОА в среднем встречаются в 2,4%, в том числе 2,2% в сторону гипердиагностики, 0,2% — гиподиагностики и служат причиной выполнения «напрасных» АЭ или задержки хирургического вмешательства с развитием перфорации червеобразного отростка (ЧО) [6]. В России количество аппендэктомий за последние 17 лет сократилось в 1,8 раза [7].

Диагностика ОА остается сложной задачей, особенно у молодых женщин [8]. Указанные сложности связаны с высокой частотой так называемых «ненужных» необоснованных аппендэктомий (АЭ), связанных с высокой частотой послеоперационных осложнений, увеличением продолжительности пребывания в стационаре и затрат на лечение [9–11].

В настоящее время КТ в диагностике ОА считают рутинным методом исследования, особенно с низкими дозами облучения при сохранении диагностических возможностей [12–14], а при более низком уровне применения КТ отмечается более высокая частота необоснованных АЭ [15]. Для дооперационной диагностики ОА используются рекомендации, основанные на оценке клинических симптомов, проявлений воспалительной реакции [16], хотя их уровень является недостаточно высоким и может привести к повышению вероятности выполнения необоснованной АЭ.

Задержка операции при подозрении на ОА может увеличить риск перфорации ЧО [17]. Поэтому некоторые хирурги у пациентов с сомнительными проявлениями ОА предпочитают раннюю операцию, а не определенный период клинического наблюдения. Такой период, приводя к выполнению потенциально ненужной операции, сопровождается послеоперационными осложнениями [9–11].

В то же время при макроскопически нормальном ЧО есть риск наличия воспалительных изменений при микроскопическом исследовании [18] и повторной госпитализации пациентов [19].

Широко известна шкала диагностики ОА по A. Alvarado, при ее использовании доля «напрасных» АЭ составляет 14,3–17,5% [20], а при ультразвуковом исследовании — 12,3% [1]. При положительном заключении УЗИ примерно в 6,7% удаляется неизмененный червеобразный отросток [1].

Точность КТ в диагностике ОА достигает 94–100%, а доля «напрасных» АЭ при этом составляет 3–8% [21], и существует мнение, что КТ не снижает частоту негативной АЭ [22]. Лапароскопия имеет высокую

точность, до 92,0–95,8% [23], является нередко окончательным методом диагностики, она позволяет снизить количество диагностических ошибок и исключить катаральную форму ОА. При оригинальной шкале диагностики ОА в Брунейском RIPAS Hospital [24] «напрасная» АЭ была выполнена в 19,4%, прогнозный показатель «негативной» АЭ составил 13,5%. При положительном заключении УЗИ доля «напрасных» АЭ составила 6,7% [1], при КТ — до 3–8% [21].

Лапароскопия — наиболее информативный метод диагностики ОА, диагностические ошибки отмечаются в 1,7–3,0%, исследование малоинформативно в 6,6–8,5% из-за анатомических особенностей [1, 21], метод позволяет полностью исключить катаральную форму ОА. Лапароскопия практически во всех случаях позволяет установить диагноз при острой абдоминальной патологии. Так, диагностическая точность на 4655 видеолапароскопий составила 96,5% [25].

Цель исследования: изучить частоту так называемой «напрасной» аппендэктомии при остром аппендиците.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов 1590 аппендэктомий за 2003–2005 гг. (I период) и проспективное рандомизированное исследование 1112 пациентов за 2018–2019 гг. (II период). Обследование больных в I период включало общепринятое физикальное, лабораторное исследование органов брюшной полости, лапароскопию, во II период обследование включало клиничко-лабораторную оценку риска наличия острого аппендицита по шкале A. Alvarado, УЗИ и видеолапароскопию, при сложных случаях — КТ. Проанализированы результаты морфологического исследования червеобразных отростков 877 пациентов, перенесших аппендэктомию.

Для статистического анализа материалов исследования были использованы компьютерные программы NNPRD (Pro-356, Россия), Excel (Microsoft Software, США). Выборочные средние стандартизированные значения оценивались по z -критерию Фишера, значимость различия в сравниваемых группах по отношению шансов с 95% доверительным интервалом, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первый период наблюдения диагностика ОА основывалась на физикальном обследовании с выявлением наиболее частых симптомов заболевания, лабораторном исследовании крови (наличие лейкоцитоза), у 23,3% проводилось УЗИ (точность составляла 93,4%), при сомнительных случаях проводили диагностическую лапароскопию. Из общего числа пациентов, госпитализированных с подозрением на ОА, диагноз был подтвержден и в 57,3% выполнена АЭ.

Во второй период всем больным проводили оценку риска наличия ОА по шкале Alvarado. Из общего числа госпитализированных пациентов с подозрением на ОА диагноз был подтвержден и 64,01% больных выполнена АЭ. УЗИ проведено в 58,4%. Лапароскопия проводилась при неясном диагнозе, при подозрении на наличие

другой экстренной абдоминальной патологии, при числе баллов 5–8 по шкале Alvarado.

Из общего числа оперированных пациентов диагностическая или оперативная видеолапароскопия была выполнена в 77,86 %, а диагностическая лапароскопия к общему числу больных с подозрением на ОА составила 49,84 %. УЗИ проводилось у 52,6 % с подозрением на ОА, совпадение с интраоперационным диагнозом было в 62,3 %.

Результаты лапароскопического исследования при подозрении на ОА в два сравниваемых периода приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, доля подтвержденных диагнозов ОА при лапароскопии была значимо выше во II период исследования — 64,58 % против 40,45 % (ОШ — 0,3713 (95 % ДИ 0,3032–0,4546), $p < 0,001$; z -критерий Фишера — 9,580). Это произошло после внедрения клинической оценки больных по шкале Alvarado, существенного сокращения случаев визуально определяемых причин синдрома «болеет в правой подвздошной области» и острых гинекологических заболеваний путем широкого использования УЗИ. До настоящего времени остается сложной диагностика до видеолапароскопии острого мезентериального лимфаденита, чаще ассоциированного вирусной инфекцией, чаще всего герпетической инфекцией.

В первый период, после операции острый катаральный аппендицит был выявлен в 4,52 %, а после патологического исследования макропрепарата — 7,82 %; соответственно, во II период — 1,74 и 3,04 % (табл. 2). Во всех этих случаях интраоперационно видеолапароскопически «катаральные» изменения были оценены как флегмонозный аппендицит. Следует также отметить, что 1,74 % больных во II период исследования были оперированы открытым способом на основании оценки по шкале Alvarado без лапароскопии при очевидных данных за острый аппендицит.

Внедрение клиничко-лабораторной оценки пациентов с ОА по шкале Alvarado, более широкое применение видеолапароскопии (до 70,5 %) позволили существенно уменьшить число «катарального» ОА и, соответственно, напрасных АЭ с 7,82 до 3,04 % (ОШ 2,686 (95 % ДИ: 1,794–4,008), $p < 0,0001$; z -критерий Фишера — 4,813). Увеличение частоты гангренозного ОА ($p < 0,001$) и сокращение перфоративного аппендицита в общей структуре ОА можно объяснить также повышением качества уточненной дооперационной диагностики, особенно выяснением причин болей в правой подвздошной области, в частности, выяснением достаточно высокой частоты острого мезентериального лимфаденита (25,43–35,20 % в сравниваемые периоды). Из вышеприведенных данных следует, что диагностическая точность видеолапароскопии во II период исследования составила 97 %.

Поэтому представлял интерес анализ сопоставления заключительного клинического диагноза и патогистологического заключения (патологоанатомического диагноза), для чего были изучены 877 операционных образцов (червеобразных отростков) (табл. 3).

Выявленные заболевания	Периоды исследования	
	I	II
1 а. Острый перфоративный аппендицит	2,89 %	3,94 %
1 б. Острый гангренозный аппендицит	3,56 %	8,38 %
1 с. Острый флегмонозный аппендицит	32,17 %	51,65 %
1 д. Острый катаральный аппендицит	1,83 %	0,61 %
Всего	40,45 %	64,58 %
2. Острый мезентериальный лимфаденит	25,43 %	35,20 %
3. Патологии не выявлено	24,56 %	0
4. Острые гинекологические заболевания	8,76 %	0
5. Терминальный илеит и другие заболевания кишечника	0,96 %	0,19 %

Таблица 1. Результаты диагностической лапароскопии при подозрении на острый аппендицит
Table 1. Results of diagnostic laparoscopy for suspected acute appendicitis

Диагнозы	Периоды исследования		Отношение шансов (95 % ДИ)/ p
	I (n = 1590)	II (n = 1014)	
Острый перфоративный аппендицит	7,14 % (113)	4,47 % (45)	1,6474 (1,1553–2,3492) $p < 0,0058$
Острый гангренозный аппендицит	8,80 % (140)	14,42 % (146)	0,5740 (0,4486–0,7346), $p < 0,001$
Острый флегмонозный аппендицит	76,24 % (1213)	78,07 % (792)	0,9019 (0,7470–1,0889) $p < 0,2827$
Острый катаральный аппендицит	7,82 % (124)	3,04 % (31)	2,6821 (1,7977–4,0084) $p < 0,0001$

Таблица 2. Заключительные диагнозы у пациентов при выписке
Table 2. Final discharge diagnoses

Формы аппендицита	Клинический диагноз	Патогистологическое заключение	
Острый катаральный аппендицит	33 (3,76 %)	Острый простой аппендицит	27 (3,08 %)
		Острый поверхностный аппендицит	49 (5,59 %)
Острый флегмонозный аппендицит	681 (77,65 %)	Острый флегмонозный аппендицит	744 (84,83 %)
		Острый гангренозный аппендицит	57 (6,5 %)
	96,24 %		91,33 %

Таблица 3. Сравнительная характеристика заключительного клинического диагноза и патогистологического заключения при остром аппендиците
Table 3. Comparative characteristics of final clinical diagnosis and histopathological report in acute appendicitis

Как следует из таблицы 3, хирургами допускается гипердиагностика деструктивных форм ОА (гангренозного ОА) с 6,5 до 18,59 %; в целом с 91,33 до 96,24 %; в 43 случаях (4,90 %) катаральные формы ОА были приняты за флегмонозный аппендицит. В последних случаях интраоперационно и при лапароскопии сомнений в наличии острого аппендицита у хирургов не было, а в остальных 33 случаях клинический диагноз был сомнительным и нуждался в патоморфологическом подтверждении. Разница между клиническими диагнозами и патогистологическими заключениями при неструктивных формах ОА была статистически значимой (ОШ — 0,4121 (95 % ДИ 0,2708–0,6271),

$p < 0,001$; z -критерий Фишера — 4,138). Таким образом, при патогистологическом исследовании все изученные ЧО были с признаками воспаления и все аппендэктомии были обоснованными.

ОБСУЖДЕНИЕ

В национальных клинических рекомендациях [26] катаральный аппендицит (простой, поверхностный) определяется как «форма острого аппендицита, являющаяся осложнением другого воспалительного процесса в брюшной полости, с первичным поражением органов малого таза, лимфатических узлов, тонкой кишки и т. п.».

В данном документе указывается, что во время лапароскопии «...если же имеется свободное свисание на инструменте «симптом карандаша», то необходимо отказаться от аппендэктомии и выполнить дальнейшую ревизию органов брюшной полости...». Остается неуточненным подход к хирургической тактике при остром катаральном аппендиците, а рекомендации по уточнению других возможных причин при несоответствии интраоперационной находке клинических данных являются не совсем убедительными. Следует учесть, что АЭ чаще выполняется в условиях маломощных медицинских организаций с ограниченными возможностями инструментальных методов исследования (лапароскопия, УЗИ, КТ, МРТ).

Несмотря на развитие ультразвуковых методов и лапароскопии, доля удаленных нормальных червеобразных отростков остается высокой (20%) [25].

Однако осложнения и летальность выше при недиагностированном аппендиците до перфорации ЧО, чем при удалении нормального аппендикса [27].

В последние годы в публикациях указывается частота «напрасных» АЭ в пределах 2–9% [28–30].

В результате роста числа пациентов, которым проводили предоперационную визуализацию, с 30 до 93% и применения лапароскопической АЭ необоснованные аппендэктомии сократились с 7,5–10 до 1,7% [30].

Существует мнение, что АЭ при простом аппендиците — диагностическая и тактическая ошибка [3, 31]. Необоснованные, так называемые «напрасные» АЭ связаны, как правило, с диагностическими ошибками. Сочетанное применение УЗИ и КТ позволяет увеличить точность диагностики до 98% [2], а при лапароскопии — до 98,2–100%.

В то же время и при лапароскопии не всегда просто дифференцировать деструктивные и простые формы ОА. В национальных клинических рекомендациях отмечается, что если есть только лишь инъекция сосудов серозы червеобразного отростка при отсутствии других признаков деструктивного воспаления, в частности, при отсутствии «симптома карандаша +» и свободном свисании на инструменте, рекомендуется отказаться от аппендэктомии и выполнить дальнейшую ревизию органов брюшной полости, малого таза, лимфоузлов брыжейки тонкой кишки [26].

Великобритания относится к числу стран, где выявляется высокая частота «напрасных» аппендэктомий [32–34]. Эти показатели значительно выше по сравнению

с другими странами Европы: Италией, Португалией, Испанией, Ирландией (10,2% против 28,2% у женщин и 2,6% против 12,1% у мужчин).

Одной из причин, объясняющих данные различия, авторы считают более высокую долю госпитализации пациентов с болями «в правой подвздошной ямке» в этих странах, в отличие от Великобритании (42,5% против 17,3% у женщин и 68,5% против 48,6% у мужчин).

Так, при гистологическом исследовании удаленных ЧО у 12,1% пациентов мужского пола и у 28,2% женского пола патологических изменений выявлено не было [35]. Частота «напрасных» АЭ — удаления неизменного ЧО при периодическом болевом синдроме в правой подвздошной области, колеблется от 11 до 49% [35].

Приведены сравнительные данные исследований пациентов с ОА до и после применения методов визуализации [35]: до — «напрасные» АЭ выполнялись у 21%, после — у 6% пациентов ($p < 0,001$). Всем больным проводилось УЗИ, у 31% — дополнительно КТ и у 5% диагностическая лапароскопия.

Различают две морфологические формы острого катарального аппендицита [36]: простой и поверхностный ОА, вторая форма отличается прогрессированием воспалительного процесса по сравнению с простым ОА.

Острый простой, поверхностный аппендицит в результате клинико-морфологического анализа 2187 больных был выявлен у 89 (8%) [37], причем из этого числа в 6,6% морфологические изменения не выявлялись. По другим данным, при морфологическом исследовании простые и поверхностные формы были в 17,1% [38], неизменный ЧО — в 1,1%.

Профилактика. По нашим данным, острый катаральный аппендицит в структуре ОА во II период исследования составил 1,06% (против 4,52% в первый период), чаще всего простые формы ОА при лапароскопии и операциях принимаются за флегмонозные формы. Сокращение числа операций по поводу простых форм произошло после внедрения в клиническую практику шкалы Alvarado и более широкого применения видеолапароскопии. Важно отметить, что при выполнении диагностической лапароскопии и подтверждении диагноза ОА диагностический этап завершился, как правило, лапароскопической АЭ. Оперативные вмешательства по поводу простых форм ОА выполнялись в 3,76%, хотя при гистологическом исследовании доля данных видов АЭ составила 8,6%. В то же время во всех случаях патогистологически были выявлены изменения, характерные для острого простого или поверхностного ОА, т. е. «напрасных» АЭ, выявлено не было. Представляется, что понятие «напрасной аппендэктомии» связано преимущественно с самим пониманием острого катарального аппендицита как формы ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По большей части проблема «напрасных» АЭ связана с отношением хирургов, патоморфологов к так называемому «простому» или «катаральному» ОА, особенно при минимальных, сомнительных находках во время лапароскопии и оперативного вмешательства. Так как существуют патогистологические признаки (критерии)

простого аппендицита, которые могли бы подтвердить обоснованность выполненной АЭ? Каковы действия хирурга в такой ситуации? В национальных клинических рекомендациях [26] ответы на эти вопросы отсутствуют. При возникновении послеоперационных осложнений при АЭ по поводу простого, катарального ОА, небедительных патогистологических данных исследования ЧО могут возникать сложности при экспертизе, особенно при обращении пациента по поводу «напрасной» АЭ. Полагаем, что в указанных национальных клинических рекомендациях необходимо четко определить тактику хирурга при подобных ситуациях: что должен делать хирург при обнаружении острого катарального аппендицита во время лапароскопии, особенно после лапаротомии: выполнять аппендэктомию, или назначить антибиотики, или наблюдать больного? Эти вопросы возникают в районных, центральных районных больницах при отсутствии УЗИ, КТ, диагностической лапароскопии.

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

- Натрошвили А.Г., Шулуто А.М., Насиров Ф.Н. Результаты применения модифицированной диагностической шкалы у больных острым аппендицитом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010;8:24–7.
- Левитский В.Д., Гуляев А.А., Ярцев П.А., Роголь М.Р. Современные подходы к диагностике и лечению острого аппендицита. Эндоскопическая хирургия. 2011;17(1):55–61.
- Евсюков О.А., Суидуков А.В., Кубышкин В.А. Особенности лечения острого аппендицита у ВИЧ-инфицированных больных. Инфекционные болезни. 2008;6(4):54–7.
- Ferris M., Quan S., Kaplan B.S., Molodecky N., Ball C.G., Chernoff G.W., et al. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Ann Surg.* 2017;266(2):237–41. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002188
- Кригер А.Г., Федоров А.В., Воскресенский П.К., Дронов А.Ф. Острый аппендицит. М.: Медпрактика-М; 2002.
- Слесаренко С.С., Лисунев А.Ю. Особенности хирургической тактики и лечения острого аппендицита на современном этапе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;4(3):111–8.
- Ревшвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;3:88–97. DOI: 10.17116/hirurgia201903188
- Bhangu A., Soreide K., Di Saverio S., Assarsson J.H., Drake F.T. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015;(386):1278–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5
- Bijnen C.L., Van Den Broek W.T., Bijnen A.B., De Ruitter P., Gouma D.J. Implications of removing a normal appendix. *Dig Surg.* 2003;20:115–21. DOI: 10.1159/000069386
- Tan W.J., Acharyya S., Chew M.H., Foo F.J., Chan W.H., Wong W.K., et al. Randomized control trial comparing an Alvarado Score-based management algorithm and current best practice in the evaluation of suspected appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):30. DOI: 10.1186/s13017-020-00309-0
- Chaochankit W., Boocha A., Samphao S. Negative appendectomy rate in patients diagnosed with acute appendicitis. *BMC Surg.* 2022;22(1):404. DOI: 10.1186/s12893-022-01852-0
- Rogers W., Hoffman J., Noori N. Harms of CT scanning V prior to surgery for suspected appendicitis. *Evid Based Med.* 2015;20:3–4. DOI: 10.1136/ebmed-2014-110075
- Sippola S., Virtanen J., Tammilehto V., Grönroos J., Hurme S., Niinivirta H., et al. The accuracy of low-dose computed tomography protocol in patients with suspected acute appendicitis: the OPTICAP study. *Ann Surg.* 2020;271(2):332–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002976
- Yoon H.M., Suh C.H., Cho Y.A., Kim J.R., Lee J.S., Jung A.Y., et al. The diagnostic performance of reduced-dose CT for suspected appendicitis in paediatric and adult patients: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28(6):2537–48. DOI: 10.1007/s00330-017-5231-z
- van Rossem C.C., Bolmers M.D., Schreinemacher M.H., Bemelman W.A., van Geloven A.A., Pinkney T.D., et al. Diagnosing acute appendicitis: surgery or imaging? *Colorectal Dis.* 2016;18:1129–32. DOI: 10.1111/codi.13470
- Gorter R.R., Eker H.H., Gorter-Stam M.A., Abis G.S., Acharya A., Ankersmit M., et al. Diagnosis and management (3) V of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc.* 2016;30:4668–90. DOI: 10.1007/s00464-016-5245-7
- Livingston E.H., Woodward W.A., Sarosi G.A., Haley R.W. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg.* 2007;245:886–92. DOI: 10.1097/01.sla.0000256391.05233.aa
- Strong S., Blencowe N., Bhangu A., National Surgical Research Collaborative. How good are surgeons at identifying appendicitis? Results from a multi-centre cohort study. *Int Surg.* 2015;15:107–12. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.01.032
- Bhangu A., Begaj I., Ray D. Population level analysis of diagnostic laparoscopy versus normal appendicectomy for acute lower abdominal pain. *Int J Surg.* 2014;12:1374–9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.10.017
- Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 1986;15(5):557–64. DOI: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3
- Meeks D.W., Kao L.S. Controversies in appendicitis. *Surg Infect.* 2008;9(6):553–8. DOI: 10.1089/sur.2008.9954
- Ярцев П.А., Ермолов А.С., Пахомова Г.В. Лапароскопия в диагностике и лечении острого аппендицита. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2010;4:21–5.
- Mishra R.K., Hanna G.B., Cuschieri A. Laparoscopic versus open appendectomy for the treatment of acute appendicitis. *World J Laparosc Surg.* 2008;1(1):19–28. DOI: 10.5005/jp-journals-10007-1043
- Chong C.F., Adi M.I., Thien A., Suyoi A., Mackie A.J., Tin A.S., et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J.* 2010;51(3):220–5. PMID: 20428744.
- Soda K., Nemoto K., Yoshizawa. Detection of pinpoint tenderness on the appendix under ultrasonography is useful to confirm acute appendicitis. *Arch Surg.* 2001;136:1136–40. DOI: 10.1001/archsurg.136.10.1136
- Острый аппендицит у взрослых. Национальные клинические рекомендации. М.; 2015.
- Khukowski Z.H., O' Kelly T.J. Appendicitis. *Surgery.* 1997;15:76–81.
- LOCAT Group. Low-dose CT for the diagnosis of appendicitis in adolescents and young adults (LOCAT): a pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(11):793–804. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30247-9
- Sammalkorpi H.E., Mentula P., Savolainen H., Leppaniemi A. The Introduction of adult appendicitis score reduced negative. Appendectomy rate. *Scand J Surg.* 2017;106(3):196–201. DOI: 10.1177/1457496916683099
- Dahlberg M.J.A., Pieniowski E.H.A., Boström L.Å.S. Trends in the Management of Acute Appendicitis in a Single-Center Quality Register Cohort of 5,614 Patients. *Dig Surg.* 2018;35(2):144–54. DOI: 10.1159/000477269
- Чарышкин А.Л., Яковлев С.А. Преперитонеальная блокада в профилактике послеоперационных осложнений у больных с аппендикулярным перитонитом. Современные проблемы науки и образования. 2014;1:183.
- Andersson M., Kolodziej B., Andersson R.E., STRAPPSCORE Study Group. Randomized clinical trial of appendicitis inflammatory response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104:1451–61. DOI: 10.1002/bjs.10637
- National Surgical Research Collaborative. Multicentre V observational study of performance variation in provision and outcome of emergency

- appendectomy. *Br J Surg.* 2013;100(9):1240–52. DOI: 10.1002/bjs.9201
- 34 Sartelli M., Baiocchi G.L., Di Saverio S., Ferrara F., Labricciosa F.M., Ansaloni L., et al. Prospective observational study on acute appendicitis worldwide (POSAW). *World J Emerg Surg.* 2018;13:19. DOI: 10.1186/s13017-018-0179-0
 - 35 Leeuwenburgh N.M.N., Bakker O.J., Gorzeman M.P. Fewer unnecessary appendectomies following ultrasonography and CT. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A869. PMID: 20456809.
 - 36 Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 - 37 Мустафин Т.И., Александрова Н.В. Клинико-морфологический анализ при остром аппендиците. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2013;2:25–8.
 - 38 Иноятов У.Н., Вerveкина Т.А., Убайдуллаева В.У. и др. Морфологическая характеристика аппендикулярных отростков, удаленных по поводу аппендицита. *Вестник экстренной медицины.* 2015;1:30–1.
- ## REFERENCES
- 1 Natroshvili A.G., Shulutko A.M., Nasirov F.N., Pimenova M.V. The use of modified diagnostic scale in patients with acute appendicitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2010;8:24–7 (In Russ.).
 - 2 Levitskiy V.D., Guliaev A.A., Yartsev P.A., Rogal' M.L. Modern approaches to diagnostics and treatment of acute appendicitis. *Endoscopic Surgery.* 2011;17(1):55–61 (In Russ.).
 - 3 Evsyukov O.A., Sundukov A.V., Kubyshekin V.A. Specific features of the course of acute appendicitis in hiv-positive patients. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases).* 2008;6(4):54–7 (In Russ.).
 - 4 Ferris M., Quan S., Kaplan B.S., Molodecky N., Ball C.G., Chernoff G.W., et al. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Ann Surg.* 2017;266(2):237–41. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002188
 - 5 Kriger A.G., Fedorov A.V., Voskresenskiy P.K., Dronov A.F. Acute appendicitis. Moscow: Medpraktika-M; 2002 (In Russ.).
 - 6 Slesarenko S.S., Lisunov A.Yu. Features of surgical tactics and treatment of acute appendicitis at present stage. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2008;4(3):111–8 (In Russ.).
 - 7 Revishvili A.Sh., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Olovianni V.E. Emergency surgery in Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2019;3:88–97 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201903188
 - 8 Bhangu A., Soreide K., Di Saverio S., Assarsson J.H., Drake F.T. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015;(386):1278–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5
 - 9 Bijnen C.L., Van Den Broek W.T., Bijnen A.B., De Ruiters P., Gouma D.J. Implications of removing a normal appendix. *Dig Surg.* 2003;20:115–21. DOI: 10.1159/000069386
 - 10 Tan W.J., Acharyya S., Chew M.H., Foo F.J., Chan W.H., Wong W.K., et al. Randomized control trial comparing an Alvarado Score-based management algorithm and current best practice in the evaluation of suspected appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):30. DOI: 10.1186/s13017-020-00309-0
 - 11 Chaochankit W., Boocha A., Samphao S. Negative appendectomy rate in patients diagnosed with acute appendicitis. *BMC Surg.* 2022;22(1):404. DOI: 10.1186/s12893-022-01852-0
 - 12 Rogers W., Hoffman J., Noori N. Harms of CT scanning V prior to surgery for suspected appendicitis. *Evid Based Med.* 2015;20:3–4. DOI: 10.1136/ebmed-2014-110075
 - 13 Sippola S., Virtanen J., Tammilehto V., Grönroos J., Hurme S., Niinivirta H., et al. The accuracy of low-dose computed tomography protocol in patients with suspected acute appendicitis: the OPTICAP study. *Ann Surg.* 2020;271(2):332–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002976
 - 14 Yoon H.M., Suh C.H., Cho Y.A., Kim J.R., Lee J.S., Jung A.Y., et al. The diagnostic performance of reduced-dose CT for suspected appendicitis in paediatric and adult patients: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28(6):2537–48. DOI: 10.1007/s00330-017-5231-z
 - 15 van Rossem C.C., Bolmers M.D., Schreinemacher M.H., Bemelman W.A., van Geloven A.A., Pinkney T.D., et al. Diagnosing acute appendicitis: surgery or imaging? *Colorectal Dis.* 2016;18:1129–32. DOI: 10.1111/codi.13470
 - 16 Gorter R.R., Eker H.H., Gorter-Stam M.A., Abis G.S., Acharya A., Ankersmit M., et al. Diagnosis and management (3) V of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc.* 2016;30:4668–90. DOI: 10.1007/s00464-016-5245-7
 - 17 Livingston E.H., Woodward W.A., Sarosi G.A., Haley R.W. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg.* 2007;245:886–92. DOI: 10.1097/01.sla.0000256391.05233.aa
 - 18 Strong S., Blencowe N., Bhangu A., National Surgical Research Collaborative. How good are surgeons at identifying appendicitis? Results from a multi-centre cohort study. *Int Surg.* 2015;15:107–112. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.01.032.
 - 19 Bhangu A., Begaj I., Ray D. Population level analysis of diagnostic laparoscopy versus normal appendectomy for acute lower abdominal pain. *Int J Surg.* 2014;12:1374–9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.10.017
 - 20 Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 1986;15(5):557–64. DOI: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3
 - 21 Meeks D.W., Kao L.S. Controversies in appendicitis. *Surg Infect.* 2008;9(6):553–8. DOI: 10.1089/sur.2008.9954
 - 22 Yartsev P.A., Ermolov A.S., Pakhomova G.V., Guliaev A.A., Levitskiy V.D. Laparoscopy for the diagnostic and treatment of the acute appendicitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2010;4:21–25 (In Russ.).
 - 23 Mishra R.K., Hanna G.B., Cuschieri A. Laparoscopic versus open appendectomy for the treatment of acute appendicitis. *World J Laparosc Surg.* 2008;1(1):19–28. DOI: 10.5005/jp-journals-10007-1043
 - 24 Chong C.F., Adi M.I., Thien A., Suyoi A., Mackie A.J., Tin A.S., et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J.* 2010;51(3):220–5. PMID: 20428744.
 - 25 Soda K., Nemoto K., Yoshizawa. Detection of pinpoint tenderness on the appendix under ultrasonography is useful to confirm acute appendicitis. *Arch Surg.* 2001;136:1136–40. DOI: 10.1001/archsurg.136.10.1136
 - 26 Acute appendicitis in adults. National clinical guidelines. Moscow; 2015 (In Russ.).
 - 27 Khukowski Z.H., O' Kelly T.J. Appendicitis. *Surgery.* 1997;15:76–81.
 - 28 LOCAT Group. Low-dose CT for the diagnosis of appendicitis in adolescents and young adults (LOCAT): a pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(11):793–804. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30247-9
 - 29 Sammalkorpi H.E., Mentula P., Savolainen H., Leppaniemi A. The Introduction of adult appendicitis score reduced negative. Appendectomy rate. *Scand J Surg.* 2017;106(3):196–201. DOI: 10.1177/1457496916683099
 - 30 Dahlberg M.J.A., Pieniowski E.H.A., Boström L.Å.S. Trends in the Management of Acute Appendicitis in a Single-Center Quality Register Cohort of 5,614 Patients. *Dig Surg.* 2018;35(2):144–54. DOI: 10.1159/000477269
 - 31 Charyshkin A.L., Yakovlev S.A. Preperitoneal blockade in prevention of postoperative complications at patients with appendicular peritonitis. *Modern Problems of Science and Education.* 2014;(1):183 (In Russ.).
 - 32 Andersson M., Kolodziej B., Andersson R.E., STRAPPScore Study Group. Randomized clinical trial of appendicitis inflammatory response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104:1451–61. DOI: 10.1002/bjs.10637
 - 33 National Surgical Research Collaborative. Multicentre V observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendectomy. *Br J Surg.* 2013;100(9):1240–52. DOI: 10.1002/bjs.9201
 - 34 Sartelli M., Baiocchi G.L., Di Saverio S., Ferrara F., Labricciosa F.M., Ansaloni L., et al. Prospective observational study on acute appendicitis worldwide (POSAW). *World J Emerg Surg.* 2018;13:19. DOI: 10.1186/s13017-018-0179-0
 - 35 Leeuwenburgh N.M.N., Bakker O.J., Gorzeman M.P. Fewer unnecessary appendectomies following ultrasonography and CT. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A869. PMID: 20456809.
 - 36 Paltsev M.A., Kakturskiy L.V., Zayratyants O.V. Pathological anatomy: national guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.).
 - 37 Mustafin T.I., Alexandrova N.V. Clinical-anatomical analysis in acute appendicitis. *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* 2013;2:25–8 (In Russ.).
 - 38 Inoyatov U.N., Vervekina T.A., Ubaydullaeva V.U., et al. Morphological characteristics of appendicular processes removed for appendicitis. *The Bulletin of Emergency Medicine.* 2015;1:30–1 (In Russ.).

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-119-124>



Особенности профессионального выгорания врачей-онкологов

Т.С. Клименко*

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, Москва

Клименко Татьяна Сергеевна — аспирант, кафедра психологии труда, orcid.org/0009-0007-6971-7017

* **Контакты:** Клименко Татьяна Сергеевна, e-mail: klimenko_tatyana@list.ru

Аннотация

Введение. Статья рассматривает проблематику эмоционального выгорания врачей онкологических отделений. Профессия врача относится к профессиям социономического типа, деятельность врача проходит в условиях повышенных социопсихологических требований и связана с высоким умственным и психоэмоциональным напряжением. Актуальность исследования обусловлена постоянством психоэмоциональных проблем, которые возникают в процессе профессиональной деятельности врачей-онкологов. **Цель** работы заключается в изучении теоретических положений по проблеме профессионального выгорания и проведении опытно-экспериментальной оценки профессионального выгорания врачей-онкологов, в разработке содержания и в определении основных путей профилактической работы, способствующей снижению симптомов эмоционального выгорания врачей-онкологов. **Материалы и методы.** Проведено опытно-экспериментальное исследование эмоционального выгорания врачей-онкологов. Изучена диагностика уровня эмоционального выгорания. Эмпирическое исследование было проведено на основе опросника «Метод анализа уровня эмоционального выгорания» (автор методики В.В. Бойко). Выборку исследования составили 50 врачей-онкологов. **Результаты и обсуждение.** В группе врачей-онкологов со сформировавшимся эмоциональным выгоранием обнаружено, что в стадии напряжения весьма выражен синдром «переживание психотравмирующих обстоятельств» (24,58 %). Он показывает превентивную реакцию на аспекты, влияющие на формирование эмоционального выгорания: «эмоциональное реагирование» (24,6 %), «редукция профессиональных обязанностей» (31,66 %), характеризующие собой методы психической поддержки; в стадии перенапряжения главными симптомами рассматриваются «эмоциональный дефицит» (25,33 %), «эмоциональная отстраненность» (28,12 %), отображающий положение парасимпатической системы. Выявлено, что для специалистов данного звена работа с группой тяжелобольных пациентов требует высокого уровня профессиональной компетентности ввиду повышенной ответственности и постоянных эмоциональных нагрузок. **Заключение.** Результаты проведенного исследования подтверждают наличие ведущих симптомов в процессе формирования эмоционального выгорания. С целью предупреждения развития данного синдрома предлагаем внедрять в медицинской организации программы психологического тренинга на различную тематику с целью минимизации профессионального выгорания и развития мягких навыков, в том числе процесса саморегуляции в коммуникации.

Ключевые слова: профессиональное выгорание, эмоциональное выгорание, врач-онколог, тревога, стресс, пациент, психологическая помощь

Для цитирования: Клименко Т.С. Особенности профессионального выгорания врачей-онкологов. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):119–124. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-119-124>

Characteristics of Professional Burnout of Oncologists

Tatiana S. Klimenko —
Postgraduate Student,
Department of Industrial and
Engineering Psychology, [orcid.
org/0009-0007-6971-7017](https://orcid.org/0009-0007-6971-7017)

*Tatiana S. Klimenko**

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Tatiana S. Klimenko, e-mail: klimenko_tatyana@list.ru

Abstract

Introduction. The present paper considers the issue of emotional burnout among doctors of oncology departments. The profession of a doctor refers to so-called socio-economic professions, which are associated with higher socio-psychological requirements as well as mental and psycho-emotional stress. The relevance of the study stems from the persistent psycho-emotional problems that arise in the process of professional activity of oncologists. **Aim.** To study theoretical aspects of professional burnout, to carry out experimental evaluation of professional burnout among oncologists and to develop the preventive measures contributing to reduction in symptoms of emotional burnout in oncologists. **Materials and methods.** The author conducted an experimental study of the emotional burnout among oncologists and explored the diagnostics aspects of emotional burnout. The experiment was carried out by means of the questionnaire “Diagnostics of the level of emotional burnout” (V.V. Boyko). The study sample consisted of 50 oncologists. **Results and discussion.** The author revealed that the symptom “experiencing psychotraumatic circumstances” is highly expressed at the stress stage in the group of oncologists with developed emotional burnout (24, 58). The symptom shows preventive reaction to the influencing aspects for emotional burnout: “emotional response” (24, 6), “reduced job performance” (31, 66), characterizing the methods of mental support; the “emotional deficit” (25, 33), “emotional detachment” (28,12), reflecting the state of parasympathetic nervous system, are considered as the main symptom at the overstrain stage. It was found that the work with critically ill patients demands high level of professional competence, considering the increased responsibility and constant emotional stress. **Conclusion.** The results of the study confirm the presence of leading symptoms in developing emotional burnout. In order to prevent the development of emotional burnout syndrome, the author proposes to introduce psychological training programs on various topics in medical institutions to minimize professional burnout and to develop soft skills, including self-regulation in communication.

Keywords: professional burnout, emotional burnout, oncologist, anxiety, stress, patient, psychological aid

For citation: Klimenko T.S. Characteristics of professional burnout of oncologists. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):119–124. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-119-124>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время перед системой здравоохранения Российской Федерации стоят новые вызовы, обусловленные текущим статусом, а также целями национального проекта «Здравоохранение», одной из ключевых задач которого является ликвидация кадрового дефицита в медицинских организациях [1]. Важным аспектом является не только ориентация на потребности пациента, но и направленность на устойчивость и сохранение психологического здоровья действующего контингента сотрудников системы здравоохранения, в особенности онкологической службы. Цели национального проекта предполагают стратегическое принятие мер по ресурсному планированию, вместе с этим кадровая политика должна быть направлена на удержание специалистов в профессии и создание условий труда, обладающих конкурентными преимуществами как внутри отрасли, так и за ее пределами. В этой связи основная **цель исследования**: рассмотреть и изучить особенности эмоционального выгорания врачей-онкологов для подтверждения гипотезы о том, что целенаправленная профилактическая работа способствует снижению синдрома эмоционального выгорания врачей онкологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была проведена опытно-экспериментальная оценка профессионального выгорания врачей-онкологов на основе социологического эксперимента и тестирования. Эмпирическое исследование было проведено на основе опросника «Метод анализа уровня эмоционального выгорания» (автор методики В.В. Бойко). В рамках данной методики респондентам предлагается ознакомиться с определенными утверждениями, высказать свое мнение по каждому из них. Выборку исследования составили 50 врачей-онкологов. Методика «Диагностика эмоционального выгорания» В.В. Бойко показала наглядно синдром эмоционального выгорания, с ее поддержкой диагностировались признаки

эмоционального выгорания, показатель сформированности и стадии становления симптома эмоционального выгорания (возбуждение, резистенция, переутомление) [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования по методике «Диагностика эмоционального выгорания» В.В. Бойко представлены в таблице 1.

Итоги проведенного исследования удостоверяют, что имеются лидирующие симптомы, вызывающие каждую из стадий симптома эмоционального выгорания.

В группе врачей-онкологов со сформировавшимся эмоциональным выгоранием обнаружено, что в стадии напряжения весьма выражен синдром «переживание психотравмирующих обстоятельств» (24,58 %). Он показывает превентивную реакцию на аспекты, влияющие на формирование эмоционального выгорания: «эмоциональное реагирование» (24,6 %), «редукция профессиональных обязанностей» (31,66 %), характеризующие собой методы психической поддержки; в стадии перенапряжения главными симптомами рассматриваются «эмоциональный дефицит» (25,33 %), «эмоциональная отстраненность» (28,12 %), отображающий положение парасимпатической системы.

Для убедительности общее самочувствие эмоционального выгорания респондентов показано схематично (рис. 1).

Специфика работы врачей-онкологов оказывает существенное влияние на возникновение и развитие синдрома эмоционального выгорания [3].

В процессе оказания медицинской помощи больным возникает ситуация с осознанием значимости болезни для конкретного больного, реакции на нее и общего образа поведения в ситуации «Я болен». Крайне важно понимание уровня развития пациента, его уровень интеллекта и образования.

Использование данной методики позволило сделать вывод: в данной группе врачей сложилась устойчивая

Симптомы эмоционального выгорания		Сформировавшееся эмоциональное выгорание, %	Формирующееся эмоциональное выгорание, %	Отсутствие эмоционального выгорания, %
Напряжение	Переживание сложных ситуаций	25,48	15	10
	Недовольство собой	24	17,5	0
	Замкнутость	12,66	19,5	0
	Тревожность	16,37	6,5	0
Резистенция	Неадекватное реагирование	24,6	24,5	15
	Дезориентация	23	12	8
	Сжатые эмоции	28,12	21	0
	Редукция обязанностей	31,66	8,9	25
Истощение	Дефицит эмоций	25,33	24	0
	Опустошение	21,46	10,5	9
	Опустошение личности	24,66	7,5	8
	Вегетативные нарушения	17,33	11	3

Таблица 1. Результаты исследования по методике «Диагностика эмоционального выгорания» В.В. Бойко [2]

Table 1. Results of the study via "Diagnostics of the level of emotional burnout" V.V. Boyko [2]

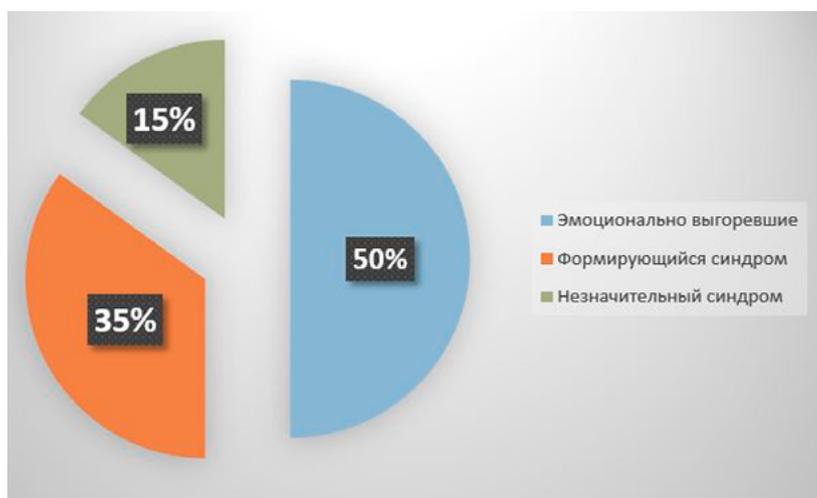


Рисунок 1. Состояние эмоционального выгорания
Figure 1. State of emotional burnout

ситуация синдрома эмоционального выгорания, что может рассматриваться в качестве безусловного негативного фактора и непосредственно влиять на процесс оказания медицинской помощи. Для таких врачей было характерно то, что пройдены стадии напряжения и истощения, они находились в психотравмирующей ситуации, были недовольны своим трудом. Кроме того, для большинства испытуемых была характерна повышенная тревожность, подавленное состояние, неадекватная и излишне эмоциональная реакция на происходящие вокруг события, существенно расширена сфера экономии эмоций, имеется эмоциональная и личностная отстраненность от происходящего, психосоматические нарушения. Данным испытуемым рекомендуется отдых и дополнительная психологическая помощь.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Профессиональное выгорание является видом эмоционального истощения работника, которое проявляется его циничным отношением к трудовой деятельности, связанной с коммуникацией. Оно чаще всего присуще профессиям социоэкономического типа. Этиология выгорания кроется в эмоциональном и умственном истощении, переутомлении физических способностей, что приводит к хроническому стрессу в рабочей среде. Выделяют три аспекта профессионального выгорания: эмоциональное истощение, деперсонализацию (цинизм) и редукцию личных достижений. Последствием морального истощения является отсутствие психологических сил у врача при работе с пациентами. При этом некоторые из них могут проявлять негативную и циничную реакцию по отношению к ним. Большинство таких работников часто недовольны результатами своей работы и своей личностью в целом [4].

По мнению Н.В. Киселевой, выгорание состоит в регрессе эмоционального развития, так как при эмоциональном выгорании оказывается отрицательное воздействие на эффективную работу субъекта и качество его жизни [5].

Эмоциональное выгорание, с одной стороны, дает возможность экономно пользоваться энергетическими ресурсами, с другой стороны — выгорание негативно сказывается на выполнении функциональных обязанностей [6].

Положительную роль выгорания видят в сигнальной функции этого феномена. Если не учитывать сигналы, свидетельствующие об эмоциональном выгорании, то человек не сможет разобраться в реальных причинах данного состояния, в результате чего последствия эмоционального выгорания скажутся на самочувствии. В рамках своей профессиональной деятельности врачи-онкологи каждый день имеют дело с большинством стрессовых факторов. Они связаны с психическим и физиологическим напряжением, расстройством эмоционального фона, мыслями о правильности помощи пациентам, о чувствах собственной значимости, угнетением при неудачных последствиях лечения, разочаровании в профессии, а также целым рядом организационных факторов [7].

Если обращать внимание на подаваемые организмом сигналы, то уже на ранних стадиях эмоционального выгорания можно предотвратить данное негативное явление. Это особенно важно, так как эмоциональное истощение ухудшает качество жизни человека, тормозит процессы его развития. Большинство исследований подтверждают негативный уровень воздействия синдрома эмоционального выгорания на рабочую продуктивность врачей и медицинского персонала онкологического отделения. Поэтому данная проблема относится к числу управленческих. Актуальным является поиск средств предотвращения и профилактики возникновения эмоционального выгорания среди медицинских работников онкологических отделений [8]. Среди последствий эмоционального выгорания у врачей различных направлений можно выделить:

1. Постоянное чувство тревоги, опасности, которое может привести к развитию разнообразных недугов психики: депрессия, расстройство личности, параноидальные или шизофренические проявления.
2. Упадок сил, который приводит к ослаблению иммунитета и общему ухудшению здоровья, также появляются проблемы с желудочно-кишечным трактом, головные боли, изменяется вес.
3. Утрата эмоционального равновесия, в результате которого возникают конфликтные ситуации с окружающими людьми, крайним последствием эмоционального выгорания может стать полная изоляция человека от общества [9].

Достаточно просто понять, находится ли тот или иной человек в ситуации эмоционального выгорания, так как при нем имеется ряд различных негативных проявлений [10–12].

Самыми явными признаками эмоционального выгорания являются физические признаки. Чем раньше будут выявлены признаки эмоционального выгорания, тем эффективнее и быстрее будет решена указанная проблема. Если полностью игнорировать эмоциональное выгорание, то человек может смириться

с происходящим и перестать предпринимать попытки выхода из указанного состояния [13–15].

На основании проведенного собственного исследования уровня эмоционального выгорания мы видим, что у большинства участников эмпирического исследования наблюдается высокий уровень эмоционального выгорания. Мы предполагаем, что в профилактическую работу с данными сотрудниками медицинских организаций необходимо включать интерактивные методы деятельности, направленные на профилактику преодоления эмоционального выгорания, и прежде всего меры, направленные на прекращение действия стрессора: снятие рабочего напряжения, предоставление инструментов для отслеживания собственного состояния и самодиагностики, повышение профессиональной мотивации. Немаловажным аспектом являются организационные изменения в медицинских организациях для создания благоприятной среды на рабочем месте: нормирование нагрузки в соответствии с оплатой труда, минимизация переработок, внедрение современных цифровых решений с целью оптимизации работы медицинского персонала. Построение позитивной внутренней культуры организации, развитие неформального общения коллег путем участия в совместной научно-практической деятельности, поддержка автономности в работе и внедрения каналов для безопасной обратной связи о работе в организации, в том числе регулярных опросников вовлеченности и удовлетворенности персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью предупреждения развития синдрома эмоционального выгорания предлагаем внедрять в медицинской организации программы психологического тренинга на различную тематику, с целью минимизации профессионального выгорания и развития мягких навыков, в том числе процесса саморегуляции в коммуникации.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Funding. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бадмаев А.В., Мункуева И.С. Анализ Национального проекта «Здравоохранение» (2019–2024 гг.). Актуальные научные исследования в современном мире. 2021;(1–4):56–61.
- 2 Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. СПб: Питер; 1999.
- 3 Китаев-Смык Л.А. Сознание и стресс. Творчество. Совладание. Выгорание. Невроз. М.: Смысл; 2015.
- 4 Калымжан Г.Т., Романова Ж.В., Душпанова А.Т., Душимова З.Д., Хусаинова И.Р. Синдром профессионального выгорания врачей-онкологов КазНИИ онкологии и радиологии и связь выгорания со стилем жизни медицинского персонала. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020;1:756–60.
- 5 Moore P.M., Rivera S., Bravo-Soto G.A., Olivares C., Lawrie T.A. Communication skills training for healthcare professionals work-

- ing with people who have cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD003751. DOI: 10.1002/14651858.CD003751.pub4
- 6 Кузнецов М. Инструкция к человеку. Книга о психологии, саморазвитии, личностном росте, ЗОЖ. М.: Медиа; 2020.
- 7 Перевезенцева Н.Л. Проявление синдрома эмоционального выгорания у врачей-онкологов. Современные исследования социальных проблем. 2015;8(52):260–7. DOI: 10.12731/2218-7405-2015-8-21
- 8 Мозолева Н.В., Зайцева Е.В. Особенности синдрома эмоционального выгорания медицинского персонала онкологического отделения. Молодой ученый. 2019;(30(268)):103–5.
- 9 Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Пименов И.Д., Хомяков К.В. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинских ошибки. есть ли связь? Социальные аспекты здоровья населения. 2016;1(47):5.
- 10 Bazmi E., Alipour A., Yasamy M.T. Job burnout and related factors among health sector employees. *Iran J Psychiatry.* 2019;14(4):309–16. PMID: 32071605.
- 11 Maslach C., Jackson S. The measurement of experienced burnout. *J. Occup. Behav.* 1981;2:99–113. DOI: 10.1002/job.4030020205
- 12 Stanetić K., Tesanović G. Influence of age and length of service on the level of stress and burnout syndrome. *Med Pregl.* 2013;66(3–4):153–62. DOI: 10.2298/mpns1304153s
- 13 Thiels C.A., Lal T.M., Nienow J.M., Pasupathy K.S., Blocker R.C., Aho J.M., et al. Surgical never events and contributing human factors. *Surgery.* 2015;158(2):515–21. DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.053
- 14 Wu S.I., Liu S.I., Wu Y.J., Huang L.L., Liu T.J., Kao K.L., et al. The efficacy of applying the Interpersonal Effectiveness skills of dialectical behavior therapy into communication skills workshop for clinical nurses. *Heliyon.* 2023;9(3):e14066. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14066
- 15 Холмогорова А.Б., Петриков С.С., Суроегина А.Е., Микита О.Ю., Рахманина А.А., Рой А.П. Профессиональное выгорание и его факторы у медицинских работников, участвующих в оказании помощи больным COVID-19 на разных этапах пандемии. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020;9(3):321–37. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-321-337

REFERENCES

- 1 Badmaev A.V., Munkueva I.S. Analysis of the national project “Health” (2019–2024). *Actual scientific research in the modern world.* 2021;1–4:56–61 (In Russ.).
- 2 Boyko V.V. Syndrome of emotional burnout in professional communication. St.Petersburg: Piter; 1999 (In Russ.).
- 3 Kitaev-Smyk L.A. Consciousness and stress. Coping. Burnout. Neurosis. Moscow: Smysl; 2015 (In Russ.).
- 4 Kalymzhan G.T., Romanova Zh.V., Dushpanova A.T., Dushimova Z.D., Husainova I.R. Occupational burnout of oncologists of the Kazakh research institute of oncology and radiology and relationship between burnout and medical workers’ lifestyle. *Vestnik KazNMU.* 2020;1:756–60 (In Russ.).
- 5 Moore P.M., Rivera S., Bravo-Soto G.A., Olivares C., Lawrie T.A. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD003751. DOI: 10.1002/14651858.CD003751.pub4
- 6 Kuznetsov M. Instructions for a person. Book about psychology, self-development, personal growth, healthy lifestyle. Moscow: Media; 2020 (In Russ.).
- 7 Perevezentseva N.L. Manifestation of burnout have doctors-oncologists. *Russian Journal of Education and Psychology.* 2015;8(52):260–7 (In Russ.). DOI: 10.12731/2218-7405-2015-8-21
- 8 Mozolevskaya N.V., Zaitseva E.V. Features of the syndrome of emotional burnout of the oncology department medical staff. *Young Scientist.* 2019;(30(268)):103–5 (In Russ.).
- 9 Kobyakova O.S., Deyev I.A., Kulikov E., Pimenov I., Khomyakov K. Burnout in doctors and medical errors. Is there a connection? *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia [serial online].* 2016;1(47):5 (In Russ.).
- 10 Bazmi E., Alipour A., Yasamy M.T. Job burnout and related factors among health sector employees. *Iran J Psychiatry.* 2019;14(4):309–16. PMID: 32071605.
- 11 Maslach C., Jackson S. The measurement of experienced burnout. *J. Occup. Behav.* 1981;2:99–113. DOI: 10.1002/job.4030020205

- 12 Stanetić K., Tesanović G. Influence of age and length of service on the level of stress and burnout syndrome. *Med Pregl.* 2013;66(3–4):153–62. DOI: 10.2298/mpns1304153s
- 13 Thiels C.A., Lal T.M., Nienow J.M., Pasupathy K.S., Blocker R.C., Aho J.M., et al. Surgical never events and contributing human factors. *Surgery.* 2015;158(2):515–21. DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.053
- 14 Wu S.I., Liu S.I., Wu Y.J., Huang L.L., Liu T.J., Kao K.L., et al. The efficacy of applying the Interpersonal Effectiveness skills of dialectical behavior therapy into communication skills workshop for clinical nurses. *Heliyon.* 2023;9(3):e14066. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14066
- 15 Kholmogorova A.B., Petrikov S.S., Suroyegina A.Y., Mikita O.Yu., Rakhmanina A.A., Roy A.P. Burnout and its factors in healthcare workers involved in providing health care for patients with COVID-19 at different stages of the pandemic. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020;9(3):321–37 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-125-130>



Персонализированный подход к хирургическому лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы методом биполярной трансуретральной резекции простаты

И.А. Чехонацкий*, О.Б. Лоран

Российская медицинская академия непрерывного профессионального обучения, Москва, Россия

* **Контакты:** Чехонацкий Илья Андреевич, e-mail: ilyae.dev@gmail.com

Чехонацкий Илья Андреевич — кафедра урологии и хирургической андрологии, orcid.org/0000-0002-6855-9121

Лоран Олег Борисович — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра урологии и хирургической андрологии, orcid.org/0000-0002-7531-1511

Аннотация

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы методом биполярной трансуретральной резекции простаты на основе персонализированного подхода. **Материалы и методы.** 50 пациентам выполнено хирургическое лечение гиперплазии простаты методом биполярной трансуретральной резекции простаты, из них 25 пациентам с применением персонализированного подхода, подразумевающего расширенную предоперационную подготовку и 25 пациентам — используя стандартный объем. Функциональные результаты оценивались спустя 1, 3 и 6 месяцев после операции, а также учитывались интра- и послеоперационные осложнения. **Результаты и обсуждение.** Использование персонализированного подхода позволило снизить продолжительность операции ($p = 0,019$), величину кровопотери ($p = 0,027$), частоту гипертермии в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,021$), длительность катетеризации мочевого пузыря ($p = 0,030$) и сократить число дней госпитализации ($p = 0,031$). Отмечено положительное влияние персонализированного подхода на функциональные результаты биполярной трансуретральной резекции простаты: на величину Qmax через 1, 3 и 6 месяцев ($p = 0,037$, $p = 0,030$, $p = 0,036$), количество баллов IPSS через 6 месяцев ($p = 0,037$) и QoL через 1 и 3 месяца ($p = 0,041$, $p = 0,030$) и количество остаточной мочи через 3 и 6 месяцев ($p = 0,035$, $p = 0,040$). **Заключение.** Персонализированный подход позволяет улучшить функциональные результаты биполярной трансуретральной резекции простаты, а именно: улучшить значение Qmax через 1, 3 и 6 месяцев и снизить величину баллов шкалы IPSS через 6 месяцев, шкалы QoL — через 1 и 3 месяца и снизить количество остаточной мочи через 3 и 6 месяцев.

Ключевые слова: гиперплазия предстательной железы, биполярная трансуретральная резекция простаты, предоперационное ведение больного, послеоперационные осложнения, персонализированный подход, персистирующие ирридативные симптомы, альфа-адреноблокаторы, холиноблокаторы

Для цитирования: Чехонацкий И.А., Лоран О.Б. Персонализированный подход к хирургическому лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы методом биполярной трансуретральной резекции простаты. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):125–130. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-125-130>

Personalized Approach to the Surgical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Bipolar Transurethral Resection of the Prostate

Iliya A. Chekhonatskii —
Department of Urology and
Andrology Surgery, *orcid.*
org/0000-0002-6855-9121

Oleg B. Loran — *Dr. Sci.*
(*Med.*), *Prof.*, *Academician of*
the Russian Academy of Sci-
ences, Department of Urology
and Andrology Surgery, orcid.
org/0000-0002-7531-1511

Iliya A. Chekhonatskii, Oleg B. Loran*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Iliya A. Chekhonatskii, e-mail: ilyae.dev@gmail.com

Abstract

Aim: to improve the outcomes of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia by bipolar transurethral prostatic resection based on the personalized approach. **Materials and methods.** Surgical treatment of prostatic hyperplasia by bipolar transurethral resection of the prostate was carried out in 50 patients: the personalized approach, that is extensive preoperative preparation, was adopted in 25 cases, and the standard procedure was implemented in the rest 25 cases. Functional outcomes were assessed in 1, 3 and 6 months after surgery, taking into account intra- and postoperative complications. **Results and discussion.** The use of the personalized approach resulted in the reduction in the duration of surgery ($p = 0.019$), amount of blood loss ($p = 0.027$), incidence of hyperthermia in the early postoperative period ($p = 0.021$), duration of bladder catheterization ($p = 0.030$) and the duration of hospital stay ($p = 0.031$). The personalized approach was proved to have a positive effect on the functional outcome of bipolar transurethral resection of the prostate: Qmax value in 1, 3 and 6 months ($p = 0.037$, $p = 0.030$, $p = 0.036$), IPSS score in 6 months ($p = 0.037$), QOL score in 1 and 3 months ($p = 0.041$, $p = 0.030$) and residual urine volume in 3 and 6 months ($p = 0.035$, $p = 0.040$). **Conclusions.** The personalized approach contributes to improving the functional outcomes of bipolar transurethral resection of the prostate, namely, improving the Qmax value in 1, 3 and 6 months, reducing the IPSS score in 6 months and the QOL score in 1 and 3 months, and decreasing the residual urine volume in 3 and 6 months.

Keywords: prostatic hyperplasia, bipolar transurethral resection of the prostate, preoperative management, postoperative complications, personalized approach, persistent irritative symptoms, alpha-blockers, anticholinergics

For citation: Chekhonatskii I.A., Loran O.B. Personalized approach to the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia by bipolar transurethral resection of the prostate. *Creative Surgery and Oncology*. 2023;13(2):125–130. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-125-130>

ВВЕДЕНИЕ

Персонализированный подход, используемый в последнее время в медицине, подразумевает воздействие на негативные факторы, влияющие на течение и исход заболевания, а в случае оперативного лечения — на функциональные результаты и осложнения. Так, О.Б. Лоран и соавт. [1] продемонстрировали, что функциональный результат оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в значительной мере определяется не только выбором техники операции, но и комплексным подходом к предоперационной фармакотерапии и тактике предоперационного ведения пациента. Важность предоперационной подготовки была продемонстрирована Ю.Г. Аляевым и соавт. [2]. Д.В. Ергаков и соавт. [3] показали необходимость определения критериев возникновения персистирующих ирритативных симптомов после хирургического лечения ДГПЖ. Несмотря на наличие большого объема клинических рекомендаций [4] и обучающих мероприятий, существенное влияние на выбор того или иного варианта лечения ДГПЖ оказывают уровень образования врача, опыт его работы и вовлеченность в научную профессиональную жизнь урологического сообщества [5].

Цель настоящей работы: улучшение результатов хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы методом биполярной трансуретральной резекции простаты на основе персонализированного подхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266, на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и университетской клинической больницы им. С.П. Боткина г. Москвы в период с сентября 2019 по декабрь 2022 года проведено обследование и хирургическое лечение методом биполярной трансуретральной резекции простаты (бТУРП) 50 пациентам с симптомами нижних мочевыводящих путей, вызванными инфравезикальной обструкцией, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Критерии включения в исследование: объем простаты менее 80 см^3 , наличие симптомов нижних мочевыводящих путей, обусловленных инфравезикальной обструкцией (оценка по IPSS > 20 или Qmax < 10), вызванной гиперплазией простаты, а также неэффективность предшествующей терапии альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5 α -редуктазы.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наличие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го

пересмотра (МКБ-10), возраст меньше 50 лет, наличие рака простаты, резистентного сахарного диабета или диабетической нейропатии, признаков неврологических заболеваний, хирургических вмешательств или травм в тазовой области, заболеваний, передающихся половым путем, прием лекарственных препаратов, способных оказывать воздействие на мочевой пузырь, и наличие рубцовой деформации шейки мочевого пузыря.

Пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 25 пациентов, к которым был применен персонализированный подход, представляющий собой комплекс мероприятий по предоперационной подготовке пациентов. Во II группу вошли 25 пациентов без его применения, где объем предоперационной подготовки состоял из стандартных мероприятий.

Для выполнения трансабдоминальной ультрасонографии использовался аппарат Acuson XP 128/10 с применением конвексного датчика, с частотой 3,5–5,0 МГц. Урофлоуметрия проводилась на аппарате «УРОДИН 1000» от компании «ДАНТЕК». Заполнение опросников осуществлялось в соответствии с принципами GCP (Good Clinical Practice).

С целью анализа осложнений, связанных с бТУРП, определялись: продолжительность операции, уровень падения гемоглобина, частота возникновения гиперактивности детрузора, гипертермии в раннем послеоперационном периоде, стриктуры уретры, потребность рекатетеризации, гемотрансфузии, продолжительность катетеризации мочевого пузыря, а также количество дней госпитализации.

Через 1, 3 и 6 месяцев после операции всем прооперированным пациентам проводилась оценка максимальной скорости мочеиспускания (Qmax) и объема остаточной мочи. Оценка функциональных результатов проводилась с использованием шкал IPSS и QoL.

Обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета Excel-2010 для проведения статистического анализа. Вычислялись среднее арифметическое и среднеквадратическое отклонение. Проверка репрезентативности выборки проводилась с использованием критерия Колмогорова для проверки нормальности распределения. Долевые соотношения выражались в процентах. Гипотезы о различиях между долями проверялись с использованием критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1, где продемонстрирована их сопоставимость по возрасту, объему простаты, величине баллов IPSS, QoL, максимальной скорости мочеиспускания (Qmax), объему остаточной мочи, значению интравезикальной простатической протрузии (ИПП) ≥ 10 мм, наличию цистостомы и трансректальной биопсии простаты в анамнезе.

У пациентов I группы в рамках персонализированного подхода было выполнено максимально полное

Показатель	Группа I	Группа II	p-value
Количество пациентов, n	25	25	
Возраст, лет	61,0 ± 7,9	59,8 ± 8,3	0,91
Объем простаты, см ³	47,2 ± 7,5	52,8 ± 6,8	0,58
IPSS	21,5 ± 3,7	20,3 ± 3,6	0,81
QoL	3,6 ± 0,8	3,9 ± 0,7	0,77
Qmax, мл/с	7,9 ± 2,6	7,1 ± 2,2	0,81
Объем остаточной мочи, мл	114,20 ± 33,3	128,20 ± 34,2	0,77
Старческий возраст, N	13 (52,0 %)	14 (56,0 %)	0,93
ИПП ≥ 10 мм, N	17 (68,0 %)	16 (64,0 %)	0,94
Наличие цистостомы, N	13 (52,0 %)	14 (56,0 %)	0,91
Трансректальная биопсия простаты в анамнезе, N	12 (48,0 %)	14 (56,0 %)	0,93

Таблица 1. Предоперационная характеристика обследованных пациентов
Table 1. Preoperative characteristics of the examined patients

Примечание: IPSS — International Prostate Symptom Score, QoL — Quality Of Life, Qmax — максимальная скорость мочеиспускания, ИПП — интравезикальная простатическая протрузия.
Notes: IPSS — International Prostate Symptom Score, QOL — Quality Of Life, Qmax — maximum urine flow rate, PPI — Intravesical Prostatic Protrusion.

Показатель	Персонализированный подход	Без персонализированного подхода	p-value
	Группа I (n = 25)	Группа II (n = 25)	
Продолжительность операции, мин	45,3 ± 4,2	65,1 ± 6,5	0,019
Падение гемоглобина, г/л	13,4 ± 1,5	18,2 ± 1,3	0,027
Гиперактивность детрузора	0 (0 %)	2 (8 %)	0,17
Гипертермия в раннем послеоперационном периоде	0 (0 %)	8 (32 %)	0,021
Гемотрансфузия	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Рекатетеризация	0 (0 %)	2 (8 %)	0,22
Стриктура уретры	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Продолжительность ирригации мочевого пузыря, часов	16,2 ± 4,2	26,3 ± 5,3	0,15
Продолжительность катетеризации мочевого пузыря, дней	1,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,030
Продолжительность госпитализации, дней	2,1 ± 0,4	3,6 ± 0,5	0,031
Qmax, мл/с (через 1 мес.)	20,6 ± 0,7	18,2 ± 0,8	0,037
IPSS (через 1 мес.)	7,3 ± 0,8	9,2 ± 0,8	0,10
QoL (через 1 мес.)	1,2 ± 0,4	2,3 ± 0,3	0,041
ООМ, мл (через 1 мес.)	45,5 ± 5,5	60,4 ± 6,1	0,08
Qmax, мл/с (через 3 мес.)	21,3 ± 0,8	18,8 ± 0,7	0,030
IPSS (через 3 мес.)	6,8 ± 0,7	8,2 ± 0,7	0,16
QoL (через 3 мес.)	1,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,030
ООМ, мл (через 3 мес.)	30,7 ± 6,5	55,5 ± 8,7	0,035
Qmax, мл/с (через 6 мес.)	22,9 ± 1,1	19,2 ± 1,2	0,036
IPSS (через 6 мес.)	5,3 ± 0,7	7,7 ± 0,8	0,037
QoL (через 6 мес.)	1,0 ± 0,3	1,9 ± 0,4	0,089
ООМ, мл (через 6 мес.)	20,4 ± 7,4	50,4 ± 11,3	0,040

Таблица 2. Сравнение функциональных результатов и осложнений при использовании персонализированного подхода и без такового у обследованных пациентов после бТУРП
Table 2. Comparison of functional outcomes and complications with and without using the personalized approach in the patients examined after bipolar transurethral resection of the prostate

купирование сопутствующих заболеваний и гипоктивности детрузора. С этой целью использовали ноотропные и сосудорасширяющие препараты, комплекс нефротропных витаминов группы В, альфа-адреноблокаторы, метаболические, антиоксидантные, антигипоксические препараты. При ИПП ≥ 10 мм пациентам предлагался скорейший отказ от приема альфа-адреноблокаторов при их неэффективности, послеоперационная комбинированная терапия альфа-адреноблокаторами и МЗ-холиноблокаторами в течение 3 месяцев. У пациентов с цистостомой проводилась тренировка мочевого пузыря, антибактериальная профилактика, основанная на результатах посева мочи из цистостомы, терапия, направленная на восстановление емкости мочевого пузыря, — ноотропные и сосудорасширяющие препараты, комплекс нефротропных витаминов группы В, альфа-адреноблокаторы, метаболические, антиоксидантные, антигипоксические препараты. За сутки до операции осуществлялась замена цистостомы. У больных с трансректальной биопсией простаты в анамнезе перед биопсией проводилась антибактериальная профилактика с использованием препаратов фосфоновой кислоты. После биопсии, а также выполнения бТУРП назначалась терапия цитомединами. Пациентам II группы предоперационная подготовка проводилась в рамках стандартных мероприятий. Сравнение функциональных результатов и осложнений бТУРП у пациентов обследованных групп представлено в таблице 2.

Анализ полученных данных показал, что персонализированный подход позволил улучшить функциональные результаты и снизить частоту осложнений бТУРП. Так, продолжительность операции в группе персонализированного подхода была на 43 % меньше, чем без его применения (45,3 ± 4,2 и 65,1 ± 6,5 минут соответственно; $p = 0,019$), уровень падения гемоглобина — ниже на 35 % (13,4 ± 1,5 и 18,2 ± 1,3 г/л соответственно; $p = 0,027$).

Гипертермия в раннем послеоперационном периоде у пациентов I группы (персонализированный подход) отсутствовала и была диагностирована у 8 (32 %) больных II группы ($p = 0,021$). Продолжительность катетеризации мочевого пузыря у пациентов I группы составила в среднем 1,1 ± 0,3 дня, во II группе — 2,1 ± 0,3 дня ($p = 0,03$). Продолжительность госпитализации в I группе сократилась до 2,1 ± 0,4 дня ($p = 0,031$).

Отмечено положительное влияние персонализированного подхода на функциональные результаты бТУРП. Так, при использовании персонализированного подхода Qmax через 1, 3 и 6 месяцев составил 20,6 ± 0,7, 21,3 ± 0,8 и 22,9 ± 1,1 мл/с соответственно, что было достоверно выше, чем во II группе: 18,2 ± 0,8, 18,8 ± 0,7, 19,2 ± 1,2 соответственно ($p = 0,037$, $p = 0,030$, $p = 0,036$). Величина баллов по шкале IPSS различалась лишь через 6 месяцев после операции — 5,3 ± 0,7 и 7,7 ± 0,8 соответственно ($p = 0,037$), а величина баллов шкалы QoL различалась практически в 2 раза: 1,2 ± 0,4 и 2,3 ± 0,3 через 1 месяц ($p = 0,041$) и 1,1 ± 0,3 и 2,1 ± 0,3 через 3 месяца ($p = 0,030$). При применении

персонифицированного подхода объем остаточной мочи через 3 и 6 месяцев был равен $30,7 \pm 6,5$ и $20,4 \pm 7,4$ мл, что достоверно меньше, чем во II группе: $55,5 \pm 8,7$ и $50,4 \pm 11,3$ мл ($p = 0,035$, $p = 0,040$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор объема предоперационной подготовки в группе персонифицированного подхода был основан на анализе отечественной и зарубежной литературы.

Сопутствующие заболевания, их тяжесть [6], физиологическое снижение сократительной способности детрузора [7], безусловно, вносят вклад в функциональные результаты и частоту осложнений любого хирургического метода лечения ДГПЖ. Это обусловило выбор предоперационной коррекции в объеме применения ноотропных препаратов, нейротропного витаминного комплекса группы В, альфа-адреноблокаторов и антигипоксических, антиоксидантных препаратов [8, 9].

Выбор ИПП как прогностически значимого фактора, требующего медикаментозной коррекции, был основан на влиянии ИПП свыше 10 мм на ремоделирование стенки мочевого пузыря вследствие длительной ее ишемии. Это часто приводит к сохранению ирритативной симптоматики, а в ряде случаев и формированию гиперактивности детрузора после оперативного лечения. Согласно данным литературы, ее можно купировать послеоперационным применением комбинированной терапии альфа-адреноблокаторов и М3-холиноблокаторов [9], что нами и было выполнено. Неэффективность терапии альфа-адреноблокаторами при ИПП свыше 10 мм, и, следовательно, длительная необоснованная терапия альфа-адреноблокаторами увеличивает продолжительность ишемии стенки мочевого пузыря, а также степень ее ремоделирования, в связи с чем при наличии выраженной ИПП при неэффективности терапии альфаадреноблокаторами в течение 1 месяца мы отказывались от ее дальнейшего применения и предлагали пациентам оперативную тактику лечения [7, 9].

Цистостома служит прямым источником инфекции и матрицей для формирования биопленок. Устранение источника инфекции осуществляет своевременная замена внутреннего дренажа [10]. Влияние на качество мочеиспускания у пациентов с цистостомическим дренажем оказывает предоперационное состояние функции детрузора. При длительной хронической задержке мочи отмечается гипотония детрузора [11], в то время как при длительном наличии цистостомы происходит уменьшение емкости мочевого пузыря вплоть до развития микроцистиса [12]. Существует ряд исследований, доказывающих положительное влияние на сократительную способность детрузора ноотропных препаратов, нейротропного витаминного комплекса группы В, альфа-адреноблокаторов и антигипоксических, антиоксидантных препаратов [8, 9]. Важную роль на состояние детрузора оказывает его тренировка путем дробного пережатия цистостомического дренажа с последующей эвакуацией остаточной мочи [11, 12]. В связи с этим нами выполнялась своевременная замена цистостомического дренажа перед операцией, тренировка мочевого пузыря,

проведение антибактериальной профилактики, а также восстановление функции детрузора у пациентов группы персонифицированного подхода.

Перенесенная трансректальная биопсия простаты в анамнезе выбрана в качестве прогностически значимого фактора, требующего коррекции, ввиду проблемы антибактериальной резистентности, а также роста неэффективности традиционной антибактериальной профилактики перед выполнением биопсии, что способствует развитию хронического воспалительного процесса. Об этом свидетельствует частота выявления хронического инфекционно-воспалительного процесса в тканях простаты, что показывают результаты гистологического исследования простаты [13]. Доказана роль цитомединов у пациентов после биопсии и после выполнения оперативного вмешательства на простате [14]. В настоящее время предложена новая эффективная схема антибактериальной профилактики трансректальной биопсии простаты фосфомицином [15]. Учитывая вышесказанное, в группе персонифицированного подхода нами проводилась антибактериальная профилактика с использованием препаратов фосфоновой кислоты перед биопсией, терапия цитомединами после биопсии простаты и после бТУРП [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что персонифицированный подход при оперативном лечении методом бТУРП позволяет сократить продолжительность операции и катетеризации мочевого пузыря, снизить величину падения уровня гемоглобина, частоту гипертермии в раннем послеоперационном периоде и продолжительность госпитализации. Доказано, что персонифицированный подход позволяет улучшить функциональные результаты бТУРП, а именно: улучшить значение Qmax через 1, 3 и 6 месяцев и снизить величину баллов шкалы IPSS через 6 месяцев, шкалы QoL — через 1 и 3 месяца и снизить количество остаточной мочи через 3 и 6 месяцев.

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 Чехонацкий И.А., Лоран О.Б., Лукьянов И.В., Серегин А.В., Морозов А.Д. Интравезикальная простатическая протрузия как предиктор функционального результата хирургического метода лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урология. 2022;3:58–62. DOI: 10.18565/urology.2020.1.103-109
- 2 Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Винаров А.З., Цариченко Д.Г., Фиев Д.Н., Бушуев В.О. Особенности предоперационной подготовки и лечения при гиперплазии простаты больших размеров. Андрология и генитальная хирургия. 2009;10(1):50–3.
- 3 Ермаков Д.В., Мартов А.Г., Турин Д.Е., Андронов А.С. Симптомы нижних мочевыводящих путей после трансуретральной резекции предстательной железы. Урология. 2020;1:103–9. DOI: 10.18565/urology.2020.1.103-109
- 4 Лоран О.Б., Чехонацкий И.А., Лукьянов И.В. Оценка эффективности эндоскопических методов хирургического

- лечения доброкачественной гиперплазии простаты на основе результатов данных международных мета-анализов. Саратовский научно-медицинский журнал. 2021;17(2):209–13.
- 5 Пушкар Д.Ю., Раснер П.И., Абоян И.А., Асфандияров Ф.Р., Котов С.В., Коган М.И. и др. СНМП/ДГПЖ — кто лечит? Результаты эпидемиологического исследования. Урология. 2019;1:5–15. DOI: 10.18565/urology.2019.16.5-15
 - 6 Deng Y., Zheng Z., Cheng S., Lin Y., Wang D., Yin P., et al. The factors associated with nosocomial infection in elderly hip fracture patients: gender, age, and comorbidity. *Int Orthop.* 2021;45(12):3201–9. DOI: 10.1007/s00264-021-05104-3
 - 7 Tan Y.G., Teo J.S., Kuo T.L.C., Guo L., Shi L., Shutchaidat V., et al. A systemic review and meta-analysis of transabdominal intravesical prostatic protrusion assessment in determining bladder outlet obstruction and unsuccessful trial without catheter. *Eur Urol Focus.* 2022;8(4):1003–14. DOI: 10.1016/j.euf.2021.09.016
 - 8 Мартов А.Г., Турин Д.Е., Ераков Д.В., Андронов А.С., Камалов А.А. Выбор медикаментозной терапии у пациентов после биполярной трансуретральной резекции предстательной железы в зависимости от ее исходных размеров. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;2:70–9. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-70-78
 - 9 Ераков Д.В., Мартов А.Г. Комбинированная терапия расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции предстательной железы. Урология. 2018;1:62–70. DOI: 10.18565/urology.2018.1.62-70
 - 10 Цуканов А.Ю., Ахметов Д.С., Новиков А.А., Негров Д.А., Путинцева А.Р. Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента. Часть 1. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;3:176–81. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-176-181
 - 11 Serlin D.C., Heidelbaugh J.J., Stoffel J.T. Urinary retention in adults: evaluation and initial management. *Am Fam Physician.* 2018;98(8):496–503. PMID: 30277739.
 - 12 He Y.L., Chen Y., Wen Y.B., Zhai R.Q., Ma Y., Wang J.J., et al. Changes in bladder function with time following cystostomy in rats. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(2):565–75. DOI: 10.1002/nau.24241
 - 13 Forsvall A., Jönsson H., Wagenius M., Bratt O., Linder A. Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study. *Scand J Urol.* 2021;55(4):317–23. DOI: 10.1080/21681805.2021.1933169
 - 14 Ераков Д.В., Мартов А.Г., Аслиев К.А. Клиническое использование цитомедина у пациентов с заболеваниями предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2021;14(3):134–41. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-136-140
 - 15 Григорьев Н.А., Абдуллин И.И., Логинов А.В., Жилиев Е.В. Применение фосфомидина в антибиотикопрфилактике инфекционных осложнений биопсии предстательной железы. Медицинский совет. 2022;16(6):68–73. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-68-73
 - 2 Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Vinarov A.Z., Tsarichenko D.G., Fiev D.N., Bushuev V.O. Large prostate hyperplasia preoperative preparation and treatment features. *Andrology and Genital Surgery.* 2009;10(1):50–3 (In Russ.).
 - 3 Ergakov D.V., Martov A.G., Turin D.E., Andronov A.S. Lower urinary tract symptoms after transurethral resection of the prostate. *Urologiya.* 2020;1:103–9 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.1.103-109
 - 4 Loran O.B., Chekhonatsky I.A., Lukyanov I.V. Evaluation of the effectiveness of endoscopic methods for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia based on the results of international meta-analyses data (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2021;17(2):209–13 (In Russ.).
 - 5 Pushkar D. Yu., Rasner P.I., Aboyan I.A., Asfandiyarov F.R., Kotov S.V., Kogan M.I., et al. "LUTS/BPH — who treats?" The results of the epidemiologic study. *Urologiya.* 2019;1:5–15 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.16.5-15
 - 6 Deng Y., Zheng Z., Cheng S., Lin Y., Wang D., Yin P., et al. The factors associated with nosocomial infection in elderly hip fracture patients: gender, age, and comorbidity. *Int Orthop.* 2021;45(12):3201–9. DOI: 10.1007/s00264-021-05104-3
 - 7 Tan Y.G., Teo J.S., Kuo T.L.C., Guo L., Shi L., Shutchaidat V., et al. A systemic review and meta-analysis of transabdominal intravesical prostatic protrusion assessment in determining bladder outlet obstruction and unsuccessful trial without catheter. *Eur Urol Focus.* 2022;8(4):1003–14. DOI: 10.1016/j.euf.2021.09.016
 - 8 Martov A.G., Turin D.E., Ergakov D.V., Andronov A.S., Kamalov A.A. Selection of drug therapy in patients after bipolar transurethral resection of the prostate depending on its original size. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;2:70–9 (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-70-78
 - 9 Ergakov D.V., Martov A.G. Combination therapy in the management of urinary disorders after transurethral resection of the prostate. *Urologiya.* 2018;1:62–70 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.1.62-70
 - 10 Tsukanov A.Yu., Akhmetov D.S., Novikov A.A., Negrov D.A., Putintseva A.R. Prevention of encrustation and biofilm formation on the ureteral stent surface. Part 1. *Experimental and Clinical Urology.* 2020;3:176–81 (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-176-181
 - 11 Serlin D.C., Heidelbaugh J.J., Stoffel J.T. Urinary retention in adults: evaluation and initial management. *Am Fam Physician.* 2018;98(8):496–503. PMID: 30277739.
 - 12 He Y.L., Chen Y., Wen Y.B., Zhai R.Q., Ma Y., Wang J.J., et al. Changes in bladder function with time following cystostomy in rats. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(2):565–75. DOI: 10.1002/nau.24241
 - 13 Forsvall A., Jönsson H., Wagenius M., Bratt O., Linder A. Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study. *Scand J Urol.* 2021;55(4):317–23. DOI: 10.1080/21681805.2021.1933169
 - 14 Ergakov D.V., Martov A.G., Asliev K.A. Clinical use of cytomedin in patients with prostate diseases. *Experimental and Clinical Urology.* 2021;14(3):136–40 (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-136-140
 - 15 Grigoriev N.A., Abdullin I.I., Loginov A.V., Zhilyaev E.V. Fosfomycin in antibiotic prophylaxis of infectious complications after biopsy of the prostate. *Meditinskiiy sovet = Medical Council.* 2022;6:68–73 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-68-73

REFERENCES

- 1 Chehonackiy I.A., Loran O.B., Lukianov I.V., Seregin A.V., Morozov A.D. Intravesical prostatic protrusion as a predictor of the functional outcome of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologiya.* 2022;3:58–62 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2022.3.58-62

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-131-142>



Атезолизумаб и бевацизумаб у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике

Г.А. Серебренников¹, К.В. Меньшиков^{1,2*}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, Д.О. Липатов², А.Ш. Резяпова²

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

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

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

Аннотация

Рандомизированные клинические исследования и реальная клиническая практика имеют много различий. Создание новых лекарственных средств во время доказательной медицины основано прежде всего на фармацевтических разработках, проведении доклинических исследований и, самое основное, рандомизированных клинических исследованиях. Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью печени и одной из ведущих причин смертности среди онкологических пациентов во всем мире с примерным количеством 800 000 смертей ежегодно. Более 10 лет тирозинкиназный ингибитор сорафениб был единственным зарегистрированным средством лечения распространенной гепатоцеллюлярной карциномы. Следующим этапом развития лекарственной терапии гепатоцеллюлярной карциномы явилась терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета. Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом в исследовании III фазы (IMbrave150) улучшила результаты лечения распространенной гепатоцеллюлярной карциномы, такие как общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (6,8 против 4,3). Приведенные в статье исследования комбинации атезолизумаба и бевацизумаба демонстрируют сопоставимые данные при лечении пациентов с ГЦК в реальной клинической практике и в исследовании III фазы IMbrave150. Проспективные клинические испытания, которые включают разнородные группы пациентов, необходимы для дальнейшего анализа эффективности комбинации атезолизумаба и бевацизумаба.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, новообразования печени, клиническая практика, атезолизумаб, бевацизумаб, клинические исследования, рандомизированное контролируемое клиническое исследование, ингибиторы иммунных контрольных точек

Для цитирования: Серебренников Г.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Липатов Д.О., Резяпова А.Ш. Атезолизумаб и бевацизумаб у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):131–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-131-142>

Серебренников Григорий Андреевич — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 2, orcid.org/0000-0002-7082-0085

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

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

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

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

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

Липатов Данила Олегович — студент лечебного факультета, orcid.org/0000-0002-3193-9008.

Резяпова Азалия Шамилевна — студент лечебного факультета

Atezolizumab and Bevacizumab in Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice

Grigoriy A. Serebrennikov — Anticancer Drug Therapy Unit No. 2, orcid.org/0000-0002-7082-0085

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

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

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

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

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

Danila O. Lipatov — Student, Medical Faculty, orcid.org/0000-0002-3193-9008

Azaliya Sh. Rezyapova — Student, Medical Faculty

Grigoriy A. Serebrennikov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Danila O. Lipatov², Azaliya Sh. Rezyapova²

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

Randomized clinical trials and actual clinical practice differ significantly. Evidence-based medicine develops new agents referring to, primarily, pharmaceutical findings, preclinical studies and, most importantly, randomized clinical trials. Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignancy of the liver, and one of the main causes of fatal outcomes among cancer patients worldwide, including in the Asia-Pacific region, with an estimated 800,000 deaths annually. For more than 10 years, sorafenib, a tyrosine kinase inhibitor, was the only authorized treatment for advanced hepatocellular carcinoma. The next stage in the development of drug therapy for hepatocellular carcinoma involved immune checkpoint inhibitors. The combination of atezolizumab with bevacizumab in the phase III trial (IMbrave150) improved outcomes of advanced hepatocellular carcinoma, such as overall survival and progression-free survival (6.8 versus 4.3). The paper presents the trials of atezolizumab and bevacizumab combination, demonstrates comparable data on the treatment of patients with HCC in real clinical practice and data on the phase III IMbrave150. To further analyze the efficacy of the combination of atezolizumab and bevacizumab, prospective clinical trials should include heterogeneous patient groups.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver neoplasms, clinical practice, atezolizumab, bevacizumab, clinical trials, randomized controlled clinical trial, immune checkpoint inhibitors

For citation: Serebrennikov G.A., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Lipatov D.O., Rezyapova A.S. Atezolizumab and bevacizumab in therapy for patients with hepatocellular carcinoma in real clinical practice. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):131–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-131-142>

ВВЕДЕНИЕ

Рандомизированные клинические исследования и реальная клиническая практика имеют много различий. Создание новых лекарственных средств во время доказательной медицины основано прежде всего на фармацевтических разработках, проведении доклинических исследований и, самое основное, рандомизированных клинических исследованиях. Хотелось бы отметить прежде всего, что пациенты в рандомизированных клинических исследованиях и те пациенты, которые получают лечение в онкологических учреждениях, совершенно не соответствуют друг другу. Безусловно, рандомизированные клинические исследования важны и необходимы, не следует забывать о сульфаниламидной или талидомидовой трагедиях. Но также не следует забывать и о различиях в когортах пациентов в клинических исследованиях и пациентов, которых мы видим в ежедневной практике.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью печени и одной из ведущих причин смертности среди онкологических пациентов во всем мире с примерным количеством 800 000 смертей ежегодно [1, 2]. ГЦК возникает преимущественно в результате цирроза печени, но также может быть диагностирована у пациентов с хроническим гепатитом В или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), которые являются причинами метаболических и геномных нарушений [3–5]. Возможности скрининговых программ, передовые диагностические инструменты и методы лечения ГЦК были разработаны за последнее десятилетие, но, к сожалению, такие показатели, как общая выживаемость (ОВ), остаются неудовлетворительными при запущенной стадии или неоперабельной ГЦК.

Многочисленные рандомизированные контролируемые клинические исследования были проведены для оценки эффективности лечения прогрессирующей или метастатической ГЦК [6]. Более 10 лет тирозинкиназный ингибитор сорафениб был единственным зарегистрированным средством лечения распространенной ГЦК. Внедрение сорафениба в качестве стандартного лечения прогрессирующей ГЦК основано на результатах двух рандомизированных исследований III фазы: рандомизированного исследования оценки эффективности сорафениба при распространенной ГЦК (SHARP) и азиатско-тихоокеанского (AP) исследования [7–9]. Вторым препаратом для терапии распространенной ГЦК в первой линии был зарегистрирован ленватиниб. Ленватиниб — пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF 1, 2 и 3, рецепторы FGF 1, 2, 3 и 4, PDGFR- α , RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве 1-й линии лечения распространенной ГЦК по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT — это открытое исследование фазы III по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба ($n = 478$) по сравнению с сорафенибом ($n = 476$) при применении в качестве системной терапии первой линии у пациентов с ГЦК [10–16].

Следующим этапом развития лекарственной терапии ГЦК явилась терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета. Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом в исследовании III фазы (IMbrave150) улучшила результаты лечения распространенной ГЦК, такие как ОВ и выживаемость без прогрессирования (6,8 против 4,3) [17]. Профиль безопасности данной комбинации оказался не хуже, чем в группе сорафениба. Гипертония и протеинурия — типичные побочные эффекты бевацизумаба — входили в тройку самых неблагоприятных нежелательных явлений. Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, еще один известный побочный эффект бевацизумаба и основная проблема у пациентов с циррозом печени, возникло у 7% пациентов в этой группе, что находится в пределах ряда предыдущих исследований по оценке бевацизумаба при ГЦК [18–21].

Обзор исследований реальной клинической практики

Ниже хотелось бы рассмотреть данные реальной клинической практики применения комбинации атезолизумаба с бевацизумабом при распространенной ГЦК.

В исследовании, проведенное в Германии, включались пациенты с прогрессирующей ГЦК, которые получали атезолизумаб в дозе 1200 мг плюс бевацизумаб 15 мг/кг массы тела внутривенно каждые 3 недели. Достаточно интересным представляется тот факт, что пациенты распределялись на две группы: соответствующие критериям включения и не включения в регистрационное исследование IMbrave и не соответствующие критериям. Включались пациенты, не подходящие для хирургического лечения и локорегиональной терапии. В период с ноября 2019 по ноябрь 2021 г. в общей сложности 155 пациентов с прогрессирующей ГЦК получали лечение атезолизумабом/бевацизумабом, за исключением одного пациента, который получал только атезолизумаб из-за тяжелой формы гемофилии А с высоким риском кровотечения. Восемь пациентов были исключены из дальнейшего анализа из-за неполных данных о функции печени, которые препятствовали адекватной оценке исходного уровня Чайлд-Пью и/или показателя ALBI. В целом 147 пациентов были включены в окончательный анализ и классифицированы как соответствующие критериям исследования IMbrave ($n = 74$) или не соответствующие критериям ($n = 73$). Большинство пациентов были мужчинами (85,0%), а средний возраст на момент начала лечения составлял 68,7 года (диапазон 30–96 лет). У 116 пациентов (78,9%) был диагностирован цирроз печени, без существенных различий между обеими подгруппами. У 41 пациента (27,9%) наблюдалось нарушение функции печени, в то время как стратификация по шкале ALBI выявила прогрессирующую дисфункцию печени (степень ALBI ≈ 2) более чем у половины когорты ($n = 96$, 65,3%) [22]. Медиана ОВ для всей когорты составила 10,8 месяца (95% ДИ 8,2–13,5), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) — 5,1 месяца (95% ДИ 2,6–7,6) (рис. 1 а и б). Пациенты в подгруппе, соответствующей

критериям IMbrave, имели значительно более длительную медиану ОВ по сравнению с не соответствующими IMbrave и значительно более длительную медиану ВВП. Рентгенологическая оценка ответа опухоли была доступна для 119 пациентов (81,0%). Полный ответ был отмечен у 3 пациентов (2,0%), а у 27 (18,4%) был частичный ответ, в результате чего частота объективных ответов (ЧОО) составила 20,4%. Стабилизация заболевания была зарегистрирована у 46 пациентов (31,3%), в результате чего частота контроля заболевания составила 51,7%. Прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 43 пациентов (29,3%). Не было выявлено существенных различий по ЧОО и частоте контроля заболевания между подгруппами.

Пациенты, рассматриваемые в данном исследовании, соответствовали полностью критериям включения в исследование IMbrave150 и пациенты, которые соответствовали по крайней мере одному основному критерию исключения в исследовании IMbrave150 [22].

Следующее исследование, которое хотелось бы прокомментировать, — японское. В ретроспективном когортном исследовании проведена оценка результатов лечения 399 пациентов с ГЦК, получавших комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба с сентября 2020 по декабрь 2021 года. В исследовании приняли участие пациенты из 22 различных учреждений Японии. Были исключены пациенты со статусом Чайлд-Пью классов В или С, пациенты с функциональным статусом по Барселонской классификации (BCLC) стадии А

или D ($n = 45$) и пациенты со статусом работоспособности (PS) ≥ 2 ($n = 8$). Соответственно, были включены оставшиеся 323 пациента с ГЦК с классом Чайлд-Пью А, стадией В или С BCLC и PS ≤ 1 . ГЦК была диагностирована на основании морфологической верификации или на основании рентгенологической визуализации, включая компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию.

Средний возраст всей когорты составил 73 (68,0–79,0) года, при этом около 80% пациентов были мужчинами. 103 (31,9%) и 62 (19,2%) пациента были HCV Ab и HBs-Ag положительными соответственно. Из оставшихся пациентов, не относящихся к категории инфицированных гепатитом В и гепатитом С, 59 (18,3%), 56 (17,3%) и 43 (13,3%) пациента были расценены как страдающие алкогольной болезнью печени, НАЖБП и пациенты без этих факторов риска соответственно. Таким образом, 165 (51,1%) и 158 (48,9%) пациентов были отнесены к группам вирусной и невирусной этиологии соответственно. Что касается классификации Чайлд-Пью, то 205 (63,5%) пациентов имели 5 баллов, а 118 (36,5%) — 6 баллов соответственно. Средний балл ALBI был рассчитан как $-2,47$ (от $-2,74$ до $-2,16$). Соответственно, 130 (40,2%) пациентов были классифицированы как mALBI 1, 82 (25,4%) как mALBI 2a и 111 (34,4%) как mALBI 2b. Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба была в качестве первой линии терапии у 182 (56,3%) пациентов. Почти половина пациентов ($n = 152$, 47,1%) были отнесены к стадии В в соответствии с критериями BCLC. Пациенты с вирусной инфекцией были моложе, имели более низкий индекс массы тела, более низкое количество тромбоцитов, более высокий уровень альбумина, лучший показатель ALBI и лучшую оценку mALBI, чем пациенты с невирусной этиологией. Более того, у пациентов с вирусной ГЦК, как правило, чаще наблюдалась промежуточная стадия BCLC, чем у пациентов с невирусной ГЦК ($p = 0,095$).

Оценка ответа проводилась по критериям RECIST v. 1.1 и, соответственно, он мог быть полным, частичным ответом, стабилизацией, прогрессией заболевания и поддавался оценке у 4 (3,2%), 22 (17,5%), 60 (47,6%), 21 (16,7%), и 19 (15,1%) пациентов с вирусной этиологией и у 3 (2,4%), 28 (22,2%), 56 (44,4%), 24 (19,0%), и 15 (11,9%) пациентов с невирусной этиологией соответственно. Объективная частота ответов составила 20,6 и 24,6% у пациентов с вирусной и невирусной этиологией соответственно, без существенной разницы ($p = 0,55$). Таким образом, уровень контроля заболевания также не отличался между пациентами с вирусной и невирусной этиологией (68,3% против 69,0%, $p = 1,00$). Средний показатель ВВП составил 7,0 месяца (95% ДИ 6,0–9,6) у пациентов с вирусной этиологией, тогда как у пациентов с невирусной этиологией этот показатель составил 6,2 месяца (95% ДИ 5,1–7,8), с ОР 0,96 (95% ДИ 0,52–1,76) (рис. 2). Никакой существенной разницы между двумя группами обнаружено не было ($p = 0,33$).

После окончания лечения комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба 38 (70,4%) и 56 (78,9%) пациентов

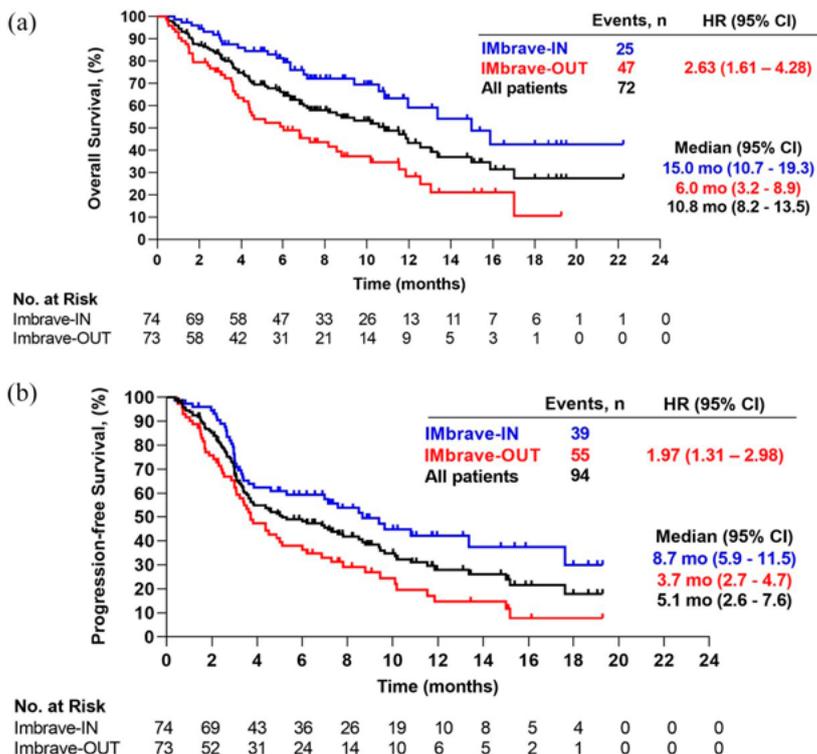


Рисунок 1. Анализ Каплана — Мейера (а) общей выживаемости и (б) выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших атезолизумаб/бевацизумаб в соответствии с критериями IMbrave

Figure 1. Kaplan — Meier estimator of (a) overall survival and (б) progression-free survival in patients treated with atezolizumab/bevacizumab, according to the criteria of IMbrave

с вирусной и невирусной этиологией получали последующую линию терапии. При анализе ОВ за время наблюдения было зарегистрировано 44 случая смерти (17,5%). Медиана ОВ не была достигнута в обеих группах. ОВ на этапе 3, 6 и 12 месяцев составила 97,4% (95% ДИ 92,2–99,2%), 88,8% (95% ДИ 80,6–93,7%) и 65,5% (95% ДИ 50,8–76,8%) у пациентов с вирусной этиологией и 97,3% (95% ДИ 92,0–99,1%), 91,1% (95% ДИ 83,5–95,3%) и 71,7% (95% ДИ 57,3–81,9%) у пациентов с невирусной этиологией заболевания соответственно [23].

В этом исследовании проведено сравнение между пациентами с вирусной и невирусной этиологией заболевания, выявлено, что пациенты с вирусной инфекцией были значительно моложе, с лучшей функцией печени, чем пациенты с невирусной этиологией. Кроме того, у пациентов с ГЦК, связанной с вирусной этиологией, как правило, была более высокая частота запущенной стадии по BCLC, чем у пациентов с невирусной этиологией. Также проведено исследование показателей ВВП и ОВ у пациентов, получавших комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба в первой линии терапии и последующих линий. Проведено сравнение ОВ и ВВП в группах, отличающихся этиологией заболевания; существенной разницы обнаружено не было. Полученные реальные данные в ранее опубликованных исследованиях показали, что этиология ГЦК не влияла на клинический исход применения сорафениба [24]. Что касается ленаватиниба, вопрос о том, повлияла ли этиология ГЦК на терапевтический исход, остается спорным. В двух реальных исследованиях сообщалось, что этиология заболевания не связана с ОВ, в то время как еще два исследования показали, что общая выживаемость лучше у пациентов с невирусной этиологией, чем у пациентов с ГЦК, связанной и инфекционным гепатитом [25–28].

Следующее исследование посвящено пациентам пожилого возраста. Оно представляло собой ретроспективное исследование, проведенное в Японии. Были включены 317 пациентов с неоперабельной ГЦК, которые получали комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба в период с сентября 2020 по октябрь 2021 г. в 20 учреждениях Японии. В этом исследовании «пожилые пациенты» определялись как люди в возрасте ≥ 75 лет. Что касается этиологии ГЦК, то у пациентов, у которых был обнаружен поверхностный антиген вируса гепатита В, заболевание рассматривали как ГЦК, вызванная вирусом гепатита В; у пациентов, у которых были обнаружены антитела к вирусу гепатита С, был диагностирован соответствующий вариант ГЦК. Функцию печени оценивали с использованием системы Чайлд-Пью [29].

Среди 317 пациентов, включенных в исследование, было 59 (18,6%) женщин и 258 (81,4%) мужчин. Средний возраст составил 74,0 (68,0–80,0) года. Среди них было 143 (45,1%) пожилых человека и 174 (54,9%) пациента более молодого возраста. Включены 299 (94,3%) пациентов с классом по Чайлд-Пью А, 17 (5,4%) пациентов с классом В и 1 (0,3%) пациент с классом С. В начале терапии комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба

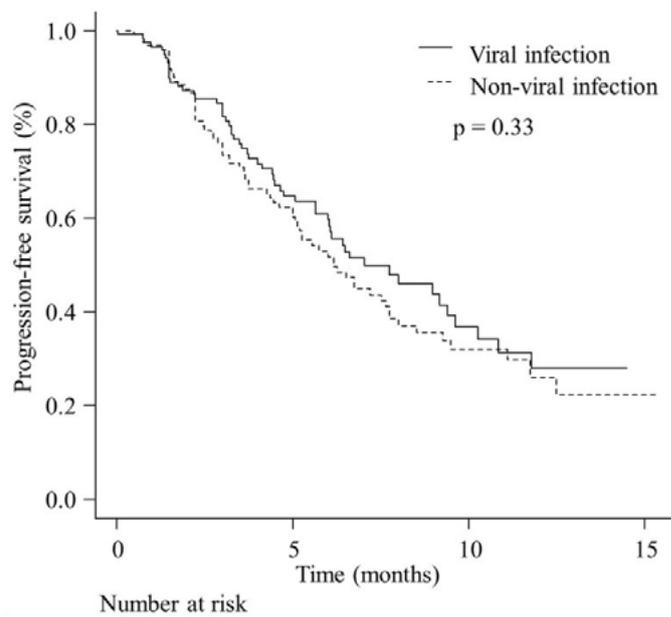


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с вирусной и невирусной этиологией. Медиана ВВП составила 7,0 (95% ДИ 6,0–9,6) и 6,2 (95% ДИ 5,1–7,8) месяца у вирусных и невирусных пациентов соответственно, с коэффициентом риска 0,96 (95% ДИ 0,52–1,76). Достоверных различий между двумя группами не отмечено ($p = 0,33$) [23]

Figure 2. Progression-free survival in patients with viral and non-viral etiologies. Median PFS was 7.0 months (95% confidence interval, CI [ДИ] 6.0–9.6) and 6.2 months (95% CI 5.1–7.8) in viral and non-viral patients, respectively, with a risk ratio of 0.96 (95% CI 0.52–1.76). No significant differences were revealed between two groups ($p = 0.33$) [23]

было 26 (8,2%), 129 (40,7%), 158 (49,8%), и 4 (1,3%) пациента со стадией заболевания по BCLC A, B, C и D ГЦК соответственно. Средний период наблюдения составил 5,7 (3,0–8,5) месяца.

На рисунке 3 А показана кумулятивная кривая ОВ у пациентов этого исследования. Совокупные показатели общей выживаемости за 3, 6 и 9 месяцев составили 96,0, 89,7 и 81,9% соответственно. На рисунке 3В показаны совокупные кривые ОВ, стратифицированные по статусу пожилого человека. Не было выявлено существенных различий в кумулятивных кривых ОВ в зависимости от пожилого статуса ($p = 0,735$). На рисунке 3С показана кумулятивная кривая ВВП у исследуемых пациентов. Совокупная 3-и 6-месячная ВВП составила 75,6 и 52,7% соответственно. На рисунке 3Д показаны кумулятивные кривые ВВП, стратифицированные по пожилым пациентам. Не было выявлено существенных различий в кривых кумулятивной ВВП в зависимости от пожилого статуса ($p = 0,368$ [30]).

Общая частота ответов и контроль за заболеванием составили 26,1 и 81,8% соответственно. Не было выявлено существенных различий в частоте ответов на терапию между группами пожилых и более молодых пациентов. В этом многоцентровом исследовании с большим числом пациентов с неоперабельной ГЦК на терапии комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба не было выявлено существенных различий в частоте нежелательных явлений между группами пожилых и более молодых пациентов. В проведенном анализе

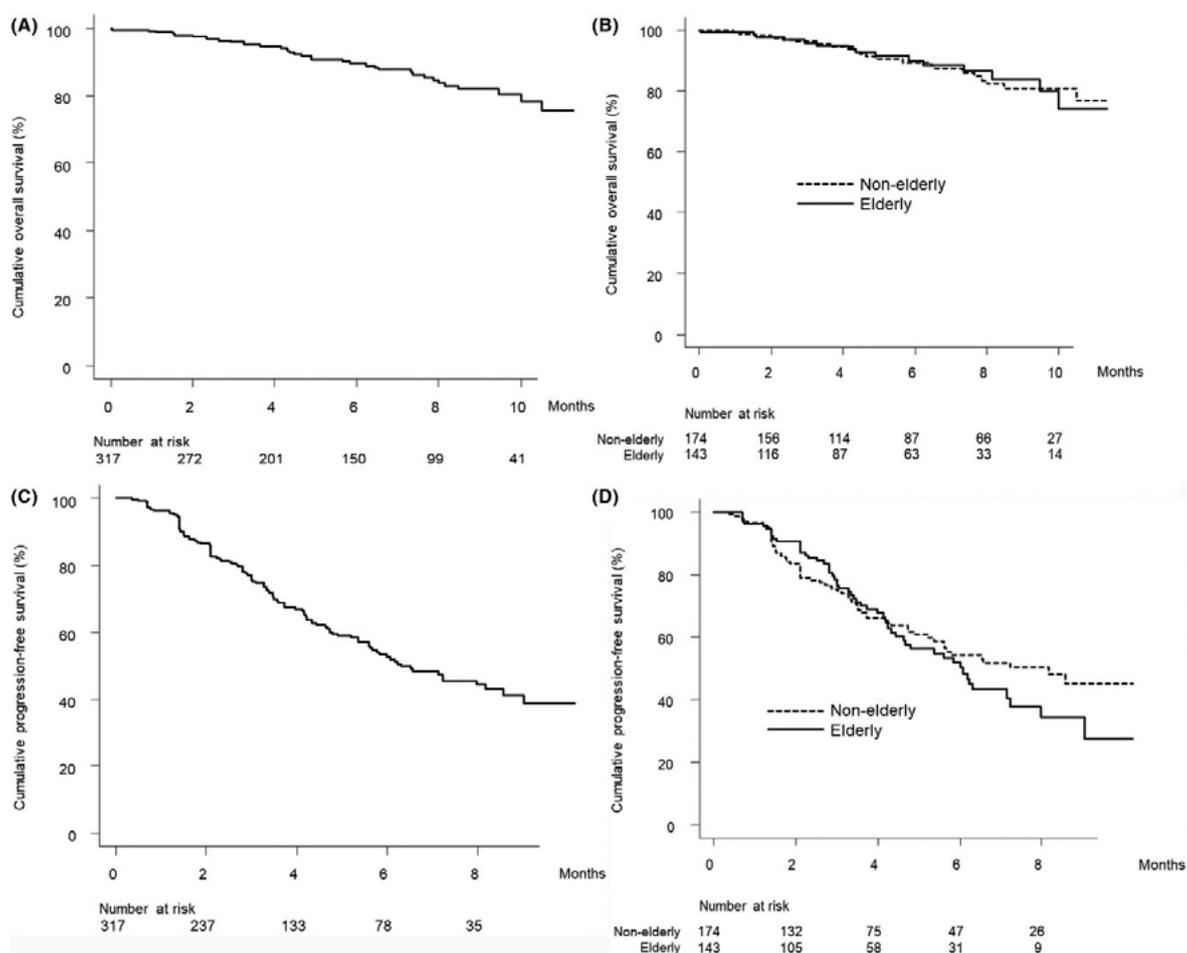


Рисунок 3. Результат ретроспективного исследования комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в реальной клинической практике у пациентов с ГЦК: А — совокупная ОВ через 3, 6 и 9 месяцев составила 96,0, 89,7 и 81,9% соответственно; В — общая выживаемость, стратифицированная по статусу пожилого человека, совокупная ОВ через 3, 6 и 9 месяцев составила 95,8, 90,0 и 83,9% среди пациентов пожилого возраста (сплошная линия) и 96,2, 89,5 и 80,8% среди пациентов немолодого возраста (пунктирная линия) соответственно ($p = 0,735$); С — совокупная ВБП через 3 и 6 месяцев составила 75,6 и 52,7% соответственно; D — ВБП, стратифицированная по статусу пожилого человека, совокупная ВБП через 3 и 6 месяцев составила 76,6 и 50,3% среди пациентов пожилого возраста (сплошная линия) и 74,8 и 54,2% среди пациентов немолодого возраста (пунктирная линия) соответственно ($p = 0,368$) [30]

Figure 3. Results of a retrospective study of atezolizumab and bevacizumab combination in patients with HCC in real clinical practice: A — cumulative OS in 3, 6 and 9 months was 96.0, 89.7 and 81.9%, respectively; B — overall survival stratified by elderly status, cumulative OS in 3, 6 and 9 months was 95.8, 90.0 and 83.9% among elderly patients (solid line) and 96.2, 89.5, 80.8% among middle-aged patients (dotted line), respectively ($p = 0.735$); C — cumulative PFS in 3 and 6 months was 75.6 and 52.7%, respectively; D — PFS stratified by elderly status, cumulative PFS in 3 and 6 months was 76.6 and 50.3% among elderly patients (solid line) and 74.8 and 54.2% among mature patients (dotted line), respectively ($p = 0.368$) [30]

в группе пожилых людей не было выявлено существенных различий в побочных явлениях, связанных с лечением, за исключением протеинурии любой степени тяжести. Эти результаты исследований свидетельствуют о том, что комбинация атезолизумаба и бевацизумаба может эффективно и безопасно применяться, несмотря на возраст, у пациентов с неоперабельной ГЦК.

В период с 1990 по 2015 год заболеваемость раком печени увеличилась на 75% по всему миру [31]. Эта динамика, по-видимому, отражает изменения в возрастном распределении населения, росте численности населения, стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости и этиологических факторов [32]. В течение этого периода наблюдалось значительное увеличение стандартизированной по возрасту заболеваемости ГЦК, вызванной вирусом гепатита С (+15,7%),

в то время как случаи ГЦК, связанной с гепатитом В, значительно снизились (-18,9%), и не наблюдалось существенных изменений для доли случаев ГЦК, связанных с алкогольной болезнью печени (+13,5%) или с другими факторами (-12,3%) [32]. Авторы оценили изменения в характеристиках пациентов за 30-летний период, используя клинические данные 2347 пациентов на момент первоначального диагноза ГЦК. В их исследовании возраст на момент диагностики ГЦК в периоды 1990–1994, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2009, 2010–2014 и 2015–2018 годов значительно возрос: 63 (57–59), 65 (60–70), 68 (62–74), 70 (63–76), 72 (65–78) и 74 (67–80) года соответственно ($p < 0,001$) [33].

Следующее исследование, посвященное реальной клинической практике при неоперабельной ГЦК, также проведено в Японии. В нем ретроспективно оценивался

61 пациент с неоперабельной ГЦК, которые получали лечение атезолизумабом и бевацизумабом в период с ноября 2020 по март 2021 года в четырех независимых учреждениях в Японии. Использовались следующие критерии включения: ГЦК, диагностированный путем рентгенологического обследования с использованием компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии в сочетании с анализами сыворотки крови на опухолевые маркеры; возраст > 18 лет; и возможность наблюдения за пациентом от начала терапии до наступления смерти или времени сбора данных в этом исследовании (31 апреля 2021 года). Из медицинских карт зарегистрированных пациентов информация о пациенте включала пол, возраст, этиологию ГЦК, класс по Чайлд-Пью, уровень альфа-фетопротеина (АФП), Des-гамма-карбоксипротромбин, размер опухоли и данные анамнеза. ГЦК была классифицирована с использованием BCLC и TNM Японской исследовательской группы по изучению рака печени. Дополнительно уровень ALBI рассчитывали на основе значений сывороточного альбумина и общего билирубина по следующей формуле: [показатель ALBI = (log10 билирубин (мкмоль/л) × 0,66 + (альбумин (г/л) × -0,085)] и определяли по следующим показателям: ≤ -2,60 = Класс 1, от > -2,60 до ≤ -1,39 = класс 2, > -1,39 = класс 3 [34].

В общей сложности 61 пациенту в течение периода исследования вводили атезолизумаб и бевацизумаб. Среди них 4 пациента были исключены из-за короткого периода наблюдения, а 6 пациентам не проведено первое рентгенологическое обследование. Наконец, 51 пациент был проанализирован на предмет эффекта и нежелательных явлений. Средний период наблюдения у всех пациентов после начала терапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом составил 87 (26–168) дней. Средний возраст составил 71 год (37–85), и 6 пациентов были женского пола. Этиология ГЦК не была связана с вирусной инфекцией гепатитом В или С у 24% ($n = 25$) пациентов. Чайлд-Пью класса А и В наблюдался у 47 и 4 пациентов соответственно. ALBI 1, 2 и 3-й степени наблюдался у 11, 39 и 1 пациента соответственно. Что касается характеристик опухоли, средний размер опухоли составлял 40 мм (11–132 мм). По BCLC стадии В и С были 24 и 27 пациентов соответственно. Средний уровень альфа-фетопротеина составил 58 нг/мл (1,3–862 642 нг/мл). Средний уровень Des-гамма-карбоксипротромбина составил 1288 mAU/mL (18–87,529 mAU/mL). Что касается предыдущих линий терапии, то 62,7% пациентов ($n = 32$) ранее получали лечение. Среди пациентов, получавших терапию, 22, 6 и 4 пациента получали лечение второй, третьей и четвертой линий соответственно [35].

При оценке с использованием критериев RECIST полный и частичный ответ наблюдались у 4 (7,8%) и 14 пациентов (27,5%) соответственно. ЧОО составила 35,3%, стабилизация заболевания наблюдалась у 24 пациентов (51%), а прогрессия — у 7 пациентов (13,7%). Частота контроля за заболеванием составила 86,3%. Данные по ВВП и ЧОО представлены на рисунке 4.

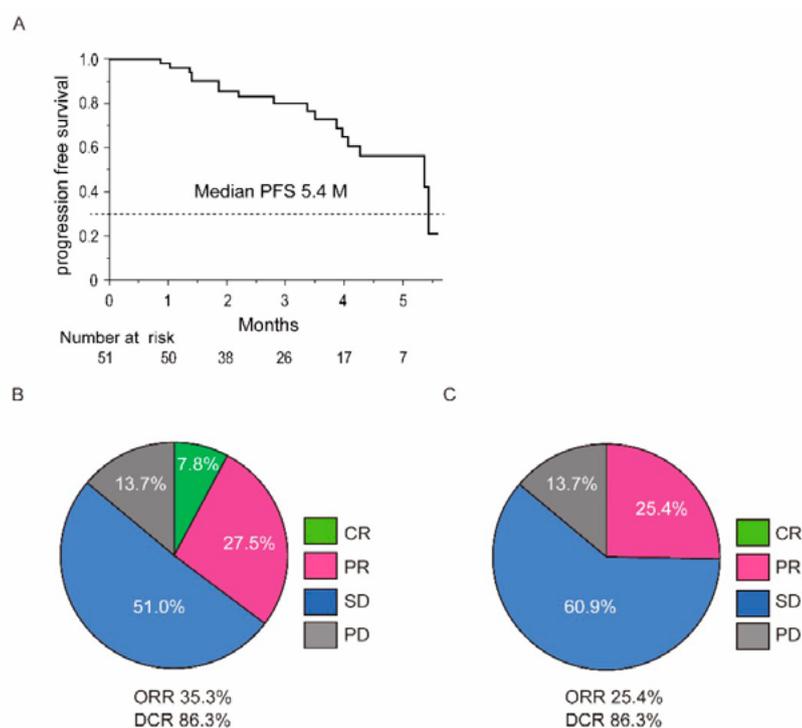


Рисунок 4. ВВП и частота объективных ответов: А — кривая ВВП пациентов, получавших атезолизумаб и бевацизумаб, медиана ВВП составила 5,4 месяца; В — частота объективных ответов с использованием модифицированных критериев RECIST; С — частота объективных ответов по RECIST [35]

Figure 4. PFS and objective response rate: A — PFS curve of patients treated with atezolizumab and bevacizumab, median PFS was 5.4 months; B — objective response rate using modified RECIST criteria; C — RECIST objective response rate [35]

Приведенное выше исследование продемонстрировало первый опыт применения атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом у пациентов с неоперабельной ГЦК в реальной клинической практике. Атезолизумаб и бевацизумаб можно безопасно назначать даже пациентам, перенесшим ранее таргетную терапию. В этом исследовании проведено сравнение эффективности и безопасности комбинации атезолизумаба и бевацизумаба, особенно с учетом ранее проведенной таргетной терапии или нарушения функции печени. Не было выявлено существенных различий между этими группами в ЧОО и безопасности.

ГЦК — это одно из самых частых злокачественных первичных новообразований печени, являющееся ведущей причиной смерти от рака [1]. Иммуноterapia достаточно эффективна и имеет удовлетворительный профиль безопасности у пациентов с прогрессирующей ГЦК. Однако из-за формально отрицательных данных III фазы исследований такие препараты, как ниво-лумаб и пембролизумаб, не были одобрены в Европе [36, 37]. Исследование IMbrave150 продемонстрировало, что комбинированная терапия атезолизумабом и бевацизумабом более эффективна по сравнению с лечением с сорафенибом в III фазе клинического исследования. Исследование достигло общих конечных точек: улучшение ОВ и ВВП, а также продемонстрировало благоприятное качество жизни в группе иммуно-терапии [38–40]. Основываясь на этих результатах,

атезолизумаб и бевацизумаб стали новым стандартом лечения распространенной ГЦК.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Германии у пациентов, получавших атезолизумаб и бевацизумаб в качестве терапии первой линии для пациентов с подтвержденной ГЦК, получены интересные данные. Электронные больничные карты были ретроспективно проанализированы на предмет базовых демографических данных, результатов лабораторных исследований. Рентгенологический ответ регистрировали с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии в начале исследования, через 6–12 недель после начала лечения и примерно через 2–3 месяца после этого в соответствии с местными рекомендациями. Ответ опухоли оценивали

в соответствии с Критериями оценки ответа в солидных опухолях (RECIST) V1.1 или модифицированными RECIST. Побочные эффекты регистрировались при каждом посещении и оценивались в соответствии с СТСАЕ версия 4.0 или 5.0 в зависимости от предпочтений центра [41–44].

При последней оценке результатов 51 пациент (77%) прекратил лечение атезолизумабом и бевацизумабом. 13 пациентов (20%) продолжали лечение, а 2 пациента (3%) выбыли из статистического анализа. Среднее время лечения составило 110 дней (+995 дней, 33 месяца). Среднее количество циклов, проведенных пациентам, составило 21. В целом 52 пациента (79%) имели по крайней мере одну последующую визуализацию для оценки ответа опухоли. Лучшие ответы включали полный ответ у 7 пациентов (11%), частичный ответ у 12 пациентов (18%), стабилизацию заболевания у 22 пациентов (33%) и прогрессирование у 11 пациентов (17%). Медиана ВВП составила 6,5 месяца (95% ДИ 4,0–9,1 месяца) (рис. 5) [45].

У пациентов с ГЦК вследствие вирусного гепатита показатель ВВП был более благоприятным (медиана ВВП 17,3 месяца, 95% ДИ 5,6–29,0 месяца), чем у пациентов без вирусной этиологии (медиана ВВП 6,1 месяца, 95% ДИ 3,1–8,9 месяца). Медиана общей выживаемости (ОВ) в когорте ГЦК вирусной этиологии не была достигнута (6-месячная ОВ — 69%, 12-месячная ОВ — 60%, 18-месячная ОВ — 58%) (рис. 6).

Известные предикторы выживаемости пациентов с ГЦК включают функцию печени и уровень АФП. Такие факторы, как пол, возраст (≤ 65 лет против >65 лет), вирусная инфекция, стадия ВCLC, уровни АФП (≤ 400 нг/мл против >400 нг/мл), показатель альбумин-билирубина (ALBI), класс по шкале Чайлд-Пью, внепеченочное распространение и предшествующая терапия, были включены в анализ. В этом исследовании комбинация атезолизумаба и бевацизумаба в реальной клинической практике продемонстрировала медиану ВВП в 6,5 месяца, что было аналогично данным исследования III фазы. Кроме того, 12-месячная выживаемость у пациентов с компенсированным состоянием печени была даже лучше, чем у пациентов в регистрационном исследовании (78% против 67%). Подгруппа больных с вирусным гепатитом, а именно гепатитом В или гепатитом С, имела более благоприятный прогноз, чем у пациентов без истории вирусного гепатита в отношении ВВП и ОВ. Кроме того, предварительный анализ подгрупп исследования IMbrave150 показал пользу иммунотерапии пациентов с вирусным гепатитом [38].

Высокая эффективность атезолизумаба и бевацизумаба по сравнению с сорафенибом также была подтверждена анализом китайских пациентов, получавших лечение в исследовании IMbrave150 [46]. В этой группе больных более 90% имели в анамнезе вирусный гепатит, преимущественно гепатит В, и 77% пациентов были живы через 12 месяцев после начала лечения. Ответ на лечение в этом исследовании составил 29%, что почти такой же, как и в исследовании III фазы (27%).

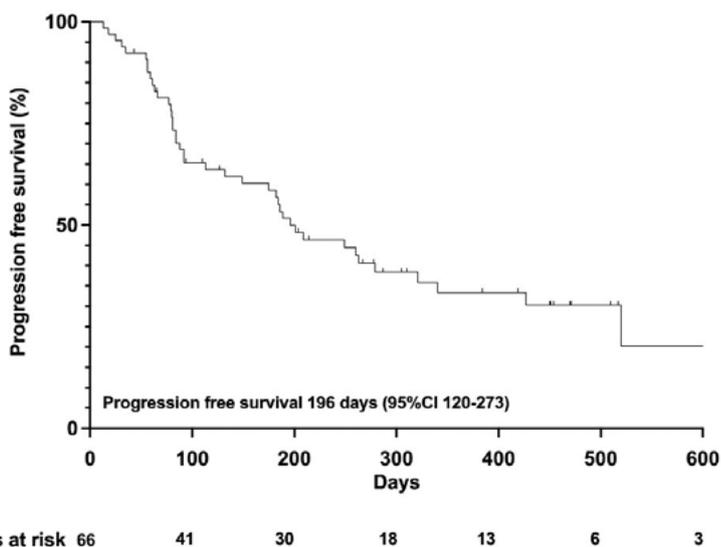


Рисунок 5. ВВП в исследовании на фоне терапии атезолизумабом и бевацизумабом [45]
Figure 5. PFS in atezolizumab and bevacizumab therapy [45]

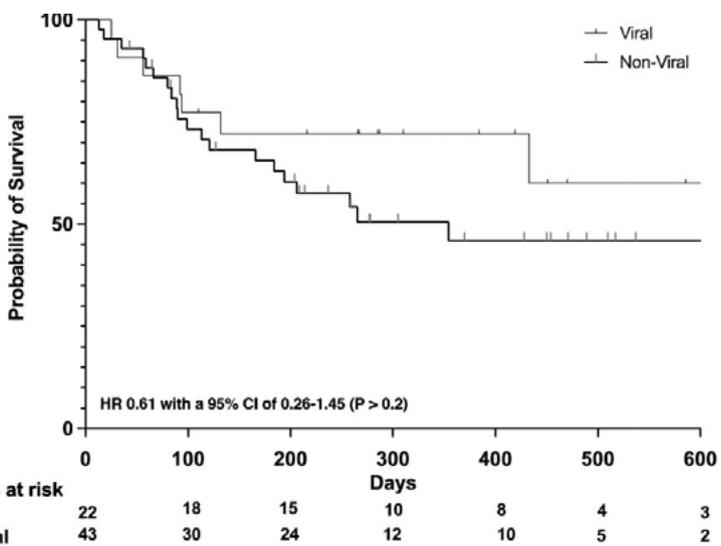


Рисунок 6. Общая выживаемость в зависимости от этиологии ГЦК [45]
Figure 6. Overall survival depending on etiology of HCC [45]

В проведенном анализе только цирроз печени стадии А по Чайлд-Пью и ранее проведенные мероприятия по локальной терапии были не связаны с ОВ. Также следует отметить, что у пациентов с невирусной этиологией ГЦК прогноз был хуже, чем у пациентов с вирусной этиологией ГЦК, что, однако, не было значимым при однофакторном или многофакторном анализе. Недавно Pfister et al. опубликовали широко обсуждаемые данные о снижении эффективности иммунотерапии у больных ГЦК по сравнению с неалкогольным стеатогепатитом из-за наличия особых резидентных активированных CD8⁺ клеток [47]. Менее выраженные результаты у пациентов с НАСГ подтверждаются данными Inada et al. и др. [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше исследования комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в реальной клинической практике демонстрируют сопоставимые данные при лечении пациентов с ГЦК в реальной клинической практике и данными исследования III фазы IMBrave150. В исследовании IMBrave150 получали лечение строго отобранные пациенты, каких в реальной практике меньшинство. Пациенты с циррозом печени и ГЦК вирусной этиологии демонстрировали лучшие результаты, чем пациенты с ГЦК не вирусной этиологии. Клиническая эффективность наблюдалась независимо от предшествующей системной терапии, что указывает на то, что комбинация атезолизумаба и бевацизумаба имеет хорошие результаты также в терапии второй линии. Однако следует быть осторожными при использовании атезолизумаба и бевацизумаба у пациентов с явлениями декомпенсации функции печени, и не рекомендуется назначать этот вариант при значительных нарушениях функции печени. Проспективные клинические испытания, которые включают разнородные группы пациентов, необходимы для дальнейшего анализа эффективности комбинации атезолизумаба и бевацизумаба.

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

- Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450–62. DOI: 10.1056/NEJMra1713263
- Ахметгареева К.Т., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Заболеваемость первичным раком печени в Республике Башкортостан. В кн.: Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. СПб; 2020. С. 22.
- Xie Y. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:11–21. DOI: 10.1007/978-981-10-5765-6_2
- Kanwal F, Kramer J.R., Mapakshi S., Natarajan Y., Chayanupatkul M., Richardson P.A., et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1828–37.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.024
- Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Рахматуллина И.Р., Меньшикова И.А., Абдеев Р.Р. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология.* 2022;12(2):139–50. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150
- Llovet J.M., Villanueva A., Lachenmayer A., Finn R.S. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(7):408–24. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.103
- Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
- Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Абдеев Р.Р., Султанбаева Н.И. и др. Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет.* 2022;16(9):31–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9
- Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Ахметгареева К.Т., Липатов Д.О. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака леватинибом. Клинический случай и обзор литературы. *Современная онкология.* 2021;23(1):156–61. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200785
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
- Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358–80. DOI: 10.1002/hep.29086
- Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y., Tsuruoka A., Watanabe T., Wakabayashi T., et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer.* 2008;122(3):664–71. DOI: 10.1002/ijc.23131
- Tamai T., Hayato S., Hojo S., Suzuki T., Okusaka T., Ikeda K., et al. Dose finding of lenvatinib in subjects with advanced hepatocellular carcinoma based on population pharmacokinetic and exposure-response analyses. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(9):1138–47. DOI: 10.1002/jcph.917
- Finn R.S., Ikeda M., Zhu A.X., Sung M.W., Baron A.D., Kudo M., et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2960–70. DOI: 10.1200/JCO.20.00808
- Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B.-Y., Stein S., Lee K.-H., Verret W., et al. Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl.8):718–9.
- Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
- Giannini E.G., Aglitti A., Borzio M., Gambato M., Guarino M., Iavarone M., et al. Overview of immune checkpoint inhibitors therapy for hepatocellular carcinoma, and The ITA.LI.CA Cohort derived estimate of amenability rate to immune checkpoint inhibitors in clinical practice. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1689. DOI: 10.3390/cancers11111689
- Gordan J.D., Kennedy E.B., Abou-Alfa G.K., Beg M.S., Brower S.T., Gade T.P., et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(36):4317–45. DOI: 10.1200/JCO.20.02672
- de Castro T., Jochheim L.S., Bathon M., Welland S., Scheiner B., Shmanko K., et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience.

- Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221080298. DOI: 10.1177/17588359221080298
- 23 Hatanaka T, Kakizaki S, Hiraoka A, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, et al. Comparative efficacy and safety of atezolizumab and bevacizumab between hepatocellular carcinoma patients with viral and non-viral infection: A Japanese multicenter observational study. *Cancer Med*. 2023;12(5):5293–303. DOI: 10.1002/cam4.5337
 - 24 Shimose S, Hiraoka A, Nakano M, Iwamoto H, Tanaka M, Tanaka T, et al. First-line sorafenib sequential therapy and liver disease etiology for unresectable hepatocellular carcinoma using inverse probability weighting: A multicenter retrospective study. *Cancer Med*. 2021;10(23):8530–41. DOI: 10.1002/cam4.4367
 - 25 Hatanaka T, Kakizaki S, Nagashima T, Namikawa M, Ueno T, Tojima H, et al. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma patients with nonviral infection who were unlikely to respond to immunotherapy: a retrospective, comparative study. *Oncology*. 2021;99(10):641–51. DOI: 10.1159/000517494
 - 26 Tsuchiya K, Kurosaki M, Sakamoto A, Marusawa H, Kojima Y, Hasebe C, et al. The real-world data in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib from a nationwide multicenter study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2608. DOI: 10.3390/cancers13112608
 - 27 Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Tani J, Kariyama K, Fukunishi S, et al. Efficacy of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma based on background liver disease etiology: multi-center retrospective study. *Sci Rep*. 2021;11(1):16663. DOI: 10.1038/s41598-021-96089-x
 - 28 Tomonari T, Sato Y, Tanaka H, Mitsuhashi T, Hiraoka A, Tanaka T, et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib in nonviral unresectable hepatocellular carcinoma. *JGH Open*. 2021;5(11):1275–83. DOI: 10.1002/jgh3.12663
 - 29 Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–9. DOI: 10.1002/bjs.1800600817
 - 30 Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, et al. Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis. *Cancer Med*. 2022;11(20):3796–808. DOI: 10.1002/cam4.4763
 - 31 Singal A.G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020;72(2):250–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
 - 32 Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu M.A., Allen C., et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683–91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055
 - 33 Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Tanaka J. Changes in background liver function in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years: comparison of child-pugh classification and albumin bilirubin grade. *Liver Cancer*. 2020;9(5):518–28. DOI: 10.1159/000507933
 - 34 Johnson P.J., Berhane S., Kagebayashi C., Satomura S., Teng M., Reeves H.L., et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151
 - 35 Iwamoto H, Shimose S, Noda Y, Shirono T, Niizeki T, Nakano M, et al. Initial experience of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2786. DOI: 10.3390/cancers13112786
 - 36 Finn R.S., Ryoo B.Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y., et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. DOI: 10.1200/JCO.19.01307
 - 37 Yau T, Park J.W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5
 - 38 Cheng A.L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030
 - 39 Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.-Y., et al. IMbrave150: Updated Overall Survival (OS) Data from a Global, Randomized, Open-Label Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Bevacizumab (Bev) versus Sorafenib (Sor) in Patients (Pts) with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(3S):267. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267
 - 40 Galle P.R., Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Zhu A.X., Kim T.Y., et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):991–1001. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00151-0
 - 41 Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
 - 42 Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52–60. DOI: 10.1055/s-0030-1247132
 - 43 Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bethesda; 2009.
 - 44 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v5.0; Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Rockville; 2017.
 - 45 Himmelsbach V., Pinter M., Scheiner B., Venerito M., Sinner F., Zimpel C., et al. Efficacy and safety of atezolizumab and bevacizumab in the real-world treatment of advanced hepatocellular carcinoma: experience from four tertiary centers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1722. DOI: 10.3390/cancers14071722
 - 46 Qin S., Ren Z., Feng Y.H., Yau T, Wang B., Zhao H., et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in the Chinese subpopulation with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 randomized, open-label IMbrave150 study. *Liver Cancer*. 2021;10(4):296–308. DOI: 10.1159/000513486
 - 47 Pfister D., Núñez N.G., Pinyol R., Govaere O., Pinter M., Szydlowska M., et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021;592(7854):450–6. DOI: 10.1038/s41586-021-03362-0
 - 48 Inada Y., Mizukoshi E., Seike T., Tamai T., Iida N., Kitahara M., et al. Characteristics of immune response to tumor-associated antigens and immune cell profile in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2019;69(2):653–65. DOI: 10.1002/hep.30212

REFERENCES

- 1 Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450–62. DOI: 10.1056/NEJMra1713263
- 2 Akhmetgaleeva K.T., Lipatov O.N., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. The incidence of primary liver cancer in the Republic of Bashkortostan. In: *Belye nochi 2020: Abstracts of the VI St. Petersburg International Cancer Forum*. St. Petersburg; 2020. P. 22 (In Russ.).
- 3 Xie Y. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1018:11–21. DOI: 10.1007/978-981-10-5765-6_2
- 4 Kanwal F., Kramer J.R., Mapakshi S., Natarajan Y., Chayanupatkul M., Richardson P.A., et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1828–37.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.024
- 5 Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Rakhmatullina I.R., Menshikova I.A., Abdeev R.R., et al. Hepatocellular carcinoma: aetiology and mechanisms of development. A literature review. *Creative surgery and oncology*. 2022;12(2):139–50 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150
- 6 Llovet J.M., Villanueva A., Lachenmayer A., Finn R.S. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(7):408–24. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.103
- 7 Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7
- 8 Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
- 9 Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Menshikova I.A., Abdeev R.R., Sultanbaeva N.I., et al. Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(9):31–9 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39.

- 10 Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163–1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- 11 Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- 12 Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Akhmetgareeva K.T., Lipatov D.O. Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):156–161. (In Russ.) DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200785.
- 13 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
- 14 Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–80. DOI: 10.1002/hep.29086
- 15 Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y., Tsuruoka A., Watanabe T., Wakabayashi T., et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer*. 2008;122(3):664–71. DOI: 10.1002/ijc.23131
- 16 Tamai T., Hayato S., Hojo S., Suzuki T., Okusaka T., Ikeda K., et al. Dose finding of lenvatinib in subjects with advanced hepatocellular carcinoma based on population pharmacokinetic and exposure-response analyses. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(9):1138–47. DOI: 10.1002/jcph.917
- 17 Finn R.S., Ikeda M., Zhu A.X., Sung M.W., Baron A.D., Kudo M., et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2960–70. DOI: 10.1200/JCO.20.00808
- 18 Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B.-Y., Stein S., Lee K.-H., Verret W., et al. Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl.8):718–9.
- 19 Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
- 20 Giannini E.G., Aglitti A., Borzio M., Gambato M., Guarino M., Iavarone M., et al. Overview of immune checkpoint inhibitors therapy for hepatocellular carcinoma, and The ITA.LI.CA Cohort derived estimate of amenability rate to immune checkpoint inhibitors in clinical practice. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1689. DOI: 10.3390/cancers11111689
- 21 Gordan J.D., Kennedy E.B., Abou-Alfa G.K., Beg M.S., Brower S.T., Gade T.P., et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4317–45. DOI: 10.1200/JCO.20.02672
- 22 de Castro T., Jochheim L.S., Bathon M., Welland S., Scheiner B., Shmanko K., et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221080298. DOI: 10.1177/17588359221080298
- 23 Hatanaka T., Kakizaki S., Hiraoka A., Tada T., Hirooka M., Kariyama K., et al. Comparative efficacy and safety of atezolizumab and bevacizumab between hepatocellular carcinoma patients with viral and nonviral infection: A Japanese multicenter observational study. *Cancer Med*. 2023;12(5):5293–303. DOI: 10.1002/cam4.5337
- 24 Shimose S., Hiraoka A., Nakano M., Iwamoto H., Tanaka M., Tanaka T., et al. First-line sorafenib sequential therapy and liver disease etiology for unresectable hepatocellular carcinoma using inverse probability weighting: A multicenter retrospective study. *Cancer Med*. 2021;10(23):8530–41. DOI: 10.1002/cam4.4367
- 25 Hatanaka T., Kakizaki S., Nagashima T., Namikawa M., Ueno T., Tojima H., et al. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma patients with nonviral infection who were unlikely to respond to immunotherapy: a retrospective, comparative study. *Oncology*. 2021;99(10):641–51. DOI: 10.1159/000517494
- 26 Tsuchiya K., Kurosaki M., Sakamoto A., Marusawa H., Kojima Y., Hasebe C., et al. The real-world data in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib from a nationwide multicenter study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2608. DOI: 10.3390/cancers13112608
- 27 Hiraoka A., Kumada T., Tada T., Tani J., Kariyama K., Fukunishi S., et al. Efficacy of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma based on background liver disease etiology: multi-center retrospective study. *Sci Rep*. 2021;11(1):16663. DOI: 10.1038/s41598-021-96089-x
- 28 Tomonari T., Sato Y., Tanaka H., Mitsuhashi T., Hirao A., Tanaka T., et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib in nonviral unresectable hepatocellular carcinoma. *JGH Open*. 2021;5(11):1275–83. DOI: 10.1002/jgh3.12663
- 29 Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–9. DOI: 10.1002/bjbs.1800600817
- 30 Tada T., Kumada T., Hiraoka A., Hirooka M., Kariyama K., Tani J., et al. Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis. *Cancer Med*. 2022;11(20):3796–808. DOI: 10.1002/cam4.4763
- 31 Singal A.G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020;72(2):250–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
- 32 Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683–91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055
- 33 Kumada T., Toyoda H., Tada T., Yasuda S., Tanaka J. Changes in background liver function in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years: comparison of child-pugh classification and albumin bilirubin grade. *Liver Cancer*. 2020;9(5):518–28. DOI: 10.1159/000507933
- 34 Johnson P.J., Berhane S., Kagebayashi C., Satomura S., Teng M., Reeves H.L., et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151
- 35 Iwamoto H., Shimose S., Noda Y., Shirono T., Niizeki T., Nakano M., et al. Initial experience of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2786. DOI: 10.3390/cancers13112786
- 36 Finn R.S., Ryoo B.Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y., et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. DOI: 10.1200/JCO.19.01307
- 37 Yau T., Park J.W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J., et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77–90. DOI: 10.1016/S1473-2045(21)00604-5
- 38 Cheng A.L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030
- 39 Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.-Y., et al. IMbrave150: Updated Overall Survival (OS) Data from a Global, Randomized, Open-Label Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Bevacizumab (Bev) versus Sorafenib (Sor) in Patients (Pts) with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(3S):267. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267
- 40 Galle P.R., Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Zhu A.X., Kim T.Y., et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):991–1001. DOI: 10.1016/S1473-2045(21)00151-0
- 41 Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- 42 Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52–60. DOI: 10.1055/s-0030-1247132
- 43 Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bethesda; 2009.
- 44 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v5.0; Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Rockville; 2017.
- 45 Himmelsbach V., Pinter M., Scheiner B., Venerito M., Sinner F., Zimpel C., et al. Efficacy and safety of atezolizumab and bevacizumab in the

- real-world treatment of advanced hepatocellular carcinoma: experience from four tertiary centers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1722. DOI: 10.3390/cancers14071722
- 46 Qin S., Ren Z., Feng Y.H., Yau T., Wang B., Zhao H., et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in the chinese subpopulation with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 randomized, open-label IMbrave150 study. *Liver Cancer*. 2021;10(4):296–308. DOI: 10.1159/000513486
- 47 Pfister D., Núñez N.G., Pinyol R., Govaere O., Pinter M., Szydlowska M., et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021;592(7854):450–6. DOI: 10.1038/s41586-021-03362-0
- 48 Inada Y., Mizukoshi E., Seike T., Tamai T., Iida N., Kitahara M., et al. Characteristics of immune response to tumor-associated antigens and immune cell profile in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2019;69(2):653–65. DOI: 10.1002/hep.30212

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-143-150>



Обзор низкомолекулярных противоопухолевых NF-κB-ингибиторов

Ш.П. Кзыргалин, Р.С. Ямиданов, К.А. Назмиева, Ш.Х. Ганцев*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Кзыргалин Шамиль Римович, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Аннотация

Онкологические заболевания являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Участие сигнальных путей, регулируемых NF-κB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии, делает его одной из идеальных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака. В статье представлен анализ литературы баз данных РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts NCCN, а также другие данные открытого доступа. Среди найденных NF-κB-ингибиторов были отобраны те, что регулируют процессы канцерогенеза. Аналитический интерес составили ингибиторы с противоопухолевым действием: ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК), клеточные ингибиторы белков апоптоза (с-IAP), ингибиторы протеасом и один ингибитор транслокации NF-κB в ядро. Проанализированные нами препараты находятся на разных этапах разработки, они в той или иной степени продемонстрировали свою противоопухолевую активность. NF-κB-ингибиторы являются перспективными кандидатами в лекарственные средства, но так как NF-κB вовлечен в большинство биологических процессов, а широкий спектр действия может обуславливать побочные явления, то встает вопрос о селективном действии этих соединений.

Ключевые слова: ингибитор NF-κB, канцерогенез, агаммаглобулинемия, тирозинкиназа, ингибиторы белков апоптоза, протеасом ингибиторы, лимфома, миелома, рак яичников

Для цитирования: Кзыргалин Ш.П., Ямиданов Р.С., Назмиева К.А., Ганцев Ш.Х. Обзор низкомолекулярных противоопухолевых NF-κB-ингибиторов. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):143–150. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-143-150>

Кзыргалин Шамиль Римович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9721-108X

Ямиданов Ренат Салеевич — к.б.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО

Назмиева Ксения Александровна — кафедра урологии с курсом онкологии ИДПО, orcid.org/0000-0001-6745-219X

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

Review of Small Molecule Anticancer NF- κ B Inhibitors

Shamil R. Kzyrgalin — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-9721-108X*

Renat S. Yamidanov — *Cand. Sci. (Biology), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education*

Ksenia A. Nazmieva — *Department of Urology with a Course of Oncology for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-6745-219X*

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

Shamil R. Kzyrgalin, Renat S. Yamidanov, Ksenia A. Nazmieva, Shamil Kh. Gantsev*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Shamil R. Kzyrgalin, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Abstract

Cancer is one of the most common diseases in the world. The transcription factor NF- κ B plays a key role in various physiological processes including immune response, cell proliferation, cell apoptosis and inflammation. Due to participation of NF-kappa B signaling pathways in carcinogenesis, angiogenesis, and tumor resistance to chemo- and radiotherapy, the factor is considered to be the ideal target for pharmacological treatment of cancer. The paper presents a literature review of the RSCI, PubMed, Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts NCCN databases and other open access data. The carcinogenesis inhibitors were selected from all NF- κ B inhibitors found. Inhibitors with antitumor activity of analytical interest include Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors, cellular inhibitors of apoptosis proteins (c-IAP), proteasome inhibitors, and one inhibitor of NF- κ B translocation to the nucleus. The authors analyzed products of different development stages with recorded antitumor activity to varying degrees. NF- κ B inhibitors are promising drug candidates, but since NF- κ B is involved in most biological processes and the broad spectrum of action can cause side effects, the selective action of these compounds is to be explored.

Keywords: NF- κ B inhibitor, carcinogenesis, agammaglobulinemia tyrosine kinase, inhibitor of apoptosis proteins, proteasome inhibitors, lymphoma, myeloma, ovarian cancer

For citation: Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Nazmieva K.A., Gantsev Sh.Kh. Review of small molecule anticancer NF- κ B inhibitors. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):143–150. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-143-150>

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время онкологические заболевания занимают второе место в структуре мировой смертности. В 2020 году рак был диагностирован у более 19 миллионов человек и унес жизни порядка 10 миллионов. За последние 25 лет фундаментальные достижения в области молекулярной онкологии и понимание многих основных механизмов, управляющих онкогенезом, позволили создать рационально разработанные таргетные методы лечения, которые избирательно воздействуют на отдельные онкогенные и генетические факторы. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Участие сигнальных путей, регулируемых NF-κB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии, делает его одной из идеальных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака. Так как в большинстве случаев активация NF-κB ведет к нарушению классических механизмов апоптоза раковых клеток и к их усиленной пролиферации, фармакологический поиск в данном направлении ориентирован на поиск эффективных селективных ингибиторов NF-κB либо NF-κB-зависимых сигнальных путей. Необходимость разработки таких ингибиторов обусловлена также тем, что многие противоопухолевые лекарства непосредственно индуцируют активность транскрипционного фактора NF-κB, провоцируя устойчивость раковых клеток к терапии.

В настоящем обзоре представлены низкомолекулярные соединения, находящиеся на рынке, а также на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Проведен анализ литературы баз данных РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts NCCN; анализ данных, публикуемых профессиональными сообществами — RUSSCO, ESMO, ASCO, а также других данных открытого доступа.

Классификация низкомолекулярных ингибиторов NF-κB

По данным литературы, низкомолекулярные ингибиторы сигнального пути NF-κB можно разделить на несколько групп в зависимости от точки приложения в структуре сигнального пути. В таблице 1 представлено распределение анализируемых соединений по группам.

Из перечисленного числа ингибиторов были отобраны те, что регулируют процессы канцерогенеза. Аналитический интерес составили ингибиторы с противоопухолевым действием: тирозинкиназы Брутона (BTK), клеточный ингибитор белков апоптоза (с-IAP) и ингибиторы протеасом. Сводные данные представлены в таблице 2.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

Ибругиниб был разработан для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), лимфомы мантимальных клеток (MCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL) и WM. Однако дальнейшая оценка терапевтической активности данной молекулы была прекращена во время исследований многих других видов рака на разных стадиях, включая рак молочной железы, ввиду

Группа ингибиторов NF-κB	Краткая информация
Ингибиторы IKK	Сигнальный каскад начинается с активации рецепторов, таких как IL1R, TNFR, TLR, TCR и BCR, на уровне клеточной мембраны. После активации эти рецепторы и связанные с ними белковые комплексы собираются вместе и проникают во внутриклеточные сигнальные сети для активации пути NF-κB [1–4]
Ингибиторы с-IAP	Ингибируют апоптоз, опосредованный рецептором TNF, путем блокирования активации каспазы-8 взаимодействием TRAF2 [5, 6]
Ингибиторы PI3K	Опосредуют передачу сигналов от факторов роста, цитокинов, TLR, TCR, BCR и клеточного стресса. Сигнализация, опосредованная PI3K, активирует один из своих сигнальных каскадов, включающий путь NF-κB, посредством прямой активации IKK через фосфорилирование IKKα, а также фосфорилирование AKT (также известного как протеинкиназа B), что в итоге приводит к передаче сигналов NF-κB [7–9]
Ингибиторы IRAK	Являются нисходящей мишенью TLR и IL1R, и активация этих рецепторов инициирует сигнальный каскад через белок-адаптер MYD88 [10, 11]
Ингибиторы BTK	BTK и другое семейство тирозинкиназ, не являющихся рецепторами, действуют как платформа для объединения широкого спектра сигнальных белков [12]
Ингибиторы протеасом	В каноническом пути протеасомная деградация IκB приводит к высвобождению активного комплекса NF-κB (p50/RelA) [13, 14]. В неканоническом пути фосфорилирование p100, опосредованное NIK/IKKα, превращает его в p52 посредством частичного протеолиза
Ингибиторы DUB	Дублирование осуществляется протеазами, которые могут расщеплять изопептидную связь, образующуюся во время убиквитинирования [15, 16]
Ингибиторы NAE	Гетеродимерные молекулы, которые катализируют образование нейронных клеток-предшественников, экспрессируемых с пониженной регуляцией развития 8 (NEDD8)-аденозинмонофосфата (AMP) [17, 18]
Ингибиторы экспорта	Лептомидин В (LMB), необратимый ингибитор CRM1, ковалентно связывается с цистеином 528 и непосредственно блокирует его взаимодействие с NES [19, 20]

Таблица 1. Распределение анализируемых NF-κB-ингибиторов соединений по группам в зависимости от точки приложения в структуре сигнального пути
Table 1. Grouping of tested NF-κB inhibitors by application point in signaling pathway

Лекарственное средство	Фаза	Область применения	Идентификационный номер	Доп. информация
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК)				
Занубрутиниб	Запущен в 2019 году	MCL	NCT04002297	Пероральная доза БРУКИНСА составляет 160 мг 2 раза в день или 320 мг 1 раз в день. Снижение количества нейтрофилов, тромбоцитов и гемоглобина [21, 22]. Сообщения о случаях реактивации гепатита В
	Предварительная регистрация	CLL	NCT03734016	
	Фаза 3	BCL, RRWM	NCT03332173	
	Фаза 2	DLBCL, фолликулярная лимфома, Лимфома, CLL, лимфосаркома, FL, MZL	NCT03145064; NCT04282018	
Акалабрутиниб	Фаза 3	CLL	NCT04008706	Тяжелое подавление костного мозга, инфекции, кровотечения, синдром лизиса опухоли и почечная токсичность [23–25]. Сообщение о трепетании предсердий при использовании не по назначению
	Запущен в 2017 году	MCL	NCT02972840	
	Фаза 3	CLL	NCT02970318	
	Фаза 2	Метастатический рак поджелудочной железы	NCT02570711	
	Фаза 2	Рак яичников	NCT02537444	
	Фаза 2	NSCLC	NCT02448303	
	Фаза 2	Плоскоклеточный рак головы и шеи	NCT02454179	
Ибрутиниб	Запущен в 2013 году	CLL	NCT02801578	Кровоизлияние, гипертония, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, снижение количества клеток крови и синдром лизиса опухоли
	Запущен в 2013 году	MCL	NCT01646021	
	Фаза 3	Метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы	NCT02436668	
	Фаза 3	DLBCL	NCT01855750	
	Фаза 3	RRCLL, SLL	NCT01578707	
Дазатииниб	Запущен в 2006 году	ХМЛ, острый клеточный лимфобластный лейкоз — лимфома	NCT00123487, NCT03020030	Цитопения, задержка жидкости, плевральный выпот, одышка, желудочно-кишечные расстройства, кожная сыпь, головная боль и усталость [26–28]. Также наблюдается низкое количество клеток крови, легочная артериальная гипертензия и синдром лизиса опухоли. Часто требуется прерывание приема и/или снижение дозы
	Фаза 3	Новообразования предстательной железы	NCT00744497	
	Фаза 2	DLBCL	NCT00608361	
	Фаза 2	Рабдомиосаркома	NCT0304170	
	Фаза 2	NSCLC	NCT00826449	
	Фаза 2	CLL	NCT0043854	
	Фаза 2	Холангиокарцинома	NCT0242855	
Фаза 2	Рак молочной железы	NCT00767520		
Тирабрутиниб	Зарегистрированный	Лимфома	NCT03162536	Нейтропения, лимфопения, лейкопения и мультиформная эритема [29–31]
Орелабрутиниб	Фаза 2	MZL		Тромбоцитопения и нейтропения
Клеточные ингибиторы белков апоптоза (с-IAP)				
Debio 1143 (AT-406)	Фаза 1	Распространенные солидные опухоли и лимфомы	NCT01078649	Мукозит, дисфагия и анемия
APG-1387 (SM-1387)	Фаза 2	Продвинутые солидные опухоли	NCT04284488	Повышенный уровень билирубина, повышение липазы и одышка
LCL-161	Фаза 2	Рак молочной железы	NCT02649673	Гематологические токсичности: тромбоцитопения и анемия
	Фаза 2	Мелкоклеточный рак легких, рак яичников	NCT01934634	
Ингибиторы протеасом				
Дисульфирам	Фаза 3	Рецидивирующая глиобластома	NCT02678975	Получил статус орфанного препарата при глиобластоме. Добавление дисульфирама к химиотерапии при НМРЛ привело к уменьшению на 30 % суммы наибольшего диаметра поражения мишени. Распространенный побочный эффект: неприятный привкус во рту, головная боль, тошнота, сонливость
	Фаза 1	Метастатический рак поджелудочной железы	NCT02671890	

Бортезомиб	Запущен в 2003 году	MCL, MM, WM	NCT00722137, NCT00257114, NCT02844322	Периферическая невропатия является распространенным осложнением, ограничивающим дозу. Тромбоцитопения наблюдается, но может быть излечена переливанием тромбоцитов [32, 33]. Другими распространенными проблемами являются желудочно-кишечные расстройства и усталость [34, 35]
	Фаза 3	DLBCL	NCT01324596	
Иксазомиб	Фаза 2	MCL	NCT03616782	TEAE: тромбоцитопения, периферические отеки, периферическая невропатия, тошнота, диарея, запор, рвота и боль в спине [36, 37]
	Фаза 2	Миелоидные и лимфоидные гематологические злокачественные новообразования	NCT03082677	
Ингибитор транслокации NF-κB в ядро				
DNMEQ	Доклинические испытания	Рак яичников, рак молочной железы, рак предстательной железы	—	Селективный ингибитор REL

Таблица 2. Ингибиторы клеточных рецепторов сигнального NF-κB с противоопухолевым действием
Table 2. Cell receptor inhibitors of anticancer signaling NF-κB

того, что препарат вызывал активный лизис опухоли. Акалабрутиниб в настоящее время рекомендован при MCL, а также при ХЛЛ или мелкой лимфоцитарной лимфоме (SLL) [38, 39]. Занубрутиниб получил ускоренное одобрение FDA США для MCL в качестве второй линии терапии и был зарегистрирован для ХЛЛ. Многие другие ингибиторы NF-κB все еще находятся на разных стадиях клинических испытаний (табл. 2). По сравнению с ибрутинибом орелабрутиниб имеет лучшую частоту ответов и более высокий профиль безопасности в исследовании фазы II с рецидивирующими или рефрактерными пациентами с MCL [40]. Тирабрутиниб получил статус орфанного препарата и в настоящее время предварительно зарегистрирован для лечения лимфомы. В декабре 2019 года были раскрыты данные о безопасности и эффективности при CLL и при MCL.

Дазатиниб, низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Vcr-abl и киназы семейства Src, а также также оказался ингибитором ВТК, был запущен для ХЛЛ. Также проводятся исследования на разных стадиях для других опухолей, но исследования в отношении рака поджелудочной железы и склеродермии прекращены из-за нежелательных явлений и спонтанной легочной артериальной гипертензии.

Клеточные ингибиторы белков апоптоза (с-IAP)

Второй митохондриальный активатор миметика капсазы (SMAC), AT406 (Debio-1143), антагонист IAP с малой молекулой, основанный на клинически убедительных результатах фазы II (Debiopharm) [41], в феврале 2020 года получил статус прорывной терапии при раке головного мозга и гортани. AT406 также получил статус орфанного препарата для лечения рака яичников. Другой миметик SMAC, APG-1387, ингибирует сIAP1/2 и XIAP и был одобрен в феврале 2020 года для испытания фазы 1b/2 в Китае для солидных опухолей. LCL-161 не продвинулся дальше II стадии

испытаний для рака молочной железы, множественной миеломы (ММ) и миелофиброза.

Ингибиторы протеасом

Первый клинически одобренный ингибитор протеасомы с малой молекулой, Бортезомиб с функциональностью борной кислоты, является медленным обратимым ингибитором протеасомы 20S. В настоящее время он продается для MCL, MM и WM и зарегистрирован для В-клеточной лимфомы (BCL). Плохое проникновение в ткани и высокий клиренс плазмы сделали его плохим выбором для лечения солидных опухолей. Развитие резистентности и периферической нейропатии являются серьезными ограничениями для данного соединения. Иксазомиб, пролекарство из сложного эфира бора, был первым перорально вводимым препаратом, одобренным FDA в 2015 году. Хотя он также является обратимым ингибитором, в отличие от бортезомиба, он имел быструю скорость диссоциации при связывании с эритроцитами и имел лучшее распределение в тканях, получил статус орфанного препарата при MM и амилоидозе (табл. 2). Иксазомиб был одобрен в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для RRMM. Исследование фазы III комбинации с дексаметазоном было прекращено, поскольку не было получено значительного улучшения общего гематологического ответа по сравнению со стандартной терапией у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным системным амилоидозом легкой цепи. Исследования в отношении солидных опухолей также были прекращены (табл. 2).

Дисульфирам, запущенный в 1951 году для лечения хронического алкоголизма, показал противоопухолевую активность, возможно, из-за нарушения пути NF-κB путем протеасомного ингибирования. Он получил статус орфанного препарата для лечения глиобластом и в настоящее время проходит II фазу испытаний для лечения рака поджелудочной железы в качестве второй линии терапии (табл. 2).

Селективный ингибитор NF-κB

По сравнению с классическими ингибиторами NF-κB DHMEQ как терапевтический препарат имеет ряд преимуществ [42–44]. MALDI-TOF масс-спектрометрия показала, что это первый ингибитор NF-κB, который ковалентно связывается со специфическим цистеиновым остатком канонических и неканонических компонентов активации NF-κB. Препарат эффективно ингибирует данный сигнальный путь, присоединяясь к сразу нескольким Rel-белкам, быстро проникает в клетку и долговременно блокирует NF-κB без каких-либо побочных эффектов. Противовоспалительная активность препарата дополняет противоопухолевую терапию, ингибируя процессы, сопутствующие канцерогенезу. Одной из особенностей данного соединения является короткое время циркуляции в крови. Концентрация DHMEQ в крови животных резко снижается уже через 30 минут после внутривенного введения, также не обнаружено высоких концентраций вещества либо его метаболитов даже после внутривенной инъекции, однако такая быстрая экспозиция препарата не влияет на его способность ингибировать NF-κB — 5–15 минутное совместное администрирование LPS-индуцированных клеток эффективно блокировало активацию NF-κB последующие 8 часов [45–47]. Таким образом, тогда как классические ингибиторы проявляют нежелательные эффекты, DHMEQ практически не оказывает нежелательного воздействия на иммунную систему в целом (табл. 2) [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пути NF-κB во многом хорошо изучены. Известно, что многие из них также играют решающую роль в развитии хронических заболеваний. Изучаемые участники этого пути играют ключевую роль в передаче сигналов, поэтому это побудило ученых во всем мире исследовать тысячи молекул для модуляции этого пути.

Поиск и разработка этих препаратов являются перспективным решением в лечении онкологических заболеваний. Проанализированные нами препараты находятся на разных этапах разработки, они в той или иной степени продемонстрировали свою противоопухолевую активность. Таким образом, NF-κB-ингибиторы являются перспективными кандидатами в лекарственные средства, но так как NF-κB вовлечен в большинство биологических процессов, а широкий спектр действия может обуславливать побочные явления, то встает вопрос о селективном действии этих соединений.

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

- Sun S.C. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(9):545–58. DOI: 10.1038/nri.2017.52
- Mulero M.C., Huxford T., Ghosh G. NF-κB, IκB, and IKK: integral components of immune system signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:207–26. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9_10
- Taniguchi K., Karin M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):309–24. DOI: 10.1038/nri.2017.142
- Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF-κB signaling pathways. *Nat Immunol.* 2011;12(8):695–708. DOI: 10.1038/ni.2065
- Yang C., Ran Q., Zhou Y., Liu S., Zhao C., Yu X., et al. Doxorubicin sensitizes cancer cells to Smac mimetic via synergistic activation of the CYLD/RIPK1/FADD/caspase-8-dependent apoptosis. *Apoptosis.* 2020;25(5–6):441–55. DOI: 10.1007/s10495-020-01604-6
- Feltham R., Vince J.E., Lawlor K.E. Caspase-8: Not so silently deadly. *Clin Transl Immunol.* 2017;6(1):e124. DOI: 10.1038/cti.2016.67
- Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell.* 2017;169(3):381–405. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.001
- Gasser J.A., Inuzuka H., Wei W. Turning off AKT: PDK1-dependent and -independent mechanisms. *J Mol Cell Biol.* 2017;9(5):387–96.
- Ueki K., Fruman D.A. AKT/PKB signaling: a key player in insulin signaling, diabetes, and cancer. *J Mol Cell Biol.* 2017;9(5):387–96.
- Bhujbal S.P., He W., Hah J.M. Design of novel IRAK4 inhibitors using molecular docking, dynamics simulation and 3D-QSAR studies. *Molecules.* 2022;27(19):6307. DOI: 10.3390/molecules27196307
- Su L.C., Xu W.D., Huang A.F. IRAK family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102461. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102461
- Coffey G., Betz A., DeGuzman F., Pak Y., Inagaki M., Baker D.C., et al. The novel kinase inhibitor PRT062070 (Cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(3):538–48. DOI: 10.1124/jpet.114.218164
- Yerlikaya A., Kanbur E. The ubiquitin-proteasome pathway and resistance mechanisms developed against the proteasomal inhibitors in cancer cells. *Curr Drug Targets.* 2020;21(13):1313–25. DOI: 10.2174/1389450121666200525004714
- Капитонова М.А., Шадрин О.А., Королев С.П., Гогтих М.Б. Основные подходы к контролируемому деградации белков в клетке. *Молекулярная биология.* 2021;55(4):543–61. DOI: 10.31857/S0026898421040066
- Altun M., Galardy P.J. Shining a light on deubiquitinating enzymes: rapid development of inhibitors and activity-based probes. *Curr Opin Chem Biol.* 2009;13(5–6):64–71. DOI: 10.1016/j.cbpa.2009.07.025
- Harrigan J.A., Jacq X., Martin N.M., Jackson S.P. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(6):57–78.
- Soucy T.A., Smith P.G., Milhollen M.A., Berger A.J., Gavin J.M., Adhikari S., et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature.* 2009;458(7239):732–6.
- Yu Q., Jiang Y., Sun Y. Anticancer drug discovery by targeting cullin neddylation. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(5):746–65. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.09.005
- Kudo N., Matsumori N., Taoka H., Fujiwara D., Schreiner E.P., Wolff B., et al. Leptomycin B inactivates CRM1/exportin 1 by covalent modification at a cysteine residue in the central conserved region. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(14):9112–7. DOI: 10.1073/pnas.96.14.9112
- Fung H.Y., Fu S.C., Chook Y.M. Nuclear export receptor CRM1 recognizes diverse conformations in nuclear export signals. *Elife.* 2017;6:e23961. DOI: 10.7554/eLife.23961
- Fu S.C., Fung H.Y.J., Çağatay T., Baumhardt J., Chook Y.M. Correlation of CRM1-NES affinity with nuclear export activity. *Mol Biol Cell.* 2018;29(17):2037–44. DOI: 10.1091/mbc.E18-02-0096
- Brown J.R., Robak T., Ghia P., Kahl B.S., Walker P., Janowski W., et al. Efficacy and safety of Zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del(17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) Trial. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):11–2. DOI: 10.1182/blood-2020-134280
- Tam C.S., Opat S., D'Sa S., Jurczak W., Lee H.P., Cull G., et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood.* 2020;136(18):2038–50. DOI: 10.1182/blood.2020006844

- 24 Wang M., Rule S., Zinzani P.L., Goy A., Casasnovas O., Smith S.D., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2
- 25 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M. et al. Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):8000. DOI: 10.1016/j.clml.2019.07.217
- 26 Miao Y., Xu W., Li J. Assessing the pharmacokinetics of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1023–30. DOI: 10.1080/17425255.2021.1955855
- 27 Devos T., Havelange V., Theunissen K., Meers S., Benghiat F.S., Gadisseur A., et al. Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice—data from a Belgian registry. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1723–32. DOI: 10.1007/s00277-021-04507-x
- 28 Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A., Cortes J., Shah S., Ayala M., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260–70. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315
- 29 Zackova D., Klamova H., Belohlavkova P., Stejskal L., Necasova T., Semerad L., et al. Dasatinib treatment long-term results among imatinib-resistant/intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia are favorable in daily clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(1):194–202. DOI: 10.1080/10428194.2020.1827242
- 30 Erçalışkan A., Avcı F.Z., Eşkazan A.E. Successful management of ibrutinib-induced thrombocytopenia with eltrombopag in a patient with waldenström macroglobulinemia. *Turk J Haematol*. 2022;39(4):275–6. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0397
- 31 McKean M., Oba J., Ma J., Roth K.G., Wang W.L., Macedo M.P., et al. Tyrosine kinase inhibitor and immune checkpoint inhibitor responses in KIT-mutant metastatic melanoma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):728–31. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.009
- 32 Wu J., Zhang M., Liu D., Sun J. Successful management of a patient with ibrutinib-induced neutropenia using filgrastim. *Ann Hematol*. 2020;99(4):917–8.
- 33 Petrucci M.T., Giraldo P., Corradini P., Teixeira A., Dimopoulos M.A., Blau I.W., et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):649–59. DOI: 10.1111/bjh.12198
- 34 Lee S.R., Choi H., Lee B.H., Kang K.W., Yu E.S., Kim D.S., et al. Modified dose of melphalan-prednisone in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus melphalan-prednisone treatment. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1333–46. DOI: 10.3904/kjim.2018.144
- 35 Yao R., Hu X., Zhou S., Zhang Q., Huang H., Sun N., et al. Once-weekly bortezomib had similar effectiveness and lower thrombocytopenia occurrence compared with twice-weekly bortezomib regimen in treating patients with newly diagnosed multiple myeloma in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17147. DOI: 10.1097/MD.00000000000017147
- 36 Stork M., Sevcikova S., Brozova L., Spicka I., Maisnar V., Minarik J., et al. Bortezomib retreatment is effective in relapsed multiple myeloma patients — real-life clinical practice data. *Neoplasma*. 2020;67(1):178–84. DOI: 10.4149/neo_2019_190430N383
- 37 Dimopoulos M.A., Špička I., Quach H., Oriol A., Hájek R., Garg M., et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4030–41. DOI: 10.1200/JCO.20.02060
- 38 Facon T., Venner C.P., Bahlis N.J., Offner F., White D.J., Karlin L., et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616–28. DOI: 10.1182/blood.2020008787
- 39 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M., et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849–61. DOI: 10.1200/JCO.19.03355
- 40 Byrd J.C., Wierda W.G., Schuh A., Devereux S., Chaves J.M., Brown J.R., et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204–13. DOI: 10.1182/blood.2018884940
- 41 Tam C.S., Trotman J., Opat S., Burger J.A., Cull G., Gottlieb D., et al. Safety and activity of the investigational Bruton tyrosine kinase inhibitor orelabrutinib (ICP-022) in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e371–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30054-9
- 42 Devereaux Q.L., Schendel S.L., Reed J.C. Debio-1143 (AT-406), a small molecule antagonist of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), exhibits cancer-specific activity via dual mechanisms. *Oncotarget*. 2014;5(3):561–73. PMID: 24515228.
- 43 Ramadass V., Vaiyapuri T., Tergaonkar V. Small molecule NF- κ B pathway inhibitors in clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5164. DOI: 10.3390/ijms21145164
- 44 Guan C., Zhou X., Li H., Ma X., Zhuang J. NF- κ B inhibitors gifted by nature: The anticancer promise of polyphenol compounds. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113951. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113951
- 45 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer activity of novel NF-kappa B inhibitor DHMEQ by intraperitoneal administration. *Oncol Res*. 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
- 46 Kojima K., Takahashi T., Taira N. Phase I clinical trial of intravenous administration of the NF-kappaB inhibitor dehydroxymethylepoxyquinomicin in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2018;109(5):1799–805. DOI: 10.1111/cas.13574
- 47 Ishikawa M., Yoshida K., Yamamoto Y., Nomura M., Takenaga F. Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), a potent NF-kappaB inhibitor, enhances TRAIL-mediated apoptosis in renal cancer cells. *Oncol Rep*. 2005;14(5):1201–5.
- 48 Morita S., Shinoda K., Yoshida T., Shimoda M., Kanno Y., Mizuno R., et al. Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, prevents the development of cyclosporine A nephrotoxicity in a rat model. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):60. DOI: 10.1186/s40360-020-00432-3
- 49 Ando Y., Keino H., Kudo A., Hirakata A., Okada A.A., Umezawa K. Anti-inflammatory effect of Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a Nuclear factor- κ B inhibitor, on endotoxin-induced uveitis in rats in vivo and in vitro. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):240–8. DOI: 10.1080/09273948.2019.1568502
- 50 Ma J., Zhang Y., Sugai T., Kubota T., Keino H., El-Salhy M., et al. Inhibition of cellular and animal inflammatory disease models by NF- κ B inhibitor DHMEQ. *Cells*. 2021;10(9):2271. DOI: 10.3390/cells10092271

REFERENCES

- Sun S.C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):545–58. DOI: 10.1038/nri.2017.52
- Mulero M.C., Huxford T., Ghosh G. NF- κ B, I κ B, and IKK: integral components of immune system signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1172:207–26. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9_10
- Taniguchi K., Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(5):309–24. DOI: 10.1038/nri.2017.142
- Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways. *Nat Immunol*. 2011;12(8):695–708. DOI: 10.1038/ni.2065
- Yang C., Ran Q., Zhou Y., Liu S., Zhao C., Yu X., et al. Doxorubicin sensitizes cancer cells to Smac mimetic via synergistic activation of the CYLD/RIPK1/FADD/caspase-8-dependent apoptosis. *Apoptosis*. 2020;25(5–6):441–55. DOI: 10.1007/s10495-020-01604-6
- Feltham R., Vince J.E., Lawlor K.E. Caspase-8: Not so silently deadly. *Clin Transl Immunol*. 2017;6(1):e124. DOI: 10.1038/cti.2016.67
- Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381–405. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.001
- Gasser J.A., Inuzuka H., Wei W. Turning off AKT: PDK1-dependent and -independent mechanisms. *J Mol Cell Biol*. 2017;9(5):383–5.
- Ueki K., Fruman D.A. AKT/PKB signaling: a key player in insulin signaling, diabetes, and cancer. *J Mol Cell Biol*. 2017;9(5):387–96.
- Bhujbal S.P., He W., Hah J.M. Design of novel IRAK4 inhibitors using molecular docking, dynamics simulation and 3D-QSAR studies. *Molecules*. 2022;27(19):6307. DOI: 10.3390/molecules27196307
- Su L.C., Xu W.D., Huang A.F. IRAK family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(3):102461. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102461
- Coffey G., Betz A., DeGuzman F., Pak Y., Inagaki M., Baker D.C., et al. The novel kinase inhibitor PRT062070 (Cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(3):538–48. DOI: 10.1124/jpet.114.218164
- Yerlikaya A., Kanbur E. The ubiquitin-proteasome pathway and resistance mechanisms developed against the proteasomal inhibitors in

- cancer cells. *Curr Drug Targets*. 2020;21(13):1313–25. DOI: 10.2174/138945012166620052500471
- 14 Kapitonova M.A., Shadrina O.A., Korolev S.P., Gottikh M.B. Main approaches to controlled protein degradation in the cell. *Molecular Biology*. 2021;55(4):543–61 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0026898421040066
 - 15 Altun M., Galardy P.J. Shining a light on deubiquitinating enzymes: rapid development of inhibitors and activity-based probes. *Curr Opin Chem Biol*. 2009;13(5–6):64–71. DOI: 10.1016/j.cbpa.2009.07.025
 - 16 Harrigan J.A., Jacq X., Martin N.M., Jackson S.P. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):57–78.
 - 17 Soucy T.A., Smith P.G., Milhollen M.A., Berger A.J., Gavin J.M., Adhikari S., et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature*. 2009;458(7239):732–6.
 - 18 Yu Q., Jiang Y., Sun Y. Anticancer drug discovery by targeting cullin neddylation. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(5):746–65. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.09.005
 - 19 Kudo N., Matsumori N., Taoka H., Fujiwara D., Schreiner E.P., Wolff B., et al. Leptomycin B inactivates CRM1/exportin 1 by covalent modification at a cysteine residue in the central conserved region. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(14):9112–7. DOI: 10.1073/pnas.96.14.9112
 - 20 Fung H.Y., Fu S.C., Chook Y.M. Nuclear export receptor CRM1 recognizes diverse conformations in nuclear export signals. *Elife*. 2017;6:e23961. DOI: 10.7554/eLife.23961
 - 21 Fu S.C., Fung H.Y.J., Çağatay T., Baumhardt J., Chook Y.M. Correlation of CRM1-NES affinity with nuclear export activity. *Mol Biol Cell*. 2018;29(17):2037–44. DOI: 10.1091/mbc.E18-02-0096
 - 22 Brown J.R., Robak T., Ghia P., Kahl B.S., Walker P., Janowski W., et al. Efficacy and safety of Zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del(17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-311-304) Trial. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):11–2. DOI: 10.1182/blood-2020-134280
 - 23 Tam C.S., Opat S., D'Sa S., Jurczak W., Lee H.P., Cull G., et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038–50. DOI: 10.1182/blood.2020006844
 - 24 Wang M., Rule S., Zinzani P.L., Goy A., Casasnovas O., Smith S.D., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2
 - 25 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M., et al. Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):8000. DOI: 10.1016/j.jco.2019.07.217
 - 26 Miao Y., Xu W., Li J. Assessing the pharmacokinetics of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1023–30. DOI: 10.1080/17425255.2021.1955855
 - 27 Devos T., Havelange V., Theunissen K., Meers S., Benghiat F.S., Gadisseur A., et al. Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice—data from a Belgian registry. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1723–32. DOI: 10.1007/s00277-021-04507-x
 - 28 Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A., Cortes J., Shah S., Ayala M., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260–70. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315
 - 29 Zackova D., Klamova H., Belohlavkova P., Stejskal L., Necasova T., Semerad L., et al. Dasatinib treatment long-term results among imatinib-resistant/intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia are favorable in daily clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(1):194–202. DOI: 10.1080/10428194.2020.1827242
 - 30 Erçalışkan A., Avcı F.Z., Eşkazan A.E. Successful management of ibrutinib-induced thrombocytopenia with eltrombopag in a patient with waldenström macroglobulinemia. *Turk J Haematol*. 2022;39(4):275–6. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0397
 - 31 McKean M., Oba J., Ma J., Roth K.G., Wang W.L., Macedo M.P., et al. Tyrosine kinase inhibitor and immune checkpoint inhibitor responses in KIT-mutant metastatic melanoma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):728–31. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.009
 - 32 Wu J., Zhang M., Liu D., Sun J. Successful management of a patient with ibrutinib-induced neutropenia using filgrastim. *Ann Hematol*. 2020;99(4):917–8.
 - 33 Petrucci M.T., Giraldo P., Corradini P., Teixeira A., Dimopoulos M.A., Blau I.W., et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):649–59. DOI: 10.1111/bjh.12198
 - 34 Lee S.R., Choi H., Lee B.H., Kang K.W., Yu E.S., Kim D.S., et al. Modified dose of melphalan-prednisone in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus melphalan-prednisone treatment. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1333–46. DOI: 10.3904/kjim.2018.144
 - 35 Yao R., Hu X., Zhou S., Zhang Q., Huang H., Sun N., et al. Once-weekly bortezomib had similar effectiveness and lower thrombocytopenia occurrence compared with twice-weekly bortezomib regimen in treating patients with newly diagnosed multiple myeloma in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17147. DOI: 10.1097/MD.00000000000017147
 - 36 Stork M., Sevcikova S., Brozova L., Spicka I., Maisnar V., Minarik J., et al. Bortezomib retreatment is effective in relapsed multiple myeloma patients — real-life clinical practice data. *Neoplasma*. 2020;67(1):178–84. DOI: 10.4149/neo_2019_190430N383
 - 37 Dimopoulos M.A., Špička I., Quach H., Oriol A., Hájek R., Garg M., et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4030–41. DOI: 10.1200/JCO.20.02060
 - 38 Facon T., Venner C.P., Bahls N.J., Offner F., White D.J., Karlin L., et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616–28. DOI: 10.1182/blood.2020008787
 - 39 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M., et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849–61. DOI: 10.1200/JCO.19.03355
 - 40 Byrd J.C., Wierda W.G., Schuh A., Devereux S., Chaves J.M., Brown J.R., et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204–13. DOI: 10.1182/blood.2018884940
 - 41 Tam C.S., Trotman J., Opat S., Burger J.A., Cull G., Gottlieb D., et al. Safety and activity of the investigational Bruton tyrosine kinase inhibitor orelabrutinib (ICP-022) in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e371–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30054-9
 - 42 Devereaux Q.L., Schendel S.L., Reed J.C. Debio-1143 (AT-406), a small molecule antagonist of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), exhibits cancer-specific activity via dual mechanisms. *Oncotarget*. 2014;5(3):561–73. PMID: 24515228.
 - 43 Ramadass V., Vaiyapuri T., Tergaonkar V. Small molecule NF- κ B pathway inhibitors in clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5164. DOI: 10.3390/ijms21145164
 - 44 Guan C., Zhou X., Li H., Ma X., Zhuang J. NF- κ B inhibitors gifted by nature: The anticancer promise of polyphenol compounds. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113951. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113951
 - 45 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer activity of novel NF- κ B inhibitor DHMEQ by intraperitoneal administration. *Oncol Res*. 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
 - 46 Kojima K., Takahashi T., Taira N. Phase I clinical trial of intravenous administration of the NF- κ B inhibitor dehydroxymethylepoxyquinomicin in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2018;109(5):1799–805. DOI: 10.1111/cas.13574
 - 47 Ishikawa M., Yoshida K., Yamamoto Y., Nomura M., Takenaga F. Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), a potent NF- κ B inhibitor, enhances TRAIL-mediated apoptosis in renal cancer cells. *Oncol Rep*. 2005;14(5):1201–5.
 - 48 Morita S., Shinoda K., Yoshida T., Shimoda M., Kanno Y., Mizuno R., et al. Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, prevents the development of cyclosporine A nephrotoxicity in a rat model. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):60. DOI: 10.1186/s40360-020-00432-3
 - 49 Ando Y., Keino H., Kudo A., Hirakata A., Okada A.A., Umezawa K. Anti-inflammatory effect of Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a Nuclear factor- κ B inhibitor, on endotoxin-induced uveitis in rats in vivo and in vitro. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):240–8. DOI: 10.1080/09273948.2019.1568502
 - 50 Ma J., Zhang Y., Sugai T., Kubota T., Keino H., El-Salhy M., et al. Inhibition of cellular and animal inflammatory disease models by NF- κ B inhibitor DHMEQ. *Cells*. 2021;10(9):2271. DOI: 10.3390/cells10092271

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-151-158>

Эффективность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

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

¹ Тульский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Тула

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

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

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

Аннотация

Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» широко распространено в современной онкологии. Потенциальные преимущества подобных назначений ассоциированы с превышением ожидаемой клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Использование противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией демонстрирует разную эффективность этого подхода в зависимости типа злокачественного новообразования, от причин назначения указанных агентов и от их принадлежности к той или иной фармакологической группе. В ряде ситуаций клиническая польза от применения лекарственных препаратов «вне инструкции» выглядит более убедительно, чем при наличии официально зарегистрированных показаний. В настоящее время можно с уверенностью констатировать рутинный характер назначения «старых» зарегистрированных противоопухолевых лекарственных препаратов, использующихся в повседневной клинической практике. Однако в инструкциях по медицинскому применению к ним не отражен весь спектр показаний, для которых имеются убедительные доказательства безопасности и эффективности. Наблюдающийся сдвиг парадигмы в сторону воздействия на молекулярные мишени и применения иммунотерапии при различных локализациях злокачественных новообразований способен оказать влияние на увеличение количества использования указанных агентов «вне инструкции». Отсутствие вариантов лечения при редких формах злокачественных новообразований и при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии является ведущей причиной назначения таргетных препаратов не в соответствии с инструкцией на основе выявленных молекулярно-генетических нарушений. Зачастую в подобных случаях концепция прецизионной терапии реализуется путем применения агентов, клиническая эффективность которых подтверждается данными с низким уровнем доказательности или с отсутствием каких-либо доказательств. Изучение эффективности использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией необходимо для систематизации информации и выработки алгоритмов принятия решений о назначении указанных препаратов в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: использование лекарств не по прямому назначению, злокачественные новообразования, противоопухолевая лекарственная терапия, онкология, эффективность использования off-label

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-151-158>

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

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

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

Efficacy of Off-Label Use of Anticancer Drugs in Oncology

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

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

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

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

¹ Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

The off-label use of anticancer drugs is widespread in modern oncology. The potential advantages of such prescriptions are associated with exceeding the expected clinical benefits over the risks of complications. The off-label use of anticancer drugs demonstrates the inconsistent efficacy of this approach depending on the type of malignancy, the reasons for prescribing these agents and their belonging to a particular pharmacological group. In a number of situations, the clinical benefits of off-label drugs are more convincing than in case of authorized indications. Currently, prescribing the “old” registered anticancer drugs, used in everyday clinical practice, is seen routine. However, labeling does not reflect the full range of indications with strong evidence of safety and efficacy. The paradigm shift toward molecularly targeted therapy and immunotherapy in various malignancies may increase the off-label use of the specified agents. Lack of treatment options for rare forms of malignancies and exhaustion of the possibilities for registered therapy are the major reasons for off-label prescribing targeted drugs based on the identified molecular genetic disorders. In such cases, the concept of precision therapy is often implemented by using agents, the clinical efficacy of which is confirmed by data with a low level of evidence or with no evidence. Studying the effectiveness of the off-label use of anticancer agents is necessary to systematize information and develop algorithms for making decisions about the prescription of these drugs in routine clinical practice.

Keywords: off-label use of drugs, malignancy, anticancer drug therapy, oncology, efficacy of off-label use

For citation: Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N. Efficacy of off-label use of anticancer drugs in oncology. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-151-158>

ВВЕДЕНИЕ

Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» широко распространено в современной онкологии [1–7]. Потенциальные преимущества подобных назначений ассоциированы с превышением ожидаемой клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Весьма ожидаемо то, что эффективность применения противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией в онкологии будет отличаться в зависимости вида злокачественного новообразования (ЗНО), от причин назначения указанных агентов и от их принадлежности к той или иной фармакологической группе. S. Vignani и соавторы полагают, что использование лекарственных препаратов «вне инструкции» получит большее распространение по мере повышения доступности противоопухолевых агентов, особенно таргетной терапии и ингибиторов иммунных контрольных точек [8].

Доказательства эффективности применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

В настоящее время можно с уверенностью констатировать рутинный характер назначения «старых» зарегистрированных противоопухолевых лекарственных препаратов, используемых в повседневной клинической практике. Однако в инструкциях по медицинскому применению к ним не отражен весь спектр показаний, для которых имеются убедительные доказательства безопасности и эффективности [9, 10]. В качестве примера E. G. E. de Vries и соавторы приводят противоопухолевый препарат оксалиплатин, широко используемый при раке желудка и поджелудочной железы, который лицензирован Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration (FDA)) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency (EMA)) только для лечения колоректального рака [9]. Назначение данного препарата в составе комбинированных схем терапии у пациентов с локализованными и распространенными карциномами поджелудочной железы, а также с распространенными формами рака желудка поддерживается результатами рандомизированных клинических исследований III фазы [11–14]. Парадокс ситуации заключается в том, что в ряде случаев выигрыш от использования лекарственного препарата вне зарегистрированных показаний выглядит более убедительно, чем при наличии официально зарегистрированного показания. Например, на территории Российской Федерации лекарственный препарат эрлотиниб зарегистрирован по показанию «Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином». В основу данного регистрационного показания легли результаты рандомизированного исследования III фазы Национального института рака Канады, опубликованные в 2007 году [15]. Медиана

общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов, получавших комбинацию эрлотиниба и гемцитабина, составила 6,24 месяца по сравнению с 5,91 месяца в когорте больных, лечение которых проводилось гемцитабином в монорежиме (отношение рисков (ОР) 0,82 (95% ДИ, 0,69–0,99; $P = 0,038$, с поправкой на факторы стратификации) [15]. Таким образом, разница в показателях медианы ОВ составила 11 дней. Очевидно то, что описанные результаты препятствовали внесению данной комбинации как в зарубежные, так и в отечественные клинические и практические рекомендации [16–19]. Неэффективность эрлотиниба при местно-распространенном раке поджелудочной железы, продемонстрированная в исследовании LAP07, также явилась дополнительным аргументом против использования данного препарата при метастатической форме этого заболевания [18, 20].

Экспертами Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)) был обозначен перечень противоопухолевых агентов, применение которых не соответствует зарегистрированным показаниям, несмотря на наличие доказательств высокого уровня [21]. В отношении большинства из 17 рассмотренных противоопухолевых препаратов, широко используемых не в соответствии с инструкцией, при шести онкологических заболеваниях (ЗНО молочной железы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, женской половой системы, органов головы и шеи и грудной клетки) эксперты отметили высокий уровень доказательности и высокие баллы по шкале величины клинической пользы ESMO (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)) [21].

Kurzrock и соавторы, проведя углубленный анализ 44 нестандартных показаний, перечисленных в Руководстве NCCN по клинической практике в области онкологии (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)), отметили, что 14 из них были одобрены FDA и/или подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [22]. Кроме того, 13 показаний имели незначительные отличия от инструкций, одобренных FDA ($n = 8$), либо фактически им соответствовали ($n = 5$). Семь показаний «вне инструкции», имевшихся в NCCN, были основаны на данных, не относящихся к РКИ, демонстрирующих значительную эффективность (частота ответа $> 50\%$). Из 17 оставшихся показаний, не соответствующих инструкциям, 8 относились к показаниям, обуславливающим назначение лекарственных препаратов при редких типах ЗНО и при ЗНО с ограниченным количеством доступных вариантов лечения (медиана частоты ответа = 43%). Позже 2 показания были удалены из рекомендаций NCCN, поскольку стали доступны новые методы лечения с лучшей эффективностью и/или безопасностью [22].

В 2022 году V. A. Upadhyay и соавторы опубликовали результаты когортного исследования, в котором проводилась количественная оценка использования таргетной терапии «вне инструкции» [23]. Среди

46712 пациентов, получавших данный метод лечения, выявлено 119 случаев использования вышеуказанной группы препаратов не в соответствии с инструкцией. Средняя продолжительность таргетной терапии «вне инструкции» составила 3,58 месяца, а общая выживаемость пролеченных пациентов — 7,59 месяца. По состоянию на июнь 2020 года 37 пациентов (31,1%) лечились более 6 месяцев, 23 пациента (19,3%) прожили ≥ 2 лет и 13 пациентов все еще получали терапию [23]. В 2020 году М. Lim и соавторами опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, проводившегося на базе Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center (Harvard Medical School, Boston, MA, USA) с 2007 по 2017 год [24]. В исследование включались пациенты моложе 30 лет на момент постановки диагноза, которым назначалась противоопухолевая таргетная терапия «вне инструкции». Средняя продолжительность применения препаратов не в соответствии с инструкцией составила 99 дней (от 1 до 3412 дней). Медиана продолжительности использования девяти агентов превысила 100 дней. В 15% (80 из 544) случаев применения противоопухолевых препаратов «вне инструкции» продемонстрирован полный ответ. Указанный результат зафиксирован в 19% (49/255) случаев лечения моноклональными антителами, в 11% (31/289) — при терапии малыми молекулами и в 12% (20/174) случаев использования противоопухолевых агентов без цитостатиков. На момент завершения исследования у 14 пациентов продолжалась таргетная терапия «вне инструкции» препаратами из группы малых молекул. Наиболее частой причиной прекращения лечения противоопухолевыми агентами не в соответствии с инструкцией явилось прогрессирование заболевания (46% случаев). Завершение терапии по указанной причине произошло в 39% случаев применения моноклональных антител и в 52% случаев использования малых молекул. Авторы данной работы отметили несколько противоопухолевых препаратов, применявшихся на протяжении длительного времени: бевацизумаб, сорафениб, талидомид. Бевацизумаб использовался в среднем 169 дней [24]. Несколько исследований показали эффективность и безопасность указанного агента при рецидивирующей медуллобластоме и глиоме у детей [25–32], что, вероятно, объясняет высокую распространенность его использования «вне инструкции» у этой категории пациентов с ЗНО центральной нервной системы (ЦНС) [24].

А. М. Schmitt и соавторы, изучая характеристики и выживаемость пациентов с доступом и без доступа к запланированному назначению противоопухолевых агентов «вне инструкции» в трех крупных онкологических центрах Швейцарии (с января 2015 по июль 2018 г.), указали на то, что у больных, имевших доступ к терапии не в соответствии с инструкцией ($n = 381$), общая выживаемость составила 31,1 месяца (95% ДИ 21,6–41,4), тогда как у пациентов без указанного доступа — 8,7 месяца (95% ДИ 5,1–22,3) [33]. При этом исследователи отметили значительные отличия характеристик указанных групп пациентов. Из 3046 больных

с ЗНО у 519 (17%) запланировано использование противоопухолевых препаратов «вне инструкции»: в качестве терапии первой линии у 51% ($n = 264$) и второй линии у 31% ($n = 162$). Доступ к терапии не в соответствии с инструкцией имели 389 (75%) пациентов. Указанная категория больных по сравнению с пациентами без доступа к лечению была в среднем на 4,9 года моложе (95% ДИ от 1,9 до 7,9 года, $p = 0,002$) и имела лучший общий прогноз по данным Прогностической шкалы Глазго (Glasgow prognostic score (GPS)) (51% с GPS против 39%; ОР 1,62 (95% ДИ 1,01–2,59)). Кроме того, больные с доступом к применению противоопухолевых агентов «вне инструкции» реже имели солидные ЗНО (62% против 71%; ОР 0,66 (95% ДИ 0,41–1,05)) и распространенные стадии (53% против 70%; ОР 0,48 (95% ДИ 0,30–0,75)). Для данных пациентов был характерен менее предлеченный статус (53% против 43%; ОР 1,55 (95% ДИ 1,01–2,39)) и более частое использование адьювантной/неоадьювантной терапии (14% против 5%; ОР 3,39 (95% ДИ 1,45–9,93)).

Авторы не исключают влияние на общую выживаемость других факторов, не учтенных в этой работе (общее состояние; группы препаратов; тип ЗНО). При этом исследователи отмечают существенную разницу в выживаемости пациентов с доступом и без доступа к запланированному назначению противоопухолевых агентов «вне инструкции» по сравнению со скромной дельтой выигрыша по общей выживаемости от применения новых противоопухолевых препаратов согласно результатам клинических исследований [34–37]. Тем не менее при анализе выживаемости пациентов с доступом и без доступа к запланированному назначению противоопухолевых агентов «вне инструкции», получавших паллиативное лечение или первую линию системной терапии, различия в данном показателе сохранялись [33]. Исследователями было отмечено, что почти половина пациентов, не имевших доступа к предполагаемому использованию препаратов не в соответствии с инструкцией, не получали никакого другого лечения после того, как их запрос на возмещение был отклонен, причем для каждого второго назначение этих лекарств планировалось в качестве терапии первой линии. Из 519 пациентов 9% не получали лечения вследствие отказа страховой медицинской организации в возмещении расходов. Авторы исследования, предполагая наличие влияния решений страховщиков на тактику лечения пациентов, констатируют отсутствие информации в отношении воздействия данной проблемы на результаты лечения больных [33].

Ценность полученных А. М. Schmitt и соавторами данных заключается в том, что исследователи не проводили скрининг фактического лечения препаратами «вне инструкции», как в предыдущих исследованиях [1, 2, 38], а запрашивали информацию, касающуюся возмещения затрат на применение противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией со стороны лечащего врача [33]. Этот подход позволил зафиксировать все ситуации, в которых онколог или гематолог планировали подобные назначения, и, как следствие,

предоставил возможность получить более подробное представление о роли применения терапии «вне инструкции» в структуре онкологической помощи [33]. Кроме того, в указанном исследовании отмечено преобладание запланированного назначения терапии не в соответствии с инструкцией у пациентов, не имеющих прогнозируемую короткую продолжительность жизни, и исчерпанных утвержденных вариантов лечения [33]. По мнению А. М. Schmitt и соавторов, одной из причин раннего назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label являлся факт появления новых данных о пользе того или иного лекарственного препарата (например, публикация результатов клинических испытаний в рецензируемых журналах) при условии ожидания официального одобрения. В данном исследовании 41 % наиболее часто запрашиваемых назначений по незарегистрированным показаниям были одобрены Швейцарским органом по надзору за лекарственными препаратами и медицинскими изделиями (Swissmedic) в течение следующих 3 лет [33]. Авторы считают, что аналогичные исследования целесообразно проводить в других системах здравоохранения для получения дополнительной информации о роли и безопасности назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label в онкологии [33].

Доказательства эффективности применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в прецизионной онкологии

Наблюдающийся в настоящее время сдвиг парадигмы в сторону воздействия на молекулярные мишени и применения иммунотерапии при различных локализациях ЗНО способен оказать влияние на увеличение количества использования указанных агентов «вне инструкции». Отсутствие вариантов лечения при редких формах ЗНО и при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии является ведущей причиной назначения таргетных препаратов не в соответствии с инструкцией на основе выявленных молекулярно-генетических нарушений. Зачастую в подобных случаях концепция прецизионной терапии реализуется путем применения агентов, клиническая эффективность которых подтверждается данными с низким уровнем доказательности или с отсутствием каких-либо доказательств.

По мнению S. B. van Waalwijk van Doorn-Khosrovani и соавторов, сбор данных и получение доказательств эффективности применения лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией представляют собой сложные задачи вне клинических испытаний [39]. Небольшое количество пациентов, имеющих определенную генетическую aberrацию в конкретном типе опухоли, создает объективные сложности для проведения рандомизированных клинических исследований [39].

В 2022 году R. Hoefflin и соавторы опубликовали результаты четырехлетнего опыта работы одного из первых в Европе советов по молекулярным опухолям (Molecular Tumor Board (MTB)) в Многопрофильном

онкологическом центре Фрайбурга (Германия) [40]. Исследователи сообщили о том, что прецизионная онкология в эпоху доступного расширенного генетического и фенотипического профилирования опухолей эффективна для небольшой доли пациентов с поздними стадиями ЗНО. В это ретроспективное одноцентровое исследование включены данные о 488 больных, которым проведены МТВ с февраля 2015 по декабрь 2018 г. Пациентам выполнялась индивидуализированная молекулярная диагностика, назначена молекулярно-направленная терапия, осуществлены оценка приверженности лечению и результаты лечения, включая ОВ. Большинство пациентов имели ЗНО IV стадии (90,6 %) и прошли в среднем 2,1 предшествующих линии терапии. Индивидуальные диагностические рекомендации даны 487 больным (99,8 %), рекомендация по лечению — в 264 случаях (54,1 %), включая молекулярно-направленную терапию 212 пациентам (43,4 %). 264 рекомендации по лечению были выполнены у 76 пациентов (28,8 %). Средний возраст при первом проведении МТВ составлял 54 года (от 1 до 88 лет). Популяция больных в 47,1 % представлена женщинами и в 52,9 % — мужчинами. Подавляющее большинство пациентов страдали солидными ЗНО ($n = 470$; 96,5 %) в метастатической стадии ($n = 383$; 78,5 %). Наиболее часто ЗНО локализовались в нижних отделах желудочно-кишечного тракта ($n = 68$; 13,9 %), в поджелудочной железе ($n = 50$; 10,2 %) и в ЦНС ($n = 45$; 9,2 %). Медиана предыдущих линий терапии составляла 2,1 (диапазон 0–12), включая значительное количество пациентов, ранее получавших интенсивное лечение и имевших более трех предшествующих линий терапии ($n = 79$; 16,2 %). Несмотря на отсутствие формальных критериев включения и исключения, направление на МТВ в основном инициировалось по причине прогрессирования на фоне стандартного лечения ($n = 381$, 78,1 %) или было обусловлено наличием редких форм ЗНО ($n = 51$; 10,5 %) [40]. Междисциплинарное обсуждение результатов диагностики привело к формированию рекомендаций по лечению у 264 из 488 пациентов (54,1 %). 264 больным было дано 367 назначений, большая часть которых представлена терапевтическими опциями «вне инструкции» ($n = 248$ из 367; 67,6 %). 67 пациентам (18,3 %) рекомендовано участие в клинических исследованиях. 52 больным (14,2 %) назначено лечение в рамках зарегистрированных показаний. Рекомендованная терапия реализована у 76 из 264 пациентов (28,8 %). Среди проведенного лечения «вне инструкции» применялись разные группы противоопухолевых агентов: таргетная терапия в монорежиме — 34,1 %; ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — 39,2 %; комбинированная терапия — 24,4 %; химиотерапия — 4,9 %; гормональная терапия — 3,9 %. Из 76 пациентов, лечение которым проводилось по рекомендациям МТВ, у 19 пациентов наблюдалась стабилизация болезни (25,0 %), у 17 зафиксирован частичный ответ (22,4 %), а у пяти была достигнута полная ремиссия (6,6 %). Частота объективных ответов отмечена у 4,5 % (22 из 488 пациентов), тогда как общая частота контроля

над заболеванием составила 8,4% (41 из 488 пациентов). Из 41 пациента с контролем болезни 30 получали лечение не в соответствии с инструкцией (30 из 488; 6,1%). 23 больных получали лечение «вне инструкции» на основании молекулярно-генетического тестирования (23 из 488; 4,7%) [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией широко распространено в современной онкологии и демонстрирует разную эффективность этого подхода в зависимости типа злокачественного новообразования, от причин назначения указанных агентов и от их принадлежности к той или иной фармакологической группе. В ряде ситуаций клиническая польза от применения лекарственных препаратов «вне инструкции» выглядит более убедительно, чем при наличии официально зарегистрированных показаний. Необходимо дальнейшее изучение эффективности использования противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией для систематизации информации и выработки алгоритмов принятия решений о назначении указанных агентов в рутинной клинической практике.

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

- Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):251–8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- Joerger M., Schaer-Thuer C., Koeberle D., Matter-Walstra K., Gibbons-Marsico J., Diem S., et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):719–25. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
- Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., Ewald H., Goldkuhle M., Diem S., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0380
- Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., et al. Level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines beyond Food and Drug Administration approvals. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1647–52. DOI: 10.1093/annonc/mdz232
- Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. Label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:616453. DOI: 10.3389/fphar.2021.616453
- Mellor J.D., Van Koeveerden P., Yip S.W., Thakerar A., Kirska S.W., Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224–9. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02751.x
- Kalis J.A., Pence S.J., Mancini R.S., Zuckerman D.S., Ineck J.R. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e139–43. DOI: 10.1200/JOP.2014.001354
- Bun S., Yonemori K., Sunadoi H., Nishigaki R., Noguchi E., Okusaka T., et al. Safety and evidence of off-label use of approved drugs at the national cancer center hospital in Japan. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(3):e416–25. DOI: 10.1200/OP.20.00131
- de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann Oncol.* 2019;30(10):1536–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz445
- Rauh S., Mavroeidis L., Ntellas P., Gazouli I., Gkoura S., Papadaki A., et al. Old drug, new clinical use, no man's land for the indication: an awareness call from European experts. *ESMO Open.* 2020;5(1):e000615. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000615
- Conroy T., Castan F., Lopez A., Turpin A., Ben Abdelghani M., Wei A.C., et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1571–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.3829
- Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécouarn Y., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
- Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
- Conroy T., Hammel P., Hebbar M., Ben Abdelghani M., Wei A.C., Raoul J.L., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
- Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1960–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525
- Рак поджелудочной железы: Клинические рекомендации (Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 03/2-3-4 от 12.03.2021). Рубрикатор клинических рекомендаций [Интернет]. М.; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/355_4 (дата обращения: 02.05.2023).
- Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кулашкин Н.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):530–44. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544
- Ducieux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecq A., Burtin P., Goéré D., et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56–68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295
- Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2032. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [Internet]. Plymouth; 2022. [cited 2023 May 02] Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>
- Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., Goldstein D., Glimelius B., Artru P., et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844–53. DOI: 10.1001/jama.2016.4324
- Zarkavelis G., Amylidi A.L., Verbaanderd C., Cherny N.I., Metaxas Y., de Vries E.G.E., et al. Off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines. *ESMO Open.* 2023;8(1):100604. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100604
- Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., et al. Level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines beyond Food and Drug Administration approvals. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1647–52. DOI: 10.1093/annonc/mdz232
- Upadhyay V.A., Johnson B.E., Landman A.B., Hassett M.J. Real-world analysis of off-label use of molecularly targeted therapy in a large academic medical center cohort. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100232. DOI: 10.1200/PO.21.00232
- Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020;9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- Aguilera D., Mazewski C., Fangusaro J., MacDonald T.J., McNall-Knapp R.Y., Hayes L.L., et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):589–96. DOI: 10.1007/s00381-012-2013-4
- Spini A., Ciccone V., Rosellini P., Ziche M., Lucenteforte E., Salvo F., et al. Safety of anti-angiogenic drugs in pediatric patients with solid

- tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5315. DOI: 10.3390/cancers14215315
- 27 Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint T.Y., McLendon R.E., Onar-Thomas A., Wu S., et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas — a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol*. 2014;16(2):310–7. DOI: 10.1093/neuonc/not154
 - 28 Hwang E.I., Jakacki R.I., Fisher M.J., Kilburn L.B., Horn M., Vezina G., et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):776–82. DOI: 10.1002/pbc.24297
 - 29 Kalra M., Heath J.A., Kellie S.J., Dalla Pozza L., Stevens M.M., Swamy S., et al. Confirmation of bevacizumab activity, and maintenance of efficacy in retreatment after subsequent relapse, in pediatric low-grade glioma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(6):e341–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000371
 - 30 Calò P., Pianton N., Basle A., Vasiljevic A., Barritault M., Beuriat P.A., et al. Bevacizumab as single agent in children and teenagers with optic pathway glioma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1036. DOI: 10.3390/cancers15041036
 - 31 Bennebroek C.A.M., van Zwol J., Porro G.L., Oostenbrink R., Ditttrich A.T.M., Groot A.L.W., et al. Impact of bevacizumab on visual function, tumor size, and toxicity in pediatric progressive optic pathway glioma: A Retrospective Nationwide Multicentre Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6087. DOI: 10.3390/cancers14246087
 - 32 Green K., Panagopoulou P., D'Arco F., O'Hare P., Bowman R., Walters B., et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: Safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes. *Neuro Oncol*. 2023;25(4):774–85. DOI: 10.1093/neuonc/noac223
 - 33 Schmitt A.M., Walter M., Herbrand A.K., Jörgler M., Moffa G., Novak U., et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use—a cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(5):e060453. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060453
 - 34 Ladanie A., Schmitt A.M., Speich B., Naudet F., Agarwal A., Pereira T.V., et al. Clinical trial evidence supporting US food and drug administration approval of novel cancer therapies between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024406. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24406
 - 35 Salas-Vega S., Iliopoulos O., Mossialos E. Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. *JAMA Oncol*. 2017;3:382–90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4166
 - 36 Alabaku O., Laffey T.N., Suh K., Li M. Trends in endpoint use in pivotal trials and efficacy for US Food and Drug Administration-approved solid tumor therapies, 1995–2021. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(11):1219–23. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.11.1219
 - 37 He Q., Li Q., Lv F., Kaitin K.I., Shao L. A survey of survival outcomes for targeted cancer drugs approved by the US food and drug administration. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(4):676–84. DOI: 10.1007/s43441-021-00264-1
 - 38 Conti R.M., Bernstein A.C., Villafior V.M., Schilsky R.L., Rosenthal M.B., Bach P.B. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1134–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7252
 - 39 van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S.B., Pisters-van Roy A., van Saase L., van der Graaff M., Gijzen J., Sleijfer S., et al. Personalised reimbursement: a risk-sharing model for biomarker-driven treatment of rare subgroups of cancer patients. *Ann Oncol*. 2019;30(5):663–5. DOI: 10.1093/annonc/mdz119
 - 40 Hoefflin R., Lazarou A., Hess M.E., Reiser M., Wehrle J., Metzger P., et al. Transitioning the molecular tumor board from proof of concept to clinical routine: a German single-center analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1151. DOI: 10.3390/cancers13051151
 - 41 for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0380
 - 42 Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., et al. Level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines beyond Food and Drug Administration approvals. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1647–52. DOI: 10.1093/annonc/mdz232
 - 43 Wei G., Wu M., Zhu H., Han S., Chen J., Zhai C., et al. Label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:616453. DOI: 10.3389/fphar.2021.616453
 - 44 Mellor J.D., Van Koeveerden P., Yip S.W., Thakerar A., Kirsa S.W., Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J*. 2012;42(11):1224–9. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02751.x
 - 45 Kalis J.A., Pence S.J., Mancini R.S., Zuckerman D.S., Ineck J.R. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract*. 2015;11(2):e139–43. DOI: 10.1200/JOP.2014.001354
 - 46 Bun S., Yonemori K., Sunadoi H., Nishigaki R., Noguchi E., Okusaka T., et al. Safety and evidence of off-label use of approved drugs at the national cancer center hospital in Japan. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(3):e416–25. DOI: 10.1200/OP.20.00131
 - 47 de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1536–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz445
 - 48 Rauh S., Mavroeidis L., Ntellas P., Gazouli I., Gkoura S., Papadaki A., et al. Old drug, new clinical use, no man's land for the indication: an awareness call from European experts. *ESMO Open*. 2020;5(1):e000615. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000615
 - 49 Conroy T., Castan F., Lopez A., Turpin A., Ben Abdelghani M., Wei A.C., et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1571–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.3829
 - 50 Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécauarn Y., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
 - 51 Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
 - 52 Conroy T., Hammel P., Hebbard M., Ben Abdelghani M., Wei A.C., Raoul J.L., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
 - 53 Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525
 - 54 Pancreatic cancer. Clinical guidelines (approved at a meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 03/2-3-4 dated 12.03.2021). The Clinical Guidelines Rubricator [Internet]. Moscow; 2021 [cited 2023 May 02]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/355_4
 - 55 Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagaynov V.E., Kudashkin N.E., Kuchin D.M., Lyadov V.K. et al. Practice guidelines for medical management of pancreatic cancer. Malignant tumours. 2022;12(3s2-1):530–44 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544
 - 56 Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56–68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295
 - 57 Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2032. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [Internet]. Plymouth; 2022. [cited 2023 May 02] Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>
 - 58 Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., Goldstein D., Glimelius B., Artru P., et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844–53. DOI: 10.1001/jama.2016.4324
 - 59 Zarkavelis G., Amylidi A.L., Verbaanderd C., Cherny N.I., Metaxas Y., de Vries E.G.E., et al. Off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines. *ESMO Open*. 2023;8(1):100604. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100604

REFERENCES

- 1 Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251–8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- 2 Joerger M., Schaer-Thuer C., Koeberle D., Matter-Walstra K., Gibbons-Marsico J., Diem S., et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):719–25. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
- 3 Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., Ewald H., Goldkuhle M., Diem S., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement

- 22 Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., Ettinger D.S., Horwitz S.M., Kumar S.K., et al. Level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines beyond Food and Drug Administration approvals. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1647–52. DOI: 10.1093/annonc/mdz232
- 23 Upadhyay V.A., Johnson B.E., Landman A.B., Hassett M.J. Real-world analysis of off-label use of molecularly targeted therapy in a large academic medical center cohort. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100232. DOI: 10.1200/PO.21.00232
- 24 Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020; 9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- 25 Aguilera D., Mazewski C., Fangusaro J., MacDonald T.J., McNall-Knapp R.Y., Hayes L.L., et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):589–96. DOI: 10.1007/s00381-012-2013-4
- 26 Spini A., Ciccone V., Rosellini P., Ziche M., Lucenteforte E., Salvo F., et al. Safety of anti-angiogenic drugs in pediatric patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5315. DOI: 10.3390/cancers14215315
- 27 Gururangan S., Fangusaro J., Poussaint T.Y., McLendon R.E., Onar-Thomas A., Wu S., et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas — a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* 2014;16(2):310–7. DOI: 10.1093/neuonc/not154
- 28 Hwang E.I., Jakacki R.I., Fisher M.J., Kilburn L.B., Horn M., Vezina G., et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(5):776–82. DOI: 10.1002/pbc.24297
- 29 Kalra M., Heath J.A., Kellie S.J., Dalla Pozza L., Stevens M.M., Swamy S., et al. Confirmation of bevacizumab activity, and maintenance of efficacy in retreatment after subsequent relapse, in pediatric low-grade glioma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(6):e341–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000371
- 30 Calò P., Pianton N., Basle A., Vasiljevic A., Barritault M., Beuriat P.A., et al. Bevacizumab as single agent in children and teenagers with optic pathway glioma. *Cancers (Basel).* 2023;15(4):1036. DOI: 10.3390/cancers15041036
- 31 Bennebroek C.A.M., van Zwol J., Porro G.L., Oostenbrink R., Ditttrich A.T.M., Groot A.L.W., et al. Impact of bevacizumab on visual function, tumor size, and toxicity in pediatric progressive optic pathway glioma: A Retrospective Nationwide Multicentre Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6087. DOI: 10.3390/cancers14246087
- 32 Green K., Panagopoulou P., D'Arco F., O'Hare P., Bowman R., Walters B., et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: Safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes. *Neuro Oncol.* 2023;25(4):774–85. DOI: 10.1093/neuonc/noac223
- 33 Schmitt A.M., Walter M., Herbrand A.K., Jörger M., Moffa G., Novak U., et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use—a cohort study. *BMJ Open.* 2022;12(5):e060453. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060453
- 34 Ladanie A., Schmitt A.M., Speich B., Naudet F., Agarwal A., Pereira T.V., et al. Clinical trial evidence supporting US food and drug administration approval of novel cancer therapies between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2024406. DOI: 10.1001/jamanetwopen.2020.24406
- 35 Salas-Vega S., Iliopoulos O., Mossialos E. Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. *JAMA Oncol.* 2017;3:382–90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4166
- 36 Alabaku O., Laffey T.N., Suh K., Li M. Trends in endpoint use in pivotal trials and efficacy for US Food and Drug Administration-approved solid tumor therapies, 1995–2021. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(11):1219–23. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.11.1219
- 37 He Q., Li Q., Lv F., Kaitin K.I., Shao L. A survey of survival outcomes for targeted cancer drugs approved by the US food and drug administration. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(4):676–684. DOI: 10.1007/s43441-021-00264-1
- 38 Conti R.M., Bernstein A.C., Villaflor V.M., Schilsky R.L., Rosenthal M.B., Bach P.B. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7252
- 39 van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S.B., Pisters-van Roy A., van Saase L., van der Graaff M., Gijzen J., Sleijfer S., et al. Personalised reimbursement: a risk-sharing model for biomarker-driven treatment of rare subgroups of cancer patients. *Ann Oncol.* 2019;30(5):663–5. DOI: 10.1093/annonc/mdz119
- 40 Hoefflin R., Lazarou A., Hess M.E., Reiser M., Wehrle J., Metzger P., et al. Transitioning the molecular tumor board from proof of concept to clinical routine: a German single-center analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1151. DOI: 10.3390/cancers13051151

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-159-164>



Реконструкция желчных протоков после неудачной лапароскопической холецистэктомии (обзор литературы)

М.В. Тимербулатов¹, М.М. Азиев², Е.Е. Гришина^{1}, Т.М. Зиганшин³*

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

² Городская клиническая больница № 1 им Н.И. Пирогова, Россия, Москва

³ Городская клиническая больница № 21, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Гришина Елена Евгеньевна, e-mail: alyonagrishina662@mail.ru

Аннотация

На сегодня частота ятрогенной травмы желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии в среднем в мире составляет 0,4 %. В России в 2020 году — 0,6 %. Гепатикоюностомия «бок в бок» является операцией выбора при полном повреждении общего желчного протока, считается наиболее безопасной, позволяет сохранить кровоснабжение, обеспечить формирование более широкого анастомоза, добиться полноценной реабилитации у 75–98 % пациентов. Даже в центрах гепатобилиарной хирургии развитие стриктур после гепатикоюностомии традиционным доступом после ятрогенного повреждения желчных протоков происходит в 10–20 % случаев. Подтекание желчи развивается у 3,0–3,3 % пациентов. Успех реконструктивной операции во многом зависит от прецизионной техники выполнения анастомоза, которая может быть обеспечена главным образом качеством визуализации. Возможность лапароскопической гепатикоюностомии после травмы общего желчного протока в настоящее время является предметом дискуссии, и в литературе существует небольшое количество публикаций о ее успешном исполнении. Большинство хирургов предпочитают открытое наложение анастомоза, ссылаясь на недостаточное рабочее пространство для лапароскопических инструментов, хотя данная категория пациентов не менее других нуждается в преимуществах лапароскопической хирургии перед традиционными вмешательствами. Роботическая лапароскопическая хирургия с ее дополнительными степенями свободы работы инструментов при полном отсутствии тремора, двадцатикратным увеличением при трехмерном изображении, повышающим точность рассечения тканей и прецизионность швов анастомоза, может стать отличным вариантом для работы на тонких трубчатых структурах в воротах печени.

Ключевые слова: повреждение желчных протоков, лапароскопическая гепатикоюностомия, роботизированные хирургические операции, роботическая гепатикоюностомия, стриктура анастомоза, подтекание желчи

Для цитирования: Тимербулатов М.В., Азиев М.М., Гришина Е.Е., Зиганшин Т.М. Реконструкция желчных протоков после неудачной лапароскопической холецистэктомии (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):159–164. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-159-164>

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

Азиев Муслим Мухамедиевич — хирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0003-1429-9544

Гришина Елена Евгеньевна — к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0002-5621-8266

Зиганшин Тимур Маратович — к.м.н., хирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0002-8611-7722

Bile Duct Reconstruction after Failed Laparoscopic Cholecystectomy: Literature Review

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

Muslim M. Aziev — Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0003-1429-9544

Elena Grishina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0002-5621-8266

Timur M. Ziganshin — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-8611-7722

Makhmud V. Timerbulatov¹, Muslim M. Aziev², Elena E. Grishina^{1}, Timur M. Ziganshin³*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena E. Grishina, e-mail: alynagrishina662@mail.ru

Abstract

Today, the incidence of iatrogenic bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy averages 0.4% worldwide. In Russia, it accounted for 0.6% in 2020. Side-to-side hepaticojejunostomy is the operation of choice with complete injury of the common bile duct. It is considered the safest operation, which preserves blood supply, provides wider anastomosis, ensures complete rehabilitation in 75–98% of cases. Even in the centers of hepatobiliary surgery, the development of strictures after hepaticojejunostomy with traditional access after iatrogenic injury to the bile ducts occurs in 10–20% of cases. Bile leakage develops in 3.0–3.3% of cases. The success of reconstructive surgery largely depends on the precision technique of performing anastomosis, which can be ensured mainly by the quality of imaging. The possibility of laparoscopic hepaticojejunostomy after a common bile duct injury is currently a subject of debate, and only few publications report on its successful performance. Most surgeons prefer open anastomosis due to insufficient space for laparoscopic instruments. Although the advantages of laparoscopic surgery over traditional interventions are essential for this category of patients no less than for the others. Robotic laparoscopic surgery with its additional space for instruments in the complete absence of tremor, a twenty-fold increase in three-dimensional image, which increases the accuracy of tissue dissection and the precision of anastomotic sutures, can be an excellent option for working on thin tubular structures in the porta hepatis.

Keywords: bile duct injury, laparoscopic hepaticojejunostomy, robot-assisted surgeries, robotic hepaticojejunostomy, anastomotic stricture, bile leakage

For citation: Timerbulatov M.V., Aziev M.M., Grishina E.E., Ziganshin T.M. Bile duct reconstruction after failed laparoscopic cholecystectomy (literature review). *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):159–164. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-159-164>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодня частота ятрогенной травмы желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии в среднем в мире составляет 0,4% [1, 2].

Сложно судить о частоте повреждения желчных протоков в России из-за отсутствия достоверной документации. По данным из отчета о хирургической помощи в РФ за 2020 год проведено 970 операций на желчных протоках при свежей травме и рубцовых стриктурах. При этом известно, что первичный склерозирующий холангит является редкой патологией и составляет всего 0,016% [3]. Таким образом, можно сделать вывод, что на 221 000 лапароскопических холецистэктомий, выполненных в РФ в 2020 году, частота повреждений желчных протоков составляет около 0,6%.

Повреждения желчных протоков в ходе лапароскопической холецистэктомии могут привести к различным последствиям: желчному свищу, механической желтухе, холангиту, билеме и абсцессу брюшной полости, желчному перитониту, билиарному сепсису, билиарному циррозу печени, летальному исходу [4]. Летальность при ятрогенном повреждении желчных протоков составляет около 3,5% [5]. Даже после реконструкции желчных протоков после ятрогенной травмы качество жизни пациентов существенно снижается [6].

Современный подход к реконструкции

Даже в центрах гепатобилиарной хирургии в руках опытных хирургов частота стриктур после восстановительных операций на желчных протоках после их ятрогенного повреждения составляет от 10–20% [7, 8].

Успех реконструктивной операции зависит от точной предоперационной диагностики типа повреждения желчных протоков, выбора разумной хирургической тактики и прецизионной техники наложения анастомоза [9].

Существуют различные шкалы для градации типа и степени тяжести повреждения желчных протоков. Первая классификация была разработана Н. Bismuth в 1982 году, в ее основе было определение уровня повреждения желчного дерева [10]. В последние годы за рубежом предпочтение отдается классификации S. Strasberg от 1995 года, согласно которой выделяют 5 типов повреждений: А, В, С, D, E. Тип А — желчеистечение из культи пузырного протока или ложа желчного пузыря, В — пережатие правого заднего печеночного протока, С — желчеистечение из поврежденного правого заднего печеночного протока, D — желчеистечение из отверстия из общего желчного протока с сохранением большей части ткани по окружности, E — полное пересечение или стриктура общего желчного протока или общего печеночного протока. В зависимости от уровня повреждения тип E делится еще на 4 типа: E1, E2 — повреждение общего желчного протока, E3 — повреждение общего печеночного протока после слияния правого и левого печеночных протоков, E4 — повреждение правого и левого печеночного протоков до слияния. На деле зачастую повреждения желчных протоков делят на малые (травма от электрокоагуляции или диссекции

острым предметом: диссектором или ножницами) и большие (клипирование или пересечение общего желчного протока). Малые повреждения могут быть ушиты сразу после повреждения, операция может быть завершена дренированием брюшной полости в этой зоне. Большие повреждения диктуют наложение холедохоюноанастомоза [11].

Манифестация симптомов малого повреждения желчных протоков может развиваться в сроки до 10 лет послеоперационного периода. Сепсис, билема, абсцесс брюшной полости, как правило, развиваются в раннем послеоперационном периоде, холангит и стриктуры относят к поздним послеоперационным осложнениям [12]. Большие повреждения желчных протоков диагностируется преимущественно во время холецистэктомии или в ранние сроки послеоперационного периода, первыми симптомами являются желчеистечение или развитие желтухи [13].

Время диагностики повреждения желчных протоков и выбор сроков и методов реконструкции играют решающую роль в развитии ранних и поздних послеоперационных осложнений [11]. Чем раньше диагностированы повреждения, тем более благоприятен исход ситуации [14]. В настоящее время по данным литературы частота диагностики повреждений желчных протоков вовремя, то есть во время холецистэктомии, варьирует от 25 до 92% [15, 16].

Согласно клиническим рекомендациям Всемирного общества экстренных хирургов от 2021 года по диагностике и лечению повреждения желчных протоков в ходе холецистэктомии с целью улучшения своевременной диагностики повреждения желчных протоков во время сложной холецистэктомии целесообразно селективное применение интраоперационной холангиографии, ультрасонографии, флуоресцентной лапароскопии. Также мнение более опытного специалиста в виде виртуальной или очной консультации может помочь существенно снизить вероятность повреждения желчных протоков. Принимая во внимание необходимость дополнительной подготовки для выполнения интраоперационной холангиографии и ультрасонографии, значительное удлинение времени операции, рутинное их использование не рекомендуется [11, 17].

Гепатикоеюностомия является операцией выбора при ятрогенной интраоперационной «большой» травме желчных протоков (тип E по классификации S. Strasberg), менее всех других вмешательств приводящая к развитию стриктур [18]. Техника гепатикоеюностомии «бок в бок» является наиболее безопасной, позволяет избежать обширного рассечения протока, сохранить кровоснабжение, обеспечить формирование более широкого анастомоза, позволяет добиться полноценной реабилитации у 75–98% пациентов [19, 20]. После идентификации повреждения дальнейшая диссекция в воротах печени не рекомендуется, так как может быть опасной и привести к повреждению магистральных сосудов или дополнительному повреждению желчных протоков. При отсутствии хирурга экспертного уровня рекомендовано дренирование

подпеченочного пространства и транспортировка пациента в центр гепатобилиарной хирургии. Конверсия для определения вида повреждения не должна проводиться, так как приводит к еще большей операционной травме [11, 21].

Много мнений существует по поводу сроков восстановления непрерывности желчных протоков после повреждения. Некоторые авторы являются сторонниками интраоперационной одномоментной реконструкции [22]. В то же время неудачная попытка первичной реконструктивной операции может привести к развитию протяженной стриктуры анастомоза. [23, 24].

Реконструктивная операция на желчных протоках в условиях перитонита, перифокального воспаления, сепсиса, выполненная в ранние сроки после травмы, чревата неудовлетворительными результатами по мнению многих авторов [18, 25].

Согласно современным клиническим рекомендациям немедленная реконструктивная операция (первые 72 часа) при больших повреждениях желчных протоков возможна при наличии хирурга экспертного уровня. Но в случае одновременного повреждения желчных протоков и сосудов гепатодуоденальной зоны ранняя восстановительная операция недопустима [11].

Опубликован метаанализ 21 исследования с участием 2484 пациентов, в котором определены оптимальные временные интервалы для реконструктивной операции после ятрогенной травмы общего желчного протока в ходе холецистэктомии. Оказалось, самое благоприятное время для реконструкции — 9 недель после травмы и более. Промежуточный период, который длится со 2 по 6 неделю после повреждения, является самым неблагоприятным в плане развития стриктуры анастомоза [26].

Конечно, вопрос о выборе времени для реконструктивной операции является в настоящее время открытым и требует консенсуса, обозначенного клиническими рекомендациями [27]. С каждой последующей реоперацией шансы на развитие стриктуры анастомоза увеличиваются [28, 29].

Что касается послеоперационной диагностики повреждения желчных протоков, то наиболее ранними симптомами являются боль в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки, повышение температуры, тошнота и рвота, появление желтухи. Симптомы зависят от типа повреждения, и два наиболее вероятных сценария — это желчеистечение и обструкция общего желчного протока. Оба варианта развития событий могут закончиться сепсисом, полиорганной недостаточностью и летальным исходом [30].

В случае поздней диагностики (которая может затянуться на годы после повреждения) или неудачной реконструкции вероятным исходом могут стать вторичный билиарный цирроз печени, портальная гипертензия, печеночная недостаточность и смерть [27, 31].

Комплексная травма желчных протоков и сосудов в воротах печени может привести к некрозу печеночной ткани и к необходимости резекции печени [32, 33]. Так, 5,6% резекций печени в мире выполнены по поводу

травмы общего желчного протока в ходе холецистэктомии [34].

Возможность лапароскопической гепатикоеюностомии после травмы общего желчного протока в настоящее время является предметом дискуссии, и в литературе существует небольшое количество публикаций о ее успешном исполнении. Большинство хирургов предпочитают открытое наложение анастомоза, ссылаясь на неудобную локализацию и малый диаметр анастомозируемых структур для использования лапароскопической методики, хотя данная категория пациентов не менее других нуждается в преимуществах мини-инвазивной хирургии перед традиционными вмешательствами.

Роботическая лапароскопическая хирургия с ее дополнительными степенями свободы работы инструментов при полном отсутствии тремора, двадцатикратным увеличением при трехмерном изображении, повышающим точность рассечения тканей и прецизионность швов анастомоза, может стать отличным вариантом для работы на тонких трубчатых структурах в воротах печени [35].

Роботизированная хирургическая система Da Vinci позиционирует себя как инструмент, улучшающий эргономику хирурга, облегчающий манипуляции в малых замкнутых пространствах со сложным углом атаки для лапароскопических инструментов, что позволяет преодолеть ограничения традиционного лапароскопического доступа и обеспечить максимальную прецизионность движений. Прецизионный шов гепатикоеюноанастомоза, который подразумевает сопоставление подслизистого и мышечного слоев без захвата слизистой оболочки, может оказаться возможным благодаря использованию микрохирургических инструментов роботической системы, способных работать с семиградусной степенью свободы, изгибаясь под углом 90° при полном отсутствии тремора, а также двадцатикратным увеличением и 3D-реконструкцией изображения. Также немаловажным достоинством роботической хирургической системы является максимальная удобная эргономика для хирурга — положение сиденья, поддержка рук и головы значительно облегчают выполнение длительной кропотливой работы над анастомозом [36].

Тем не менее в мировой литературе представлено крайне незначительное количество публикаций об использовании роботической техники для реконструкции ятрогенного повреждения желчных протоков. В 2015 году опубликованы результаты одного случая успешной гепатикоеюностомии с использованием системы Da Vinci после ятрогенной травмы общего желчного протока, на сегодняшний день максимальная выборка представляет 40 пациентов [37, 38].

Стриктура анастомоза — наиболее распространенное позднее осложнение гепатикоеюностомии. После открытой операции частота развития стриктур составляет 2,6–11,9% [39].

Среди главных факторов риска развития стриктуры анастомоза выделяют послеоперационный холангит, повреждение сосудов в воротах печени [40].

Существует мнение, что узловые швы при выполнении открытой гепатикоеюностомии связаны с меньшим риском развития стриктуры в послеоперационном периоде по сравнению с непрерывным швом [41]. Но использование узловых швов не является удобным при лапароскопическом выполнении анастомоза из-за запутывания нити, сложности манипуляций. С этой точки зрения более удобной может оказаться роботическая техника, которая упрощает наложение узловых швов [42].

Подтекание желчи после открытой гепатикоеюностомии развивается в 3,0–3,3% случаев. Очень мало данных о развитии этого осложнения после лапароскопического наложения анастомоза [43]. Согласно немногочисленным публикациям частота развития подтекания желчи после лапароскопической гепатикоеюностомии составляет 1,9% [44].

Сформулированы основные принципы успешного формирования лапароскопического анастомоза после ятрогенного повреждения общего желчного протока: хорошая васкуляризация желчного протока, отсутствие натяжения тканей, широкая проходимость анастомоза, дренирование всех сегментов печени, сопоставление слизистых оболочек [45, 46].

Все перечисленные условия для формирования успешного анастомоза достижимы с помощью лапароскопической и роботической методик [47, 48].

С целью обеспечения хорошей васкуляризации анастомоза в ряде современных публикаций рекомендуется наложение более высокого анастомоза (в области слияния правого и левого печеночных протоков), особенно в случае немедленной реконструктивной операции [49]. При повреждениях общего печеночного протока по типу E3 согласно классификации S. Strasberg предпочтительной методикой считается продольное рассечение передней поверхности общего печеночного протока в сторону левого печеночного протока до обнаружения устья правого печеночного протока и анастомоз «бок-в-бок» [49].

Пациенты с повреждением общего печеночного протока по типам E3 и E4 могут нуждаться в клиновидной резекции IV или V сегментов печени для наложения анастомоза без натяжения. При повреждении E4 необходимо создание неоконфлюенса для формирования единого широкого билиоэнтероанастомоза [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, операцией выбора при полном пересечении общего желчного протока в ходе лапароскопической холецистэктомии может быть лапароскопическая робот-ассистированная гепатикоеюностомия «бок в бок» с использованием прецизионного узлового шва в сроки до 3 дней после повреждения при отсутствии воспалительного процесса в брюшной полости и наличии хирурга экспертного уровня. В противном случае наиболее благоприятное время для реконструктивной операции начинается с 9-й недели после травмы.

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

- 1 Strasberg S.M., Pucci M.J., Brunt L.M., Deziel D.J. Subtotal cholecystectomy-“Fenestrating” vs “Reconstituting” subtypes and the prevention of bile duct injury: definition of the optimal procedure in difficult operative conditions. *J Am Coll Surg.* 2016;222(1):89–96. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.019
- 2 Pisano M., Allievi N., Gurusamy K., Borzelloni G., Cimbanassi S., Boerna D., et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):61. DOI: 10.1186/s13017-020-00336-x
- 3 Rawla P., Samant H. Primary Sclerosing Cholangitis. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Jan.
- 4 Pekolj J., Alvarez F.A., Palavecino M., Sanchez C.R., Mazza O., de Santibaces E. Intraoperative management and repair of bile duct injuries sustained during 10,123 laparoscopic cholecystectomies in a high-volume referral center. *J Am Coll Surg.* 2013;216:894–901. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.01.051
- 5 Koppatz H., Sallinen V., Mäkisalo H., Nordin A. Outcomes and quality of life after major bile duct injury in long-term follow-up. *Surg Endosc.* 2020;35(6):2879–88. DOI: 10.1007/s00464-020-07726-x
- 6 Flores-Rangel G.A., Chapa-Azuela O., Rosales A.J., Roca-Vasquez C., Bñhm-Gonzalez S.T. Quality of life in patients with background of iatrogenic bile duct injury. *World J Surg* 2018;42:2987–91. DOI: 10.1007/s00268-018-4564-3
- 7 Martinez-Lopez S., Upasani V., Pandanaboyana S., Attia M., Toogood G., Lodge P., et al. Delayed referral to specialist centre increases morbidity in patients with bile duct injury (BDI) after laparoscopic cholecystectomy (LC). *Int J Surg.* 2017;44:82–6. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.06.042
- 8 Moldovan C., Cochior D., Gorecki G., Rusu E., Ungureanu F.D. Clinical and surgical algorithm for managing iatrogenic bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: A multicenter study. *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1385. DOI: 10.3892/etm.2021.10821
- 9 Dong J., Feng X., Duan W. Stepping into the segment era of biliary surgery. *Chin J Dig Surg.* 2017;16:341–4.
- 10 Bismuth H. Postoperative strictures of the bile duct. In: Blumbart L.H. (ed) *The biliary tract. Clinical Surgery International.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982. P. 209–2018.
- 11 deAngelis N., Catena F., Memeo R., Coccolini F., Martínez-Pérez A., Romeo O.M., et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):30. DOI: 10.1186/s13017-021-00369-w
- 12 Halle-Smith J.M., Hodson J., Stevens L.G., Dasari B., Marudanayagam R., Perera T., et al. A comprehensive evaluation of the long-term clinical and economic impact of minor bile duct injury. *Surgery.* 2020;167(6):942–9. DOI: 10.1016/j.surg.2020.01.022
- 13 Booij K.A.C., de Reuver P.R., van Dieren S., van Delden O.M., Rauws E.A., Busch O.R., et al. Long-term impact of bile duct injury on morbidity, mortality, quality of life, and work related limitations. *Ann Surg.* 2018;268(1):143–50. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002258
- 14 Rystedt J., Lindell G., Montgomery A. Bile duct injuries associated with 55,134 cholecystectomies: treatment and outcome from a national perspective. *World J Surg.* 2016;40(1):73–80. DOI: 10.1007/s00268-015-3281-4
- 15 Fletcher R., Cortina C.S., Kornfield H., Varelas A., Li R., Veenstra B., et al. Bile duct injuries: a contemporary survey of surgeon attitudes and experiences. *Surg Endosc.* 2019;34(7):3079–84. DOI: 10.1007/s00464-019-07056-7
- 16 Blohm M., Osterberg J., Sandblom G., Lundell L., Hedberg M., Enochsson L. The sooner, the better? The importance of optimal timing of cholecystectomy in acute cholecystitis: data from the National Swedish Registry for Gallstone Surgery, GallRiks. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(1):33–40. DOI: 10.1007/s11605-016-3223-y
- 17 Kapoor V.K. Colleagueography’ in place of cholangiography, to prevent bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Minim Access Surg.* 2019;15(3):273–4. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_165_18

- 18 Booi K.A.C., Coelen R.J., de Reuver P.R., Besselink M.G., van Delden O.M., Rauws E.A., et al. Long-term follow-up and risk factors for strictures after hepaticojejunostomy for bile duct injury: an analysis of surgical and percutaneous treatment in a tertiary center. *Surgery*. 2018;163:1121–7. DOI: 10.1016/j.surg.2018.01.003
- 19 Winslow E.R., Fialkowski E.A., Linehan D.C., Hawkins W.G., Picus D.D., Strasberg S.M. "Sideways": results of repair of biliary injuries using a policy of side-to-side hepatico-jejunostomy. *Ann Surg*. 2009;249(3):426–34. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a6b2e
- 20 Mercado M.Á., Franssen B., Dominguez I., Arriola-Cabrera J.C., Ramírez-Del Val F., Elnecavé-Olaiz A., et al. Transition from a low: to a high-volume centre for bile duct repair: changes in technique and improved outcome. *HPB (Oxford)*. 2011;13(11):767–73. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00356.x
- 21 Mesleh M.G., Asbun H.J. Management of common bile duct injury. In: Asbun H.J., et al. (eds.) *The SAGES manual of biliary surgery*. Switzerland: Springer; 2020. P. 213–31.
- 22 Malla B.R., Rajbhandari N., Karmacharya R.M. Management of Bile Duct Injury Following Cholecystectomy. *J Nepal Health Res Coun*. 2020;18(2):214–8. DOI: 10.33314/jnhrc.v18i2.1579
- 23 Hogan N.M., Dorcaratto D., Hogan A.M., Nasirawan F., McEntee P., Maguire D., et al. Iatrogenic common bile duct injuries: increasing complexity in the laparoscopic era: a prospective cohort study. *Int J Surg*. 2016;33(Pt A):151–6. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.08.004
- 24 Cho J.Y., Baron T.H., Carr-Locke D.L., Chapman W.C., Costamagna G., de Santibanes E., et al. Proposed standards for reporting outcomes of treating biliary injuries. *HPB (Oxford)*. 2018;20:370–8. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.10.012
- 25 Díaz-Martínez J., Chapa-Azuela O., Roldan-García J.A., Flores-Rangel G.A. Bile duct injuries after cholecystectomy, analysis of constant risk. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2020;24(2):150–5. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.2.150
- 26 Schreuder A.M., Nunez Vas B.C., Booi K.A.C., van Dieren S., Besselink M.G., Busch O.R., et al. Optimal timing for surgical reconstruction of bile duct injury: meta-analysis. *BJS Open*. 2020;4(5):776–86. DOI: 10.1002/bjs.5.50321
- 27 Kambakamba P., Cremen S., Möckli B., Linecker M. Timing of surgical repair of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *World J Hepatol*. 2022;14(2):442–55. DOI: 10.4254/wjh.v14.i2.442
- 28 Tekant Y., Serin K.R., İbiş A.C., Ekiz F., Baygöl A., Özden İ. Surgical reconstruction of major bile duct injuries: Long-term results and risk factors for restenosis. *Surgeon*. 2022 Mar 20;15179-666X(22)00052-X. DOI: 10.1016/j.surge.2022.03.003
- 29 Otto W., Sierdziński J., Smaga J., Kornasiewicz O., Dudek K., Zieniewicz K. Actuarial patency rates of hepatico-jejunal anastomosis after repair of bile duct injury at a reference center. *J Clin Med*. 2022;11(12):3396. DOI: 10.3390/jcm11123396
- 30 Gupta V., Jayaraman S. Role for laparoscopy in the management of bile duct injuries. *Can J Surg*. 2017;60(5):300–4. DOI: 10.1503/cjs.003317
- 31 Mercado M.A., Dominguez I. Classification and management of bile duct injuries. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3(4):43–8. DOI: 10.4240/wjgs.v3.i4.43
- 32 Pekolj J., Yanzón A., Dietrich A., Del Valle G., Ardiles V., de Santibañes E. Major liver resection as definitive treatment in post-cholecystectomy common bile duct injuries. *World J Surg*. 2015;39(5):1216–23. DOI: 10.1007/s00268-014-2933-0
- 33 Machado M.A., Surjan R.C., Ardengh A.O., Makdissi F. Robotic left hepatectomy and Roux-en-Y hepaticojejunostomy after bile duct injury. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(9):2981–4. DOI: 10.1245/s10434-019-07474-w
- 34 Truant S., Boleslawski E., Lebuffe G., Sergent G., Pruvot F.R. Hepatic resection for post-cholecystectomy bile duct injuries: a literature review. *HPB (Oxford)*. 2010;12(5):334–41. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00172.x
- 35 Ayloo S., Schwartzman J. Robot-assisted repair of E₁ biliary ductal injury with Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(6):817–9. DOI: 10.1089/lap.2018.0664
- 36 D'Hondt M., Wicherts D.A. Robotic biliary surgery for benign and malignant bile duct obstruction: a case series. *J Robot Surg*. 2023;17(1):55–62. DOI: 10.1007/s11701-022-01392-y
- 37 Cuendis-Velázquez A., Bada-Yllán O., Trejo-Ávila M., Rosales-Castañeda E., Rodríguez-Parra A., Moreno-Ordaz A., et al. Robotic-assisted Roux-en-Y hepaticojejunostomy after bile duct injury. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403(1):53–9. DOI: 10.1007/s00423-018-1651-8
- 38 Cuendis-Velázquez A., Trejo-Ávila M., Bada-Yllán O., Cárdenas-Lailson E., Morales-Chávez C., Fernández-Álvarez L., et al. A new era of bile duct repair: robotic-assisted versus laparoscopic hepaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(3):451–9. DOI: 10.1007/s11605-018-4018-0
- 39 Ruiz de Adana J.C., Hernández Matías A., Hernández Bartolomé M., Manzanedo Romero I., Leon Ledesma R., Valle Rubio A., et al. Risk of gastrojejunal anastomotic stricture with multifilament and monofilament sutures after hand-sewn laparoscopic gastric bypass: a prospective cohort study. *Obes Surg*. 2009;19(9):1274–7. DOI: 10.1007/s11695-009-9897-4
- 40 Martínez-Mier G., Moreno-Ley P.I., Mendez-Rico D. Factors associated with patency loss and actuarial patency rate following post-cholecystectomy bile duct injury repair: long-term follow-up. *Langenbecks Arch Surg*. 2020;405(7):999–1006. DOI: 10.1007/s00423-020-01984-y
- 41 Zielsdorf S.M., Klein J.J., Fleetwood V.A., Hertl M., Chan E.Y. Hepaticojejunostomy for benign disease: long-term stricture rate and management. *Am Surg*. 2019;85:1350–3. PMID: 31908217.
- 42 Bustos R., Fernandes E., Mangano A., Aguiluz G., Valle V., Masrur M., et al. Robotic hepaticojejunostomy: surgical technique and risk factor analysis for anastomotic leak and stenosis. *HPB (Oxford)*. 2020;22(10):1442–9. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.02.007
- 43 Malgras B., Duron S., Gaujoux S., Dokmak S., Aussilhou B., Rebours V., et al. Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors. *HPB (Oxford)*. 2016;18:367–74. DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.012
- 44 Nagakawa Y., Kozono S., Takishita C., Osakabe H., Nishino H., Nakagawa N., et al. Incidence of anastomotic stricture after hepaticojejunostomy with continuous sutures in patients who underwent laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Surg Today*. 2021;51(7):1212–9. DOI: 10.1007/s00595-020-02223-z
- 45 Natsume S., Shimizu Y., Okuno M., Kawakatsu S., Matsuo K., Hara K., et al. Continuous suture is a risk factor for benign hepaticojejunostomy stenosis after pancreaticoduodenectomy in patients with a non-dilated bile duct. *HPB (Oxford)*. 2021;23(11):1744–50. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.04.010
- 46 Raafat M., Morsy M.M., Mohamed S.I., Hamad M.A., Sayed M.M. Therapeutic role of subcutaneous access loop created adjunct to hepaticojejunostomy for management of bile duct injury. *Am Surg*. 2023 May 4;31348231173945. DOI: 10.1177/00031348231173945
- 47 Sucandy I., Castro M., Krill E., Ross S., Rosemurgy A. Robotic RY hepaticojejunostomy for Strasberg E4 iatrogenic bile duct injury: a modern minimally invasive technique. *Am Surg*. 2021 Feb 8;3134821989030. DOI: 10.1177/0003134821989030
- 48 Cuendis-Velázquez A., Trejo-Ávila M.E., Rodríguez-Parra A., Bada-Yllán O., Morales-Chávez C., Fernández-Álvarez L., et al. Minimally invasive approach (robotic and laparoscopic) to biliary-enteric fistula secondary to cholecystectomy bile duct injury. *J Robot Surg*. 2018;12(3):509–15. DOI: 10.1007/s11701-017-0774-1
- 49 Strasberg S.M. A three-step conceptual roadmap for avoiding bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy: an invited perspective review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(4):123–7. DOI: 10.1002/jhbp.616
- 50 Prasad A., De S., Mishra P., Tiwari A. Robotic assisted Roux-en-Y hepaticojejunostomy in a post-cholecystectomy type E2 bile duct injury. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1703–6. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1703

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-165-170>

Методы экстракорпоральной детоксикации и система гемостаза пациентов с раком яичников. Клинический случай

А.С. Сафонов^{1*}, М.В. Забелин¹, А.А. Измайлов¹, З.А. Валиуллина¹, А.Р. Мухаметкулова¹, А.В. Васильченко², К.Н. Золотухин¹

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

² Уфимский юридический институт МВД России, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Сафонов Антон Сергеевич, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования занимают лидирующую позицию в общей структуре инвалидности и смертности во всем мире. Одним из наиболее частых и грозных сопутствующих состояний является повреждение почек. При этом наиболее неблагоприятная частота развития острого повреждения почек регистрируется при множественной миеломе, лейкемии, лимфоме и раке почки и/или печени и злокачественных новообразованиях яичников. В связи с этим жизненно важным становится выбор тактики при профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а также обеспечение индивидуального подбора режима антикоагулянтной терапии при сеансах почечно-заместительной терапии в зависимости от основного заболевания и состояния системы гемостаза. **Целью** демонстрации данного клинического случая является оценка влияния сеансов кальций-цитратной вено-венозной гемодиализации на показатели системы гемостаза пациентки с прогрессирующим органическим дисфункцией, развившихся на фоне злокачественного новообразования яичников. **Материалы и методы.** Анализ доступной литературы и представленного клинического случая для оценки влияния вено-венозной гемодиализации на показатели системы гемостаза. **Результаты и обсуждение.** В приведенном клиническом случае мы оценили экспрессию Р-селектина (CD62), который характеризует процессы активации тромбоцитов. Следует отметить, что у данной пациентки с каждым сеансом заместительной почечной терапии возрастала экспрессия Р-селектина, при этом значения агрегации тромбоцитов оставались на уровне нижних пороговых показателей, что свидетельствует о низкой вероятности инициации свертывания крови. Однако, принимая во внимание факт агрессивного регулирования рака яичника системой гемостаза в виде продукции медиаторов воспаления, микровезикул, экспрессии тканевого фактора и активации эндотелия, следует обратить внимание на молекулярные аспекты активации тромбоцитов при почечно-заместительной терапии с регионарной цитратной коагуляцией. **Выводы.** Таким образом, широкое распространение методов экстракорпоральной детоксикации является самостоятельным фактором риска не только развития кровотечений, но может и потенциально способствовать развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений, что требует детального дальнейшего изучения молекулярных механизмов регулирования системы гемостаза опухолью и клинической оценкой различных методов антикоагуляции.

Ключевые слова: злокачественные новообразования яичников, система гемостаза, экспрессия Р-селектина, почечно-заместительная терапия, гемодиализ, почечная недостаточность, факторы риска

Для цитирования: Сафонов А.С., Забелин М.В., Измайлов А.А., Валиуллина З.А., Мухаметкулова А.Р., Васильченко А.В., Золотухин К.Н. Методы экстракорпоральной детоксикации и система гемостаза пациентов с раком яичников. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):165–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-165-170>

Сафонов Антон Сергеевич — к.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Забелин Максим Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9816-3614

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

Валиуллина Зульфия Альбертовна — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0009-0006-9107-0435

Мухаметкулова Альбина Рифовна — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

Васильченко Андрей Владимирович — к.м.н., кафедра криминалистики

Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., кафедра анестезиологии и реаниматологии

Extracorporeal Detoxification Methods and Hemostasis System for Ovarian Cancer Patients. Clinical Case

Anton S. Safonov — *Cand. Sci. (Med.), Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, <https://orcid.org/0000-0001-5398-5585>*

Maksim V. Zabelin — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>*

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

Zulfiya A. Valiullina — *Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, <https://orcid.org/0009-0006-9107-0435>*

Albina R. Mukhametkulova — *Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology*

Andrey V. Vasilchenko — *Cand. Sci. (Med.), Department of Forensics*

Konstantin N. Zolotukhin — *Cand. Sci. (Med.), Department of Anesthesiology and Resuscitation*

Anton S. Safonov^{1,}, Maksim V. Zabelin¹, Adel A. Izmailov¹, Zulfiya A. Valiullina¹, Albina R. Mukhametkulova¹, Andrey V. Vasilchenko², Konstantin N. Zolotukhin¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Ufa Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Anton S. Safonov, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Abstract

Introduction. Malignant tumors dominate in the picture of disability and mortality worldwide. One of the most frequent and dangerous comorbid conditions is kidney injury. At the same time, the most unfavorable incidence of acute kidney injury is recorded in multiple myeloma, leukemia, lymphoma and kidney and/or liver cancer and malignant ovarian neoplasms. In this regard, of vital importance is the choice of tactics in the prevention of thrombosis and thromboembolic complications, as well as the individual approach to of the anticoagulant therapy regimen during renal replacement therapy sessions, depending on the underlying disease and the state of the hemostatic system. **Aim.** To evaluate the effect of calcium citrate veno-venous hemodiafiltration sessions on the hemostatic system of a patient with progressive organ dysfunctions associated with malignant ovarian neoplasm. **Materials and methods.** The methodology involved literature review and a case study to assess the effect of veno-venous hemodiafiltration on hemostasis. **Results and discussion.** The clinical case was assessed in terms of P-selectin (CD62), which characterizes platelet activation processes. It should be noted that in this patient, the expression of P-selectin increased with each session of renal replacement therapy, while the platelet aggregation values remained at the level of the lower thresholds, which indicates a low probability of coagulation initiation. However, due to aggressive regulation of ovarian cancer by the hemostatic system in the form of production of inflammatory mediators, microvesicles, tissue factor expression and endothelial activation, attention should be paid to the molecular aspects of platelet activation in renal replacement therapy with regional citrate coagulation. **Conclusion.** The widespread use of extracorporeal detoxification methods is an independent risk factor not only for bleeding events, but may potentially contribute to thrombosis and thromboembolic complications, which requires a further detailed study of molecular mechanisms of hemostasis regulation by tumor and clinical evaluation of various anticoagulation methods.

Keywords: ovarian malignancies, hemostatic system, P-selectin expression, renal replacement therapy, hemodialysis, renal failure, risk factors

For citation: Safonov A.S., Zabelin M.V., Izmailov A.A., Valiullina Z.A., Mukhametkulova A.R., Vasilchenko A.V., Zolotukhin K.N. Extracorporeal detoxification methods and hemostasis system for ovarian cancer patients. Clinical case. *Creative surgery and oncology.* 2023;13(2):165–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-165-170>

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из лидирующих причин инвалидности и смертности во всем мире [1, 2]. Согласно отчету GLOBOCAN, в 2021 году общее количество пациентов с онкологией достигло 20 миллионов новых случаев, при этом общие потери составили 10 миллионов человек. Однако следует отметить, что уровень смертности, связанный с наиболее распространенными видами рака, снижается в развитых странах в результате коррекции установленных факторов риска, скрининга, раннего выявления заболевания, а также улучшения лечения [3], что означает необходимость комплексного лечения осложнений, связанных с онкологическим процессом и терапией. Одним из наиболее частых и грозных сопутствующих состояний является повреждение почек. Следует отметить, что в нескольких исследованиях сообщалось о повышенном риске развития онкологического процесса у пациентов, находящихся на диализе и трансплантированных почках, по сравнению с общей популяцией [4–6], что, вероятней всего, связано с пролиферацией клеток на этапе регенерации, что успешно применяется в стоматологической практике (патент на изобретение № 2785009, патент на изобретение № 2785008, патент на изобретение № 2785189, патент на изобретение № 2787679, патент на изобретение № 2791563) [7–11]. Более того, альбуминурия или умеренно сниженная скорость клубочковой фильтрации могут быть связаны с более высоким риском развития рака; однако эта взаимосвязь различается для разных типов рака [12–14]. Связь между раком и риском развития почечной недостаточности при заместительной терапии (ЗКЗТ) четко не определена. Предыдущее исследование показало, что онкологический процесс не увеличивает скорость прогрессирования заболевания почек; однако это исследование проводилось на относительно небольшой группе пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [15]. Анализ крупной базы пациентов Национальной службы медицинского страхования Кореи (более 2 400 000 пациентов) продемонстрировал корреляционную связь между онкологией и риском развития почечного повреждения. Согласно проведенному исследованию, все подгруппы больных раком (в зависимости от возраста, пола, курения, употребления алкоголя, физических упражнений, ожирения и сопутствующих заболеваний) продемонстрировали более высокий риск повреждения почек по сравнению с аналогичной группой пациентов без онкологии. При этом наиболее неблагоприятная частота развития острого повреждения почек регистрировалась при множественной миеломе, лейкомии, лимфоме и раке почки и/или печени и злокачественных новообразованиях яичников. Следует отметить особую роль системы свертывания крови в прогрессировании ЗНЯ, поскольку она играет несколько ролей в росте опухоли, ангиогенезе, инвазии и метастазировании. Как правило, участники системы гемостаза вносят свой вклад в данные процессы либо включая образование фибринового сгустка, рекрутирование тромбоцитов, регуляцию иммунного ответа и экскрецию

тканевого фактора, либо непосредственно посредством cell–cell interaction (внутриклеточная передача сигналов) [16]. В связи с этим жизненно важным становится выбор тактики при профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а также обеспечение индивидуального подбора режима антикоагулянтной терапии при сеансах почечно-заместительной терапии в зависимости от основного заболевания и состояния системы гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический пример влияния кальций-цитратной непрерывной вено-венозной гемодиализации на показатели системы гемостаза пациентки с прогрессированием органических дисфункций, развившихся на фоне злокачественного новообразования яичников. Пациентка Д., 72 года, поступила в экстренном порядке в ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова с жалобами на боли в животе, слабость, тошноту, рвоту, потерю аппетита, снижение массы тела. После проведенного обследования согласно стандарту медицинской помощи взрослым при раке яичников, раке маточной трубы и первичном раке брюшины (приказ МЗ РФ № 336н от 13.04.2021 г.) выставлен диагноз основной: Рак левого яичника рТ3N1M0, G1.

Осложнение: Асцит. Канцероматоз. Уретерогидронефроз правой почки. Субкомпенсированная кишечная непроходимость.

Сопутствующий: Хронический пиелонефрит с исходом в нефросклероз. ХБП с5 А4. Кисты печени. ЖКБ. Гипертоническая болезнь 2-я стадия, степень 2, риск 4. Выполнено хирургическое лечение:

09.08.2022 г. — Оптимальная циторедукция. Тубовариоэктомия справа, резекция участка тощей кишки с формированием еюно-еюноанастомоза по типу «конец в конец», тазовая перитонэктомия, тотальная оментэктомия, спленэктомия, дренирование брюшной полости и малого таза.

Гистологическое заключение: Серозная цистаденокарцинома яичника рТ3NxM1G1, метастазы (серозной аденокарциномы) в брыжейку тонкой кишки, в ворота селезенки, сальник и диафрагму.

После оперативного вмешательства пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации для дальнейшего лечения и наблюдения. По данным **УЗИ**: в брюшной полости, в малом тазу и межпелтельно определяется свободная жидкость не менее 500 мл.

Анализ крови до начала CVVHD:

ОАК: лейкоциты $5,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,28 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 119 г/л, тромбоциты $406 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: общий белок 48 г/л, общий билирубин 82,42 мкмоль/л, связанный билирубин 51,56 мкмоль/л, АЛТ 43,3 Ед/л, АСТ 15,8 Ед/л, щелочная фосфатаза 66 Ед/л, ГГТ 107 Ед/л, креатинин 198,9 мкмоль/л, мочевина 17,95 ммоль/л, калий 4,08 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л, глюкоза крови 6,46 ммоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ 30 сек, МНО 1,42, ПТИ 71 %.

Показатели активации и агрегации тромбоцитов: $MA_{\text{АдФ}} = 50,7 \text{ мм}$, $V_{\text{агр}} = 38,4 \text{ мм/с}$, $CD62 = 1,3 \%$.

В связи с нарастанием азотистых шлаков в крови и отсутствием диуреза проведен непрерывный вено-венозный гемодиализ (CVVHD) с цитратной антикоагуляцией в течение 8 часов с параметрами:

Скорость диализирующего раствора: 2000 мл/ч,

Поток крови: 200 мл/час,

Ультрафильтрация: 200 мл/час,

Скорость кальция: 1,7 ммоль/л — 46 мл/час,

Скорость цитрата: 4,0 ммоль/л — 353 мл/час.

Анализ крови после CVVHD:

ОАК: лейкоциты 7×10^9 /л, эритроциты $3,85 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 86 г/л, тромбоциты 268×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок 33,4 г/л, альбумин 17,9 г/л, общий билирубин 56,18 мкмоль/л, связанный билирубин 36,2 мкмоль/л, АЛТ 32,4 Ед/л, АСТ 37,6 Ед/л, ЛДГ 155 Ед/л, щелочная фосфатаза 174 Ед/л, ГГТ 54 Ед/л, креатинин 216,7 мкмоль/л, мочевины 16,96 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, глюкоза крови 3,83 ммоль/л, СРБ 384,7 мг/л

Коагулограмма: АЧТВ 26 сек, МНО 1,25, ПТИ 80 %.

Показатели активации и агрегации тромбоцитов: $MA_{АдФ} = 24,5$ мм, $V_{агр} = 21,7$ мм/с, $CD62 = 19,8$ %.

Диурез: 150 мл.

Анализ крови 2-е сутки после CVVHD:

ОАК: лейкоциты 9×10^9 /л, эритроциты $3,53 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 79 г/л, тромбоциты 221×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок 41,8 г/л, альбумин 24,4 г/л, общий билирубин 60,65 мкмоль/л, связанный билирубин 38,48 мкмоль/л, АЛТ 30 Ед/л, АСТ 35,6 Ед/л, креатинин 257,4 мкмоль/л, мочевины 20,99 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, альфа-амилаза 9 ЕД/л, глюкоза крови 7,22 ммоль/л, СРБ 464,5 мг/л.

Коагулограмма: АЧТВ 25,7 сек, МНО 0,88, ПТИ 114 %.

Показатели активации и агрегации тромбоцитов: $MA_{АдФ} = 17,3$ мм, $V_{агр} = 20,1$ мм/с, $CD62 = 27,5$ %.

КЩС: рН 7,42, кальций 0,978 ммоль/л.

Диурез: 3200 мл.

УЗИ: в нижних этажах брюшной полости и в малом тазу определяется небольшое скопление свободной жидкости, не более 50 мл. В левой подвздошной области скопление жидкости около 30 мл.

На 3-и сутки после оперативного вмешательства пациентка переведена в онкологическое отделение для дальнейшего лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа клинического случая проведен обзор источников литературы из международных баз знаний PUBMED и Scopus по ключевым словам «почечная заместительная терапия», «цитратная антикоагуляция и гемостаз», «гепариновая и цитратная антикоагуляция». Обзор включил в себя исследования зарубежных и отечественных авторов за последние 5 лет, посвященные применению режимов антикоагулянтной терапии при проведении заместительной терапии.

T. Brandenburger и соавторы в исследовании установили, что наиболее грозными являются геморрагические осложнения и гепарин-индуцированная

тромбоцитопения при применении гепариновой антикоагулянтной терапии. Регионарная цитратная антикоагулянтная терапия является безопасным и эффективным методом. По сравнению с системной антикоагулянтной терапией регионарная цитратная антикоагулянтная терапия снижает вероятность кровотечения, позволяет эффективно контролировать кислотно-щелочное состояние и препятствует развитию гепарин-индуцированной тромбоцитопении [17].

R. Fisher и соавторы в своем исследовании отметили, что во время почечной заместительной терапии не было выявлено существенных изменений в генерации тромбина, содержании фибриногена, D-димеров и функциональной активности тромбоцитов [18].

Z.Y. Wang и соавторы провели наблюдения у двух групп пациентов ОРИТ и выявили, что статистически значимых различий в содержании тромбоцитов, ПВ и АПТВ исходно не регистрировалось. Через 48 и 96 часов наблюдений количество тромбоцитов у пациентов в группе цитратной коагуляции было достоверно выше, чем в группе гепариновой коагуляции, а значение ПВ и АПТВ у пациентов в группе цитрата было значительно короче, чем в группе гепарина. По истечении 96 часов наблюдения в группе цитрата зарегистрированы по одному случаю гипокальциемии и кровотечения из операционного доступа, но кровотечений за пределами операционной раны не регистрировалось. При этом в группе гепарина гипокальциемии не было, но было 7 случаев кровотечений из операционного доступа и 2 случая кровотечений из новых источников (оба в месте трахеотомии), что привело к немедленному прекращению гемофильтрации [19].

C. Zhang и соавторы в соответствии с применяемыми антикоагулянтами для заместительной почечной терапии пациентов разделили на группу без антикоагулянтов, группу низкомолекулярного гепарина и группу цитратной антикоагуляции. По результатам проведенного исследования установлено, что в группе низкомолекулярного гепарина и группе без коагуляции значительно изменялись показатели гемоглобина, количество тромбоцитов, значение АПТВ, а также продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии по сравнению с группой с цитратной коагуляцией. При этом частота кровотечений в группе цитрата была значительно ниже, чем в группе гепарина и группе без коагуляции. В данном исследовании принципиальным является показатель «выживаемости» фильтра мультифильтрата, который в группе цитрата в несколько раз превышал значения обеих групп [20].

Анализ доступной литературы и представленный клинический случай, дополняя друг друга, демонстрируют, что применение цитратной антикоагуляции, по сравнению с гепариновой антикоагулянтной терапией, является более безопасным, потому что снижается частота кровотечений. Однако в приведенном клиническом случае мы оценивали дополнительный гемостазиологический параметр — экспрессию P-селектина (CD62), который свидетельствует об активации тромбоцитов. Следует отметить, что у данной пациентки с каждым

сеансом заместительной почечной терапии возрастала экспрессия Р-селектина, при этом значения агрегации тромбоцитов оставались на уровне нижних пороговых показателей, что свидетельствует о низкой вероятности инициации свертывания крови. Однако, принимая во внимание факт воздействия рака яичника на систему гемостаза в виде продукции медиаторов воспаления, микровезикул, экспрессии тканевого фактора и активации эндотелия [16], следует обратить внимание на молекулярные аспекты активации тромбоцитов при почечно-заместительной терапии с регионарной цитратной коагуляцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение методов экстракорпоральной детоксикации является самостоятельным фактором риска не только развития кровотечений, но может и потенциально способствовать развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений, что требует детального дальнейшего изучения молекулярных механизмов регулирования системы гемостаза опухолью и клинической оценкой различных методов антикоагуляции.

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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Santucci C., Carioli G., Bertuccio P., Malvezzi M., Pastorino U., Boffetta P., et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):367–81. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594
- Xie X., Li F., Xie L., Yu Y., Ou S., He R. Meta-analysis of cancer risk among end stage renal disease undergoing maintenance dialysis. *Open Life Sci*. 2023;18(1):20220553. DOI: 10.1515/biol-2022-0553
- Miyamoto Y., Iwagami M., Aso S., Uda K., Fushimi K., Hamasaki Y., et al. Postoperative outcomes of cancer surgery in patients with and without kidney failure with dialysis therapy: a matched-pair cohort study. *Clin Kidney J*. 2022;15(6):1137–43. DOI: 10.1093/ckj/sfac005
- Wong G., Staplin N., Emberson J., Baigent C., Turner R., Chalmers J., et al. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer*. 2016;16:488. DOI: 10.1186/s12885-016-2532-6
- Хайбуллина Р.Р., Данилко К.В., Шангина О.Р., Валеева Г.А., Лопатина Н.В., Герасимова Л.П. Способ лечения пародонтита с помощью мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток

- пульпы зуба человека и препарата стимулятора остеогенеза: патент Российской Федерации № 2785009 от 01.12.2022.
- Хайбуллина Р.Р., Данилко К.В., Шангина О.Р., Валеева Г.А., Лопатина Н.В., Галияхметова И.А., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. Способ лечения пародонтита с использованием смеси мягких и твердых частиц элитных семян крамбе сорта санмо и фитоконцентрата санмо: патент Российской Федерации № 2785008 от 01.12.2022.
 - Хайбуллина Р.Р., Данилко К.В., Шангина О.Р., Лопатина Н.В., Валеева Г.А., Галияхметова И.А., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. Способ лечения рецессии десны с использованием мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток: патент Российской Федерации № 2785189 от 05.12.2022.
 - Хайбуллина Р.Р., Данилко К.В., Лопатина Н.В., Галияхметова И.А., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. Способ лечения рецессии десны с использованием масла SANS MOTS: патент Российской Федерации № 2787679 от 11.01.2023.
 - Хайбуллина Р.Р., Данилко К.В., Лопатина Н.В., Герасимова Л.П. Способ моделирования рецессии десны: патент Российской Федерации № 2791563 от 10.03.2023.
 - Jorgensen L., Heuch I., Jenssen T., Jacobsen B.K. Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):992–8. DOI: 10.1681/ASN.2007060712
 - Habas E., Akbar R., Farfar K., Arrayas N., Habas A., Rayani A., et al. Malignancy diseases and kidneys: A nephrologist prospect and updated review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(15):e33505. DOI: 10.1097/MD.0000000000003505
 - Lowrance W.T., Ordonez J., Udaltsova N., Russo P., Go A.S. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2327–34. DOI: 10.1681/ASN.2013060604
 - Chinnadurai R., Flanagan E., Jayson G.C., Kalra P.A. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):380. DOI: 10.1186/s12882-019-1578-5
 - Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research*. 2017;150:8–18. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.002
 - Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
 - Fisher R., Moore G.W., Mitchell M.J., Dai L., Crichton S., Lumlertgul N., et al. Effects of regional citrate anticoagulation on thrombin generation, fibrinolysis and platelet function in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a prospective study. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):29. DOI: 10.1186/s13613-022-01004-w
 - Wang Z.Y., Feng S.H., Fan B.L., Ma W., Jia X.C., Geng H. Effects of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration of severe burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2021;37(12):1137–42. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200816-00381
 - Zhang C., Lin T., Zhang J., Liang H., Di Y., Li N., et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in the presence of acute kidney injury after hepatectomy. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2018;30(8):777–82. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013

REFERENCES

- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Santucci C., Carioli G., Bertuccio P., Malvezzi M., Pastorino U., Boffetta P., et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):367–81. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594
- Xie X., Li F., Xie L., Yu Y., Ou S., He R. Meta-analysis of cancer risk among end stage renal disease undergoing maintenance dialysis. *Open Life Sci*. 2023;18(1):20220553. DOI: 10.1515/biol-2022-0553
- Miyamoto Y., Iwagami M., Aso S., Uda K., Fushimi K., Hamasaki Y., et al. Postoperative outcomes of cancer surgery in patients with and without

- out kidney failure with dialysis therapy: a matched-pair cohort study. *Clin Kidney J.* 2022;15(6):1137–43. DOI: 10.1093/ckj/sfac005
- 6 Wong G., Staplin N., Emberson J., Baigent C., Turner R., Chalmers J., et al. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer.* 2016;16:488. DOI: 10.1186/s12885-016-2532-6
 - 7 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Shangina O.R., Valeeva G.A., Lopatina N.V., Gerasimova L.P. Method for treating periodontitis using multipotent mesenchymal stem cells of human tooth pulp and an osteogenesis stimulator agent: Russian Federation patent 2785009 2022 December 01. (In Russ.).
 - 8 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Shangina O.R., Valeeva G.A., Lopatina N.V., Galiakhmetova I.A., Gerasimova L.P., Kabirova M.F. Method for treating periodontitis using a mix of soft and hard particles of elite seeds of crambe of sanmo variety and sanmo phytoconcentrate: Russian Federation patent 2785008 2022 December 01. (In Russ.).
 - 9 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Shangina O.R., Lopatina N.V., Valeeva G.A., Galiakhmetova I.A., Gerasimova L.P., Kabirova M.F. Method for treating gum recession using multipotent mesenchymal stem cells: Russian Federation patent 2785189 2022 December 05. (In Russ.).
 - 10 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Lopatina N.V., Galiakhmetova I.A., Gerasimova L.P., Kabirova M.F. Method for treatment of gingi recession using SANS MOTS oil: Russian Federation patent 2787679 2023 January 11. (In Russ.).
 - 11 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Lopatina N.V., Gerasimova L.P. Method for modeling gum recession: Russian Federation patent 2791563 2023 Marth. (In Russ.).
 - 12 Jorgensen L., Heuch I., Jenssen T., Jacobsen B.K. Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):992–8. DOI: 10.1681/ASN.2007060712
 - 13 Habas E., Akbar R., Farfar K., Arrayes N., Habas A., Rayani A., et al. Malignancy diseases and kidneys: A nephrologist prospect and updated review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(15):e33505. DOI: 10.1097/MD.00000000000033505
 - 14 Lowrance W.T., Ordonez J., Udaltsova N., Russo P., Go A.S. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2327–34. DOI: 10.1681/ASN.2013060604
 - 15 Chinnadurai R., Flanagan E., Jayson G.C., Kalra P.A. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):380. DOI: 10.1186/s12882-019-1578-5
 - 16 Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research.* 2017;150:8–18. DOI:10.1016/j.thromres.2016.12.002
 - 17 Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
 - 18 Fisher R., Moore G.W., Mitchell M.J., Dai L., Crichton S., Lumlertgul N., et al. Effects of regional citrate anticoagulation on thrombin generation, fibrinolysis and platelet function in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a prospective study. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):29. DOI: 10.1186/s13613-022-01004-w
 - 19 Wang Z.Y., Feng S.H., Fan B.L., Ma W., Jia X.C., Geng H. Effects of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration of severe burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021;37(12):1137–42. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200816-00381
 - 20 Zhang C., Lin T., Zhang J., Liang H., Di Y., Li N., et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in the presence of acute kidney injury after hepatectomy. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018;30(8):777–82. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-171-177>



Клинический случай хирургического лечения травматического повреждения печени с формированием биломы, развитием деструктивного холецистита и образованием псевдоаневризмы

В.С. Пантелеев^{1,2*}, М.А. Нартайлаков^{1,2}, И.З. Салимгареев², М.О. Логинов^{1,2}, С.Ю. Самоходов², А.С. Петров²

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

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

* **Контакты:** Пантелеев Владимир Сергеевич, e-mail: w.s.panteleev@mail.ru

Аннотация

Введение. Травматические повреждения печени опасны развитием различных коварных осложнений, которые характеризуются тем, что некоторые из них появляются сразу, а другие с течением времени на фоне, казалось бы, уже клинического выздоровления. Современные высокотехнологичные методики позволяют не только топографически точно выявлять характер и локализацию осложнений в печени, но и в полном объеме купировать их минимально инвазивными способами. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай травматического разрыва печени в результате падения с высоты с последующим развитием одного за другим осложнений, купирование которых, за исключением первичной операции — ушивания разрыва печени из лапаротомного доступа, удалось купировать мало инвазивными методами. **Результаты и обсуждение.** Оказание медицинской помощи при осложнениях мы разделили на семь этапов. *Первый* — быстрая доставка пострадавшего в многопрофильную клиническую больницу. *Второй* — диагностическая лапароскопия с последующей лапаротомией и ушиванием разрыва печени. *Третий* — пункция инфицированной биломы. *Четвертый* — мини-лапаротомная холецистэктомия. *Пятый* — антеградное чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков. *Шестой* — ангиография печеночной артерии с ее ветвями. *Седьмой* — эндоваскулярная эмболизация полости псевдоаневризмы. **Заключение.** Описанный клинический случай нами представлен с целью показа возможностей и правильного применения минимально инвазивных способов для купирования различных осложнений в результате травмы печени, позволивших избежать в итоге резекционной операции, спасти жизнь и сохранить ее качество.

Ключевые слова: травма печени, билома, псевдоаневризма печеночной артерии, деструктивный холецистит, рентгенэндоваскулярная эмболизация

Для цитирования: Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Салимгареев И.З., Логинов М.О., Самоходов С.Ю., Петров А.С. Клинический случай хирургического лечения травматического повреждения печени с формированием биломы, развитием деструктивного холецистита и образованием псевдоаневризмы. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):171–177. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-171-177>

Пантелеев Владимир Сергеевич — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, хирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0002-2528-3858

Нартайлаков Мажит Ахметович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, хирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Салимгареев Ильдар Зуфарович — к.м.н., хирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0002-5994-3257

Логинов Максим Олегович — кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, отделение рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения

Самоходов Сергей Юрьевич — к.м.н., хирургическое отделение № 1

Петров Александр Сергеевич — приемно-диагностическое отделение

Surgical Treatment of Traumatic Liver Injury with Development of Biloma, Destructive Cholecystitis and Pseudoaneurysm: a Clinical Case

Vladimir S. Pantelev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery with Transplantology and X-ray Diagnostics Courses for Advanced Professional Education, Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-2528-3858

Mazhit A. Nartailakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery with Transplantology and X-ray Diagnostics Courses for Advanced Professional Education, Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Ildar Z. Salimgareev — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-5994-3257

Maxim O. Loginov — Department of General Surgery with Transplantology and X-ray Diagnostics Courses for Advanced Professional Education, Endovascular Interventional Radiology Unit

Sergey Yu. Samohodov — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 1

Alexander S. Petrov — Admissions and Diagnostics Unit

Vladimir S. Pantelev^{1,2*}, *Mazhit A. Nartailakov*^{1,2}, *Ildar Z. Salimgareev*², *Maxim O. Loginov*^{1,2}, *Sergey Yu. Samohodov*², *Alexander S. Petrov*²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Vladimir S. Pantelev, e-mail: w.s.pantelev@mail.ru

Abstract

Introduction. Traumatic liver injury is associated with the danger of developing various insidious complications, with some of them appearing immediately and others — eventually against a background of apparent clinical recovery. Modern sophisticated methods enable the character and localization of liver complications to be accurately revealed and those complications to be stopped by means of minimally invasive techniques. **Materials and methods.** A clinical case of the traumatic hepatic rupture caused by a fall from height and the subsequent development of successive complications, which, except for the primary surgery — suturing of the liver rupture through laparotomy — were stopped by minimally invasive techniques. **Results and discussion.** All complications that occurred and were subsequently treated have been divided into seven stages. *Stage 1:* rapid transfer of the patient to a multidisciplinary hospital. *Stage 2:* diagnostic laparoscopy followed by laparotomy and suturing of the liver rupture. *Stage 3:* puncture of the infected biloma. *Stage 4:* minilaparotomy cholecystectomy. *Stage 5:* antegrade percutaneous transhepatic drainage of the bile ducts. *Stage 6:* angiography of the hepatic artery and its branches. *Stage 7:* endovascular embolization of the pseudoaneurysm cavity. **Conclusion.** The authors presented the clinical case in order to demonstrate the feasibility and proper application of minimally invasive techniques to manage various complications of liver injury, avoid resection, save life, and preserve quality of life.

Keywords: liver injury, biloma, hepatic artery pseudoaneurysm, destructive cholecystitis, X-ray endovascular embolization

For citation: Pantelev V.S., Nartailakov M.A., Salimgareev I.Z., Loginov M.O., Samohodov S.Yu., Petrov A.S. Surgical treatment of traumatic liver injury with development of biloma, destructive cholecystitis and pseudoaneurysm: a clinical case. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):171–177. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-171-177>

ВВЕДЕНИЕ

Повреждения печени при закрытой травме живота по частоте стоят на втором месте (15–20%) после повреждения селезенки, а по летальности — на первом [1–7]. Повреждение печени чаще бывает у мужчин трудоспособного возраста, а наиболее частой причиной служат дорожно-транспортные происшествия [8, 9]. Другой причиной разрыва печени является падение с высоты. Типичный механизм повреждения печени — ее сдавление между ребрами и позвоночником или задней брюшной стенкой. Почти в 85% наблюдений повреждения печени располагаются в более массивной правой доле, обычно в VI, VII и VIII сегментах. Одним из осложнений при оперативных вмешательствах и травмах печени является желчеистечение из нелегированных желчных протоков с формированием биломы (скопление желчи), которая в случае инфицирования может привести к гнойно-септическим осложнениям, а в случае прорыва в свободную брюшную полость — к перитониту [10, 11]. Аневризмы висцеральных ветвей аорты — редкая патология, частота встречаемости которой по данным рутинной аутопсии и неинвазивных методов диагностики не превышает 0,1–2%. К середине двадцатого столетия было известно о 100 клинических наблюдениях аневризмы печеночной артерии, но лишь в двух случаях диагноз был выставлен до операции [12]. Основными причинами формирования псевдоаневризмы висцеральных артерий являются ятрогенные повреждения, инфекционные осложнения, закрытая травма живота, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, васкулит, атеросклероз, а также окклюзия/стеноз чревного ствола или правой печеночной артерии [13]. Редким осложнением при травмах печени является формирование псевдоаневризмы внутрипеченочных артерий, которая в последующем может прорваться в желчные протоки и вызвать, таким образом, гемобилию, холангит с холангетическими абсцессами и привести к печеночной недостаточности [14–18]. Современные, в том числе минимально инвазивные, технологии в хирургии дают возможность успешно бороться с различного рода осложнениями, возникшими при травме печени, позволяющие эффективно, без травматичного оперативного вмешательства — резекции печени, достичь благоприятного клинического результата [19–21].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический пример хирургического лечения повреждения печени, полученного в результате закрытой травмы живота во время падения с высоты, а также всех осложнений, возникших в различные сроки после первичного оперативного вмешательства — ушивания разрыва печени. В результате нескольких операций, выполненных для купирования тех или иных осложнений, удалось достичь благоприятного исхода с полным выздоровлением пациента.

Пациент Ш., 31 год, получил производственную травму в результате падения с высоты и был доставлен по линии скорой помощи в одну из клиник г. Уфы,

где после обследования был выставлен диагноз: Сочетанная травма (падение с высоты). Закрытая черепно-мозговая травма с сотрясением головного мозга. Перелом костей предплечья без смещения. Закрытая травма грудной клетки с переломом 5–6 ребер справа без внутриплевральных осложнений. Закрытая травма живота. Повреждение внутренних органов? Для подтверждения/исключения травмирования внутренних органов живота была выполнена диагностическая лапароскопия, во время которой выявлено скопление крови по типу гематомы больших размеров в области печени. Удалить гематому и оценить, таким образом, размер и характер повреждения паренхимы печени лапароскопическим способом не представлялось возможным, в связи с чем выполнена широкая лапаротомия с полноценной ревизией органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Выявленная гематома располагалась на диафрагмальной поверхности всей правой доли печени, составляя в объеме до 500,0 мл. После эвакуации гематомы был выявлен разрыв печени с активным кровотечением около 8,0 см длиной с извитым направлением в области 4–5 сегментов печени, глубину которого выявить не представлялось возможным. Разрыв был ушит П-образными швами с достижением гемостаза. Других повреждений выявлено не было. В послеоперационном периоде на 10-е сутки при контрольном УЗИ брюшной полости было выявлено внутривнутрипеченочное скопление жидкости в области раневого разрыва печени объемом до 140,0 мл, что сопровождалось повышенной температурой тела. В связи с этим скопившаяся жидкость под местной анестезией и ультразвуковой навигацией была эвакуирована пункционным способом с установкой дренажа в остаточную полость. Пункцированной жидкостью оказалась желчь с наличием взвеси и запаха — инфицированная биллома, что было подтверждено в последующем результате микробиологического посева. Через 8 суток, после ежедневных промываний антисептиком, дренаж из остаточной полости печени был удален в связи с отсутствием по нему поступления и нормализацией температуры тела, а пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

Через две недели после выписки у пациента возникла клиника печеночной колики, повысилась температура тела и появилась экстеричность склер, в связи с чем он в экстренном порядке был госпитализирован в отделение гастрохирургии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова. На тот момент больница скорой медицинской помощи была перепрофилирована под госпиталь для оказания помощи больным с новой коронавирусной инфекцией. При обследовании по данным УЗИ и компьютерной томографии имелись все данные за острый деструктивный бескаменный холецистит без расширения желчных протоков. Учитывая неэффективность консервативного лечения и нарастания клиники деструктивного холецистита, пациенту в экстренном порядке по жизненным показаниям под наркозом выполнена в правом подреберье

мини-лапаротомия с холецистэктомией. Из-за выраженного инфильтрата общий желчный проток выделить не удалось. Во время данного оперативного вмешательства был выявлен измененный по типу ишемии участок нисходящей части двенадцатиперстной кишки в диаметре до 2,0 см, который удалось погрузить из минилапаротомного доступа узловыми швами.

В ближайшем послеоперационном периоде у пациента наступило улучшение состояния, однако через четверо суток отмечалось повышение общего билирубина

до 300,0 ммоль/л и появление лихорадки. Повторное проведение компьютерной томографии позволило все же выявить расширение внутрипеченочных желчных протоков с наличием в них неоднородного содержимого. После указанной находки пациенту в условиях рентген-операционной было выполнено наружное чреспеченочное дренирование желчных протоков, во время которого по установленному дренажу была получена желчь с кровью. После дренирования сразу была выполнена антеградная холангиография,

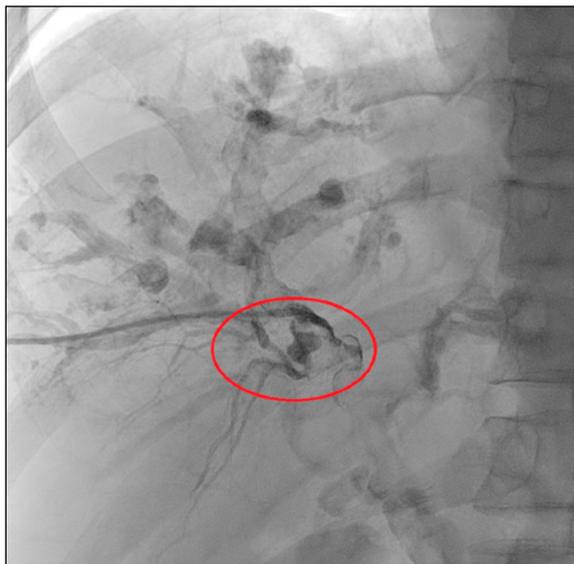


Рисунок 1. Антеградная холангиограмма. Визуализируется аневризма сегментарной ветви правой печеночной артерии

Figure 1. Antegrade cholangiogram. Aneurysm of segmental branch of right hepatic artery is visualized



Рисунок 2. Ангиограмма правой печеночной артерии. Визуализируется псевдоаневризма ветви правой печеночной артерии (указано стрелкой)

Figure 2. Angiogram of right hepatic artery. Pseudoaneurysm of right hepatic artery branch is visualized (arrow)

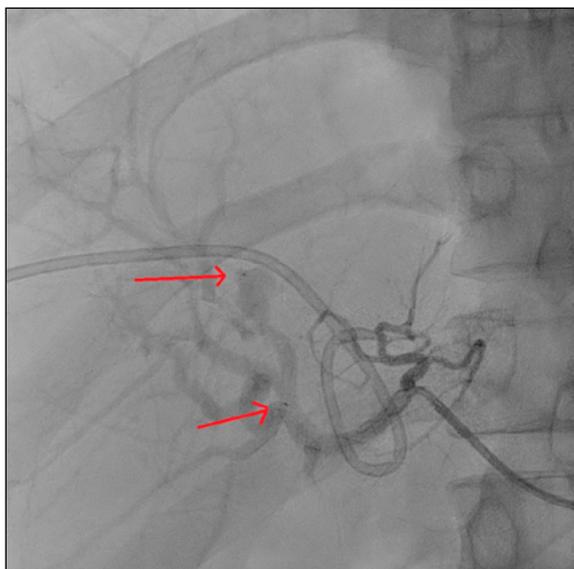


Рисунок 3. Установка микрокатетера в полость псевдоаневризмы для эмболизации. Стрелками указаны метки микрокатетера

Figure 3. Inserting microcatheter into pseudoaneurysm cavity for embolization. Arrows indicate microcatheter tags

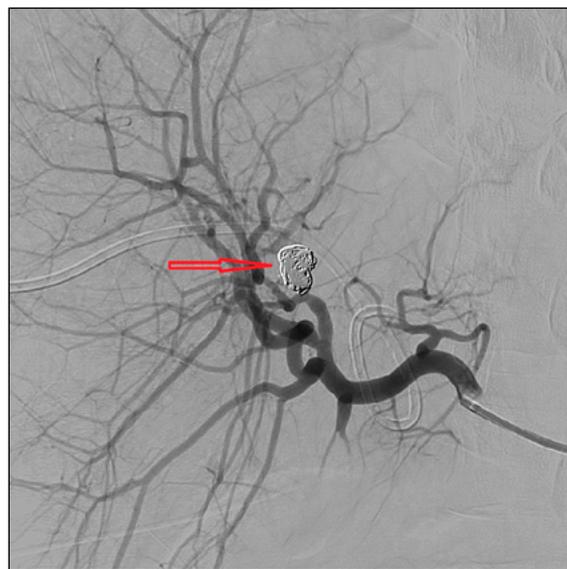


Рисунок 4. Ангиограмма правой печеночной артерии с эмболизированной микроспиралями полости псевдоаневризмы (указано стрелкой)

Figure 4. Angiogram of right hepatic artery with pseudoaneurysm cavity after microcoil embolization (arrow)

по результатам которой была заподозрена аневризма сегментарной артерии правой доли печени и множество неоднородных образований во всех желчных протоках — абсцессы? скопления крови? (рис. 1). Выявленная гемобилия послужила поводом для проведения целиакографии, во время которой была обнаружена мешотчатая аневризма сегментарной артерии правой доли печени размерами 7,55×13,10 мм, шейка 3,27 мм (рис. 2). Обнаруженная аневризма как источник кровотечения требовала ликвидации, и для этого было принято решение о попытке эмболизации псевдоаневризмы с использованием микрокатетера (рис. 3). После катетеризации псевдоаневризмы в ее полость поочередно были уложены микроспирали различных размеров. Эмболизация была признана достаточной в связи с отсутствием заполнения полости псевдоаневризмы контрастным веществом (рис. 4).

Постепенно в течение нескольких суток желчь, отделяемая по дренажу, посветлела, а крови в ней больше не отмечалось. После нормализации состояния пациента была выполнена антеградная холангиография через установленный наружный дренаж желчных протоков, где визуализировалась ранее эмболизованная псевдоаневризма без признаков ее сообщения с внутрипеченочными желчными протоками (рис. 5). После эмболизации псевдоаневризмы и разобщения, таким образом, сообщения ее с желчными протоками на фоне проводимого консервативного лечения состояние пациента улучшилось, желтуха и явления печеночной недостаточности были купированы, а холангиостома в последующем удалена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен случай закрытой травмы живота у молодого человека 31 года в результате падения с высоты, приведшего к повреждению печени с возникшими в последующем осложнениями, потребовавшими проведения ряда диагностических мероприятий и хирургических вмешательств. Поэтому результаты диагностики, лечения и их обсуждение проведем в несколько последовательных этапов.

Первый: Отметим быструю доставку пострадавшего специализированным автомобилем скорой помощи в многопрофильную клиническую больницу с грамотным проведением в дороге всех противошоковых мероприятий.

Второй: В клинике в кратчайшие сроки было проведено всестороннее обследование пациента, включая проведение диагностической лапароскопии. Выявленная больших размеров гематома в области печени заставила хирургов принять правильное решение — продолжить оперативное вмешательство из широкого лапаротомного доступа, позволившего выполнить полноценную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Обнаруженный разрыв и отсутствие размоложения паренхимы печени были оценены хирургами как травма, которую можно устранить путем наложения «П-образных» гемостатических швов, что и было выполнено.



Рисунок 5. Холангиограмма через установленный наружный дренаж желчных протоков. Визуализируется ранее эмболизованная псевдоаневризма (указано стрелкой) без признаков ее сообщения с внутрипеченочными желчными протоками

Figure 5. Cholangiogram through external drainage of bile duct. Previously embolized pseudoaneurysm (arrow), free of evident communication with intrahepatic bile ducts, is visualized

Третий: Инфицированная биллома, скопившаяся в области ушитого разрыва печени, была устранена с использованием минимальной инвазии — пункция с дренированием под контролем ультразвука. Проведенная операция оказалась эффективной, позволившей полностью купировать возникшее осложнение и выписать пациента на амбулаторное долечивание.

Четвертый: Острый деструктивный бескаменный холецистит с явлениями желтухи до конца не имеет четких объяснений своего развития. Однако вполне возможной причиной деструкции в данном случае может быть внутрисветловое повреждение желчного пузыря во время получения травмы, что подтверждается гистологическим исследованием, при котором отмечается некроз слизистой оболочки с отслойкой ее от стенки желчного пузыря. На данном этапе из минилапаротомного доступа выполнена холецистэктомия, принеся облегчение пациенту. Желтуха до текущего момента расценивалась как паренхиматозная, но через несколько суток повторное проведение УЗИ и КТ позволили установить все же механический фактор в ее возникновении — наличие во всех расширенных желчных протоках неоднородного содержимого.

Пятый: Для купирования желтухи была использована методика антеградного чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков под рентген-контролем, позволившая также минимально инвазивным способом не только дать отток для желчи, но и установить механический фактор — гемобилию со сгустками крови, причиной которой была заподозрена аневризма сегментарной артерии правой доли печени.

Шестой: Выявленная находка — гемобилия, а также подозрение на аневризму заставили провести

уточняющую диагностическую манипуляцию — ангиографию печеночной артерии с ее ветвями. Ангиография не только подтвердила наличие псевдоаневризмы сегментарной артерии правой доли печени в области ранее ушитого травмированного участка, но и установила, что именно из нее идет активный сброс крови в желчные протоки.

Седьмой: Наличие псевдоаневризмы с внутриспросветным кровотоком требовало проведения незамедлительных мероприятий, в связи с чем была выполнена эндоваскулярная эмболизация полости псевдоаневризмы микроспиральями, которая оказалась эффективной, сброс крови в желчные протоки прекратился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение многоэтапного лечения травмы печени с возникшими осложнениями, закончившееся благоприятно, нами представлено с целью показа возможностей современных медицинских технологий как в диагностике, так и в лечении травм печени, включая хирургическое. Еще в недавнем прошлом, не имея соответствующего оборудования, методик и способов проведения минимально инвазивных вмешательств под ультразвуковой, рентгеновской и/или компьютерной навигацией, в подобном случае хирургам пришлось бы прибегнуть еще не к одному оперативному вмешательству из широкого лапаротомного доступа для того, чтобы справиться с возникшими осложнениями. Кроме этого, была бы очень затруднительной диагностика возникших осложнений, и неизвестно, каков был бы результат всех этих операций, а также качество жизни пациента. Самым сложным и коварным осложнением в представленном случае было формирование псевдоаневризмы сегментарной печеночной артерии с наличием ее сообщения с желчными протоками. Раньше, не имея современного оборудования, включая рентгенэндоваскулярные установки, хирургам для того, чтобы справиться с возникшей ситуацией, пришлось бы выполнять крайне травматичную операцию — обширную резекцию печени, что не пришлось делать в представленном случае ввиду эффективности рентгенэндоваскулярной эмболизации.

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

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

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 Войновский А.Е., Семенов И.А., Купцов А.С. Применение инновационных технологий при лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой с повреждением печени. Клиническое наблюдение. Медицина катастроф. 2021;4:6–13. DOI: 10.33266/2070-1004-2021-4-61-63
- 2 Евтихов А.В., Любимый Е.Д., Ким В.Л. Клинические наблюдения тяжелых травматических повреждений печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;7:89–92. DOI: 10.17116/hirurg-ia202007189
- 3 Сигуа Б.В., Земляной В.П., Дюков А.К. Сочетанная и изолированная травма живота с повреждением печени. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015;174(1):9–15. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-9-15
- 4 Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Стекольников Н.Ю., Гусев К.А. Тампонада печени как первый этап тактики damage control. Анналы хирургической гепатологии. 2017;22(4):89–95. DOI: 10.16931/1995-5464.2017489-95
- 5 Suda A.J., Fritsch G. Traumatic pancreas, kidney, liver, spleen, gastric and diaphragm rupture with enterothorax after blunt trauma caused by falling in an adolescent: a case report. Arch Orthop Trauma Surg. 2023 Apr 8:1–9. DOI: 10.1007/s00402-023-04865-3
- 6 Подолужный В.И., Радионов И.А., Пельц В.А., Старцев А.Б., Краснов К.А., Шаталин В.А. Травматические повреждения печени. Политравма. 2023;1: 34–8.
- 7 Чалый Ю.В. Хирургическая тактика в лечении тяжелых закрытых травм печени. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2011;1(2):20–2.
- 8 Coccolini F, Coimbra R, Ordóñez C, Kluger Y, Vega F, Moore E.E., et al. Liver trauma: WSES 2020 guidelines. World J Emerg Surg. 2020;15(1):24. DOI: 10.1186/s13017-020-00302-7
- 9 Monchal T, Hornez E, Prunet B, Beaume S, Marsaa H, Bourgouin S, et al. Hospital care in severe trauma: Initial strategies and life-saving surgical procedures. J Visc Surg. 2016;153(4 Suppl):3–12. DOI: 10.1016/j.jvisc.2016.04.014
- 10 Singh A, Prasad G, Mishra P, Vishkarma K, Shamim R. Lessons learned from blunt trauma abdomen: Surgical experience in level I trauma centre. Turk J Surg. 2021;37(3):277–85. DOI: 10.47717/turkjsurg.2021.4886
- 11 Brigode W, Adra A, Capron G, Basu A, Messer T, Starr F, et al. The American Association for the Surgery of Trauma (AAST) liver injury grade does not equally predict interventions in blunt and penetrating trauma. World J Surg. 2022;46(9):2123–31. DOI: 10.1007/s00268-022-06595-w
- 12 Соколова Л.А., Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Бондаренко Б.В. Commotio cordis как причина внезапной сердечной смерти, связанной с травмой грудной клетки. Трансляционная медицина. 2022;9(1):5–11. DOI: 10.18705/2311-449-2022-9-1-5-11
- 13 Котельникова Л.П., Гребенкина С.В., Трушников Д.В. Билирные осложнения после резекции печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8):99–106.
- 14 Sakamoto K, Tamesa T, Yukio T, Tokuhisa Y, Maeda Y, Oka M. Risk factors and managements of bile leakage after hepatectomy. World J Surg. 2016;40(1):182–9. DOI: 10.1007/s00268-015-3156-8
- 15 Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Yamamoto J. Predictive factors for bile leakage after hepatectomy: analysis of 505 consecutive patients. World J Surg. 2011;35(8):1898–903. DOI: 10.1007/s00268-011-1114-7
- 16 Huang Y.K., Hsieh H.C., Tsai F.C., Chang S.H., Lu M.S., Ko P.J. Visceral artery aneurysm: risk factor analysis and therapeutic opinion. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33(3):293–301. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.09.016
- 17 Золотухин К.Н., Поляков И.В., Самородов А.В. Сравнительный анализ мониторинга центральной гемодинамики монитором МПР 6-03 «Тритон» и «picco plus». Тольяттинский медицинский консилиум. 2012;(3–4):19–23.
- 18 Haghghatkhah H, Sanei Taheri M, Kharazi S.M., Zamini M., Rabani Khorasgani S, Jahangiri Zarkani Z. Hepatic artery aneurysms as a rare but important cause of abdominal pain; a case series. Arch Acad Emerg Med. 2019;7(1):e25. PMID: 31432035.
- 19 Горбатов А.В., Латкин О.Е., Прохорихин А.А., Зубарев Д.Д., Чернявский М.А. Современный взгляд на лечение

- онкологических заболеваний эндovasкулярными методами. Трансляционная медицина. 2022;9(4):33–40. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40
- 20 Kudaravalli P., Garg N., Pendela V.S., Gambhir H.S. Hemorrhagic pancreatic pseudocyst: A rare complication. *Am J Emerg Med.* 2021;43:243–4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.020
- 21 Колотухин А.К., Баканов А.Ю., Баутин А.Е., Волков В.В., Мазурок В.А., Мазохина О.В. и др. Влияние сочетания положения Тренделенбурга и карбоксиперитонеума на показатели церебральной тканевой оксиметрии. Трансляционная медицина. 2022;9(2):59–69. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-59-69
- 10 Singh A., Prasad G., Mishra P., Vishkarma K., Shamim R. Lessons learned from blunt trauma abdomen: Surgical experience in level I trauma centre. *Turk J Surg.* 2021;37(3):277–85. DOI: 10.47717/turkjsurg.2021.4886
- 11 Brigode W., Adra A., Capron G., Basu A., Messer T., Starr F., et al. The American Association for the Surgery of Trauma (AAST) liver injury grade does not equally predict interventions in blunt and penetrating trauma. *World J Surg.* 2022;46(9):2123–31. DOI: 10.1007/s00268-022-06595-w
- 12 Sokolova L.A., Gorlova I.A., Omelchenko M.Yu., Bondarenko B.B. Commotio cordis as cause of sudden cardiac death associated with chest trauma. *Translational Medicine.* 2022;9(1):5–11 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-449-2022-9-1-5-11
- 13 Kotelnikova L.P., Grebenkina S.V., Trushnikov D.V. Bile leakage after liver resection. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;8:99–106 (In Russ.).
- 14 Sakamoto K., Tamesa T., Yukio T., Tokuhisa Y., Maeda Y., Oka M. Risk factors and managements of bile leakage after hepatectomy. *World J Surg.* 2016;40(1):182–9. DOI: 10.1007/s00268-015-3156-8
- 15 Yoshioka R., Saiura A., Koga R., Seki M., Kishi Y., Yamamoto J. Predictive factors for bile leakage after hepatectomy: analysis of 505 consecutive patients. *World J Surg.* 2011;35(8):1898–903. DOI: 10.1007/s00268-011-1114-7
- 16 Huang Y.K., Hsieh H.C., Tsai F.C., Chang S.H., Lu M.S., Ko P.J. Visceral artery aneurysm: risk factor analysis and therapeutic opinion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(3):293–301. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.09.016
- 17 Zolotukhin K.N., Polyakov I.V., Samorodov A.V. Comparative analysis of circulatory dynamics monitoring with heartbeat monitor “TRITON” vs. “PICCO PLUS”. *Togliatti Medical Council.* 2012;(3–4):19–23. (In Russ.).
- 18 Haghighatkah H., Sanei Taheri M., Kharazi S.M., Zamini M., Rabani Khorasgani S., Jahangiri Zarkani Z. Hepatic artery aneurysms as a rare but important cause of abdominal pain; a case series. *Arch Acad Emerg Med.* 2019;7(1):e25. PMID: 31432035.
- 19 Gorbatykh A.V., Latkin O.E., Prokhorikhin A.A., Zubarev D.D., Chernyavsky M.A. Modern view on the treatment of oncological diseases by endovascular methods. *Translational Medicine.* 2022;9(4):33–40 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40
- 20 Kudaravalli P., Garg N., Pendela V.S., Gambhir H.S. Hemorrhagic pancreatic pseudocyst: A rare complication. *Am J Emerg Med.* 2021;43:243–4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.020
- 21 Kolotukhin A.K., Bakanov A.Yu., Bautin A.E., Volkov V.V., Mazurok V.A., Mazokhina O.V., et al. Influence of the Trendelenburg position and carboxyperitoneum on cerebral tissue oximetry values. *Translational Medicine.* 2022;9(2):59–69 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-59-69

REFERENCES

- 1 Voynovskiy A.E., Novikov G.A., Semenenko I.A., Kuptsov A.S. Use of innovative technologies in the treatment of patients with severe concomitant injury with liver damage: clinical observation. *Meditsina katastrof = Disaster Medicine.* 2021;4:61–3 (In Russ.). DOI:10.33266/2070-1004-2021-4-61-63.
- 2 Evtikhov A.V., Lyubivyy E.D., Kim V.L. Treatment of severe liver trauma. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;7:89–92 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202007189
- 3 Sigua B.V., Zemlyanov V.P., Dyukov A.K. Closed abdominal injury with liver damage. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015;174(1):9–15 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-9-15
- 4 Shapkin Yu.G., Chalych Yu.V., Stekolnikov N.Yu., Gusev K.A. Perihepatic packing as the first stage of damage control strategy (review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2017;22(4):89–95 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2017489-95
- 5 Suda A.J., Fritsch G. Traumatic pancreas, kidney, liver, spleen, gastric and diaphragma rupture with enterothorax after blunt trauma caused by falling in an adolescent: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023 Apr 8:1–9. DOI: 10.1007/s00402-023-04865-3
- 6 Podoluzhny V.I., Radionov I.A., Pelz V.A., Startsev A.B., Krasnov K.A., Shatalin V.A. Traumatic liver injury. *Polytrauma.* 2023;1:34–8 (In Russ.).
- 7 Chalych Yu.V., Katalnikov A.E. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2011;1(2):20–2 (In Russ.).
- 8 Coccolini F., Coimbra R., Ordonez C., Kluger Y., Vega F., Moore E.E., et al. Liver trauma: WSES 2020 guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):24. DOI: 10.1186/s13017-020-00302-7
- 9 Monchal T., Hornez E., Prunet B., Beaume S., Marsaa H., Bourgouin S., et al. Hospital care in severe trauma: Initial strategies and life-saving surgical procedures. *J Visc Surg.* 2016;153(4 Suppl):3–12. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2016.04.014

Случай лечения солидно-псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы

Рахимова Фарида Сулеймановна — кафедра госпитальной хирургии, *orcid.org/0000-0003-3531-8556*

Мамашев Нурлан Джурбаевич — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной хирургии, *orcid.org/0000-0003-0175-8385*

Шимкина Ольга Андреевна — отделение морфологических методов исследования, *orcid.org/0009-0009-2185-237X*

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

Ф.С. Рахимова^{1*}, Н.Д. Мамашев¹, О.А. Шимкина², Б.Х. Беззов¹

¹ Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина, Кыргызстан, Бишкек

² Национальный центр онкологии и гематологии, Кыргызстан, Бишкек

* **Контакты:** Рахимова Фарида Сулеймановна, e-mail: farida-0209@mail.ru

Аннотация

Ведение. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы составляет менее 3% всех опухолей поджелудочной железы. Чаще встречается у молодых женщин в возрасте от 20 до 30 лет. Прогноз данной патологии благоприятный. Полное удаление опухоли приводит к излечению более чем у 85% пациентов. **Материалы и методы.** В публикации представлен клинический случай, иллюстрирующий результат хирургического лечения пациентки со злокачественной опухолью поджелудочной железы. Больная М., 1998 г.р., находилась на стационарном лечении в клинике им. И. К. Ахунбаева Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики с 12.01.2015 по 26.01.2015 г. с клиническим диагнозом: образование головки поджелудочной железы, которая была найдена интраоперационно. В связи с этим принято решение о расширении объема операции. При патогистологическом исследовании у больной обнаружена солидно-псевдопапиллярная опухоль. **Результаты и обсуждения.** Данная опухоль является чрезвычайно редкой и, как правило, выявляется случайно во время профилактических осмотров либо когда опухоль становится больших размеров. В динамике наблюдения за 7 лет у данной пациентки на фоне проведенного лечения признаков прогрессирования и рецидивирования данной патологии не обнаружено. **Заключение.** Солидно-псевдопапиллярная опухоль является редким высокодифференцированным злокачественным новообразованием, развивающимся чаще всего у молодых девушек, характеризующимся относительно благоприятным клиническим течением, что и демонстрирует данный клинический случай.

Ключевые слова: новообразования поджелудочной железы, опухоль Франца, солидно-псевдопапиллярная опухоль, иммуногистохимия, биомаркеры новообразований, гастропанкреатодуоденальная резекция

Для цитирования: Рахимова Ф.С., Мамашев Н.Д., Шимкина О.А., Беззов Б.Х. Случай лечения солидно-псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):178–185. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-178-185>

Case of Treatment of Solid Pseudopapillary Pancreatic Tumor

Farida S. Rakhimova^{1,*}, Nurlan D. Mamashev¹, Olga A. Shymkina², Bakhadyr Kh. Bebezov¹

¹ B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

² National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyzstan

* **Correspondence to:** Farida S. Rakhimova, e-mail: farida-0209@mail.ru

Farida S. Rakhimova — Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0003-3531-8556

Nurlan D. Mamashev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0003-0175-8385

Olga A. Shymkina — Unit of Morphological Research Methods, orcid.org/0009-0009-2185-237X

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

Abstract

Introduction. A solid pseudopapillary pancreatic tumor accounts for less than 3% of all pancreatic tumors. It is more common in young women aged 20 to 30. The prognosis for this pathology is favorable. Complete removal of the tumor leads to full recovery in more than 85% of patients. **Materials and methods.** The paper presents a clinical case which demonstrates the surgical outcome of a patient with a malignant pancreatic tumor. Patient M., female, born in 1998, underwent inpatient treatment at the I.K. Akhunbaev Clinic of National Hospital, Kyrgyzstan, from January 12, 2015 to January 26, 2015 with a clinical diagnosis — pancreatic head mass, which was found intraoperatively. Due to this, the decision was made to expand the scope of the surgery. Histopathological examination revealed a solid pseudopapillary tumor. **Results and discussion.** This tumor is extremely rare and is usually detected accidentally during preventive examinations, or when the tumor becomes large. Against the background of treatment, the dynamics of observation for 7 years revealed no signs of progression and relapse of this pathology. **Conclusion.** Solid pseudopapillary tumor is a rare, highly differentiated malignancy, which develops most often in young women. It is characterized by a relatively favorable clinical course, which is demonstrated by this case report.

Keywords: pancreatic neoplasms, Frantz's tumor, solid pseudopapillary tumor, immunohistochemistry, neoplasm biomarkers, gastropancreaticoduodenal resection

For citation: Rakhimova F.S., Mamashev N.D., Shymkina O.A., Bebezov B.Kh. Case of treatment of solid pseudopapillary pancreatic tumor. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):178–185. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-178-185>

ВВЕДЕНИЕ

Солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО) поджелудочной железы — очень редкое патологическое состояние, которое составляет менее 3 % всех экзокринных опухолей поджелудочной железы [1, 2]. Более 90 % встречаются у молодых женщин от 20 до 30 лет [3–5]. За последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости данной патологией, но, вероятно, это связано с улучшением методов визуализации и морфологической диагностики [6].

Впервые данная опухоль была описана Franz в 1959 г. как папиллярная опухоль поджелудочной железы [7]. Исторически к СППО применяли такие термины, как «папиллярное эпителиальное новообразование», «солидная и кистозная опухоль», «солидное и папиллярное эпителиальное новообразование», «папиллярное и кистозное новообразование» и «опухоль Франца» [8]. В 1996 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально назвала ее СППО и реклассифицировала как разновидность пограничной злокачественной опухоли с неясным биологическим поведением. В 2010 г. ВОЗ классифицировала СППО как эпителиальное злокачественное новообразование низкой степени злокачественности [9].

Обычно данная опухоль протекает доброкачественно, и полное удаление опухоли приводит к излечению более чем у 85 % пациентов. Однако в некоторых случаях могут возникать рецидивы, и у небольшого процента (менее 15 %) пациентов могут развиваться метастазы. Чаще всего они возникают в брюшине и печени [10], но имеются данные литературы, что метастазы поражают также лимфатические узлы, селезенку, сообщаются случаи карциноматоза [11]. Общая десятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет более 90 % [12].

Точный патогенез этой опухоли остается неясным, одни авторы утверждают, что она может возникать из центрoацинарных клеток, расположенных между ацинусами поджелудочной железы и протоками, другие говорят, что она имеет эндокринное происхождение [13–15]. Однако отмечается особенность в зависимости от этнического происхождения: у женщин европеоидной расы опухоль практически не встречается; а наибольшая заболеваемость отмечена в Японии, описаны также случаи возникновения опухоли у африканцев, кавказцев и арабов.

Хотя чаще всего у СППО нет специфических симптомов и опухоль обнаруживается при скрининговом исследовании, наиболее распространенным из них является боль в животе [16–19]. Кроме того, примерно 1 % СППО расположены в головке поджелудочной железы, и у этих пациентов часто наблюдается механическая желтуха, связанная с обтурацией области фатерова соска. Предоперационный диагноз СППО в основном зависит от визуализирующего обследования [20–22]. Приблизительно у 80 % пациентов на КТ или МРТ обнаруживаются типичные признаки солидных и кистозных или солидных опухолей с неравномерной плотностью внутри капсулы. Кроме того, было обнаружено, что большинство опухолей имеют круглую форму, а дольчатые опухоли встречаются редко [23, 24].

СППО имеет большой объем опухоли, полную капсулу и четкие границы с окружающими тканями [25]. Она состоит из солидных, псевдопапиллярных и кистозных областей. Клетки солидной области сходны по размеру и форме и располагаются группами вокруг кровеносных сосудов. Псевдопапиллярная зона включает псевдопапиллярные структуры вокруг центральных мелких сосудов опухолевых клеток. Кровоизлияния и некроз обычны в кистозных областях. Окрашивание гематоксилином и эозином обычно показывает эозинофильную цитоплазму опухолевых клеток и круглое и центрированное ядро с редкими ядерными митозами и атипиями.

В настоящее время не существует специфических иммуногистохимических биомаркеров для СППО, и β -катенин, виментин, Syn, CD10 и PR обычно комбинируются для повышения частоты диагностики [26]. LEF1 играет ключевую роль в активации транскрипции сигнального пути Wnt/CTNNB1, а мутация третьего экзона в CTNNB1 связана с возникновением СППО, что позволяет предположить, что белок LEF1 может играть важную роль в диагностике СППО [27]. Недавнее исследование показало, что белок CD99 дает уникальные парануклеарные пятна в СППО и может использоваться в качестве диагностического биомаркера [28].

Факторы риска злокачественного поведения и плохого прогноза SPN до настоящего времени полностью не выяснены, и результаты заметно различаются между исследованиями. В некоторых сообщениях предполагается, что микроскопические патологические характеристики, такие как плеоморфизм клеток, выраженный некроз, периневральная инвазия в окружающие ткани и множественные митотические фигуры, могут предсказывать злокачественный потенциал СППО [27, 28]. Однако в одном исследовании De Robertis и соавторы показали отсутствие значимой корреляции между злокачественным потенциалом СППО и размером опухоли [28].

Методом выбора лечения СППО является радикальная резекция образования. Объем операции зависит от локализации образования, а именно: при локализации в головке поджелудочной железы — гастропанкреатодуоденальная резекция, при локализации в области тела или хвоста поджелудочной железы — дистальная резекция со спленэктомией, также возможны энуклеация или иссечение опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике им. И. К. Ахунбаева Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики в период с 2015 по 2022 г. под наблюдением находились трое больных, которым по результатам патогистологического исследования был выставлен диагноз СППО.

Мы представляем случай наблюдения молодой девушки с диагнозом СППО поджелудочной железы.

Больная, М. 1998 г.р. находилась на стационарном лечении в клинике им. И. К. Ахунбаева Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики с 12.01.2015 по 26.01.2015 г.

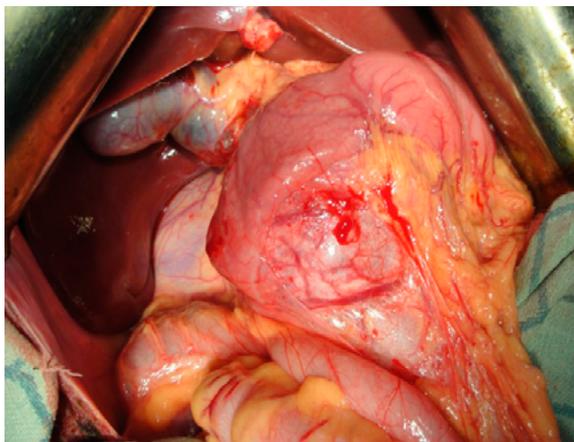


Рисунок 1. В панкреатодуоденальной зоне обнаружено образование
Figure 1. Mass found in pancreaticoduodenal area

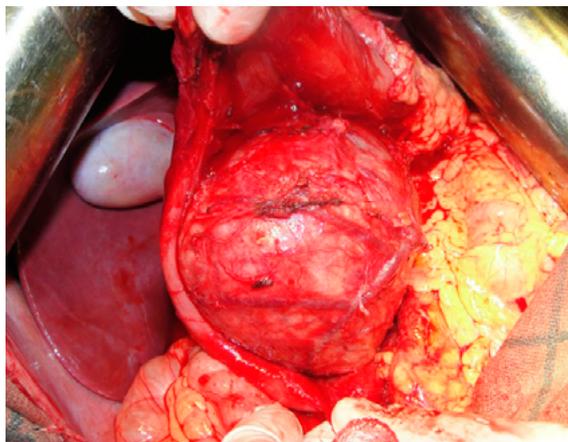


Рисунок 2. При разъединении спаек тупым и острым путем найдено образование, исходящее из головки поджелудочной железы
Figure 2. Pancreatic head mass revealed by blunt and sharp dissections of adhesions

При поступлении предъявляла жалобы на умеренные постоянные боли в области правого подреберья, правой поясничной области, усиливающиеся после приема пищи.

Из анамнеза: со слов больной жалобы появились за 10 дней до поступления, в связи с чем в амбулаторном порядке прошла обследование, на котором обнаружено образование правого надпочечника.

УЗИ органов брюшной полости от 05.01.2015 г.: в забрюшинном пространстве справа в проекции верхнего полюса правой почки определяется объемное образование смешанной экоструктуры размером 80×82 мм. Заключение: опухоль правого надпочечника.

МРТ органов брюшной полости (06.01.2015 г.): вдоль внутреннего контура печени определяется инкапсулированное гетерогенное объемное образование солидно-кистозного строения, с четкими контурами, округлой формы, размером до 77×73 мм в поперечнике. Описание деформирует желчный пузырь, прилежащие отделы кишечника и головку поджелудочной железы, местами без четкой дифференциации между ними. Сосудистые образования ворот печени также деформированы, прослеживаются в вышележащих отделах. Поджелудочная железа S-образной формы, с четкими дольчатыми контурами. Головка не прослеживается. Размеры тела и хоста в пределах нормы без патологических образований. Заключение: данные, вероятнее всего, соответствуют неоплазме, исходящей из правого надпочечника.

На основании данных предоперационного обследования выставлен диагноз: образование правого надпочечника. Планируется оперативное вмешательство: адреналэктомия справа.

13.01.2015 г. произведена операция: гастропанкреатодуоденальная резекция. Доступ — лапаротомия по Бруншвику. При ревизии в брюшной полости отмечается спаечный процесс. Печень обычных размеров, не изменена. Правая почка и правый надпочечник не изменены, обычных размеров, без патологических очагов. При дальнейшей ревизии в области

головки поджелудочной железы по медиальной стенке двенадцатиперстной кишки имеется плотное образование размером 100×90 мм (рис. 1). Опухоль подвижная, прорастает в медиальную стенку 12-перстной кишки. Далее после мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру обнаружено, что опухоль исходит из головки поджелудочной железы и крючковидного отростка (рис. 2). В связи с чем интраоперационно решено расширить объем операции.

Макропрепарат: Опухоль шаровидной формы диаметром 100×90 мм (рис. 3), капсула плотная, на разрезе — темно-красного цвета из-за диффузного кровоизлияния, также имеются распад опухоли. Фатеров сосочек, желудок, холедох без особенностей.

Патогистологическое исследование от 19.01.2015 г.: обнаружена гетерогенная опухоль, состоящая из смеси солидных и псевдопапиллярных полей, с кровоизлиянием и распадом опухоли (рис. 5 и 6). Солидные поля представлены мономорфными клетками, разделенными мелкими сосудами капиллярного типа. Псевдопапиллярные участки, образованные опухолевыми клетками, розеткообразно распределяются. Опухолевые клетки в одном из участков прорастают в капсулу и сосуды окружающей клетчатки. Желудок, двенадцатиперстная кишка — опухолевого роста нет.

Для уточнения гистологического типа образования произведен иммуногистохимический анализ от 27.01.2015 г., микроскопическое исследование. Проведено иммуногистохимическое исследование опухоли головки pancreas с использованием антител к виментину, PR, CD 10, B-catenin, NSE. Symapt., Chromagr.A, CK7, CK18, CD99, CD56. Результаты: опухолевые клетки позитивны по экспрессии синаптофизина, виментина, нейронспецифической энтолазы, B-catenin (ядерная реакция), PR, CK18, CD10. Заключение: результаты иммуногистохимического исследования опухоли соответствуют солидно-псевдопапиллярной опухоли.

На 14-е сутки пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. При контрольном

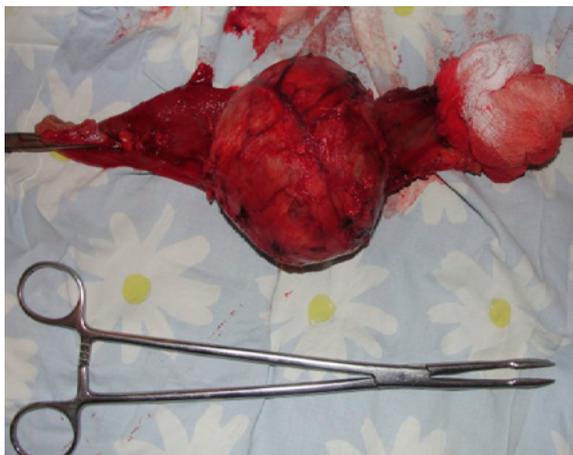


Рисунок 3. Макропрепарат
Figure 3. Gross specimen



Рисунок 4. Интраоперационное формирование панкреатикогастро- и холедохоеюноанастомоза
Figure 4. Intraoperative formation of pancreaticogastro- and choledochojejunostomosis

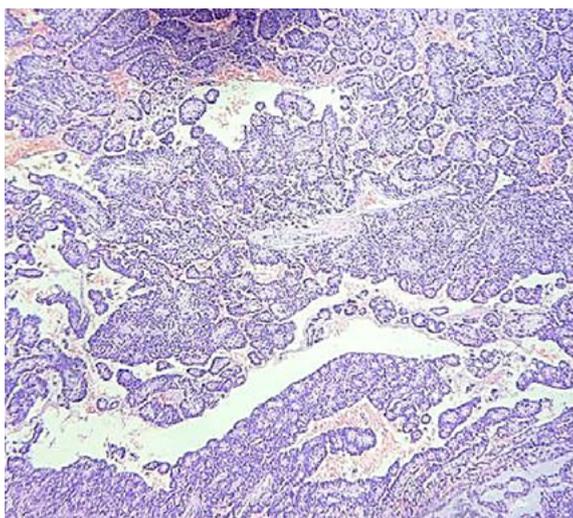


Рисунок 5. Фото микропрепарата, окраска гематоксилин-эозин, $\times 2$
Figure 5. Microslide. Hematoxylin-eosin staining, $\times 2$

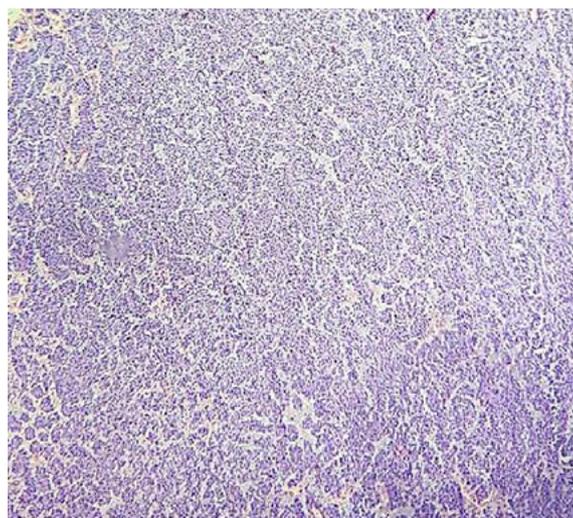


Рисунок 6. Фото микропрепарата, окраска гематоксилин-эозин, $\times 2$
Figure 6. Microslide. Hematoxylin-eosin staining, $\times 2$

обследовании через 7 лет (декабрь 2022 г.): жалоб не предъявляет, по данным УЗИ, МРТ органов брюшной полости — признаков рецидива и прогрессирования процесса нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Солидно-псевдопапиллярная опухоль — редкое новообразование, составляющее всего 1–3% всех опухолей поджелудочной железы, и большинство из них имеют низкий злокачественный потенциал. Характеристики СППО аналогичны характеристикам других новообразований поджелудочной железы; таким образом, патологическая диагностика может быть затруднена. Кроме того, в настоящее время нет диагностических биомаркеров, специфичных для СППО.

СППО могут возникать в любом возрасте, но в основном наблюдаются у молодых женщин в возрасте 20–30 лет.

Хотя у СППО нет специфических симптомов, наиболее распространенным из них является боль в животе. В настоящее время не существует специфических иммуногистохимических биомаркеров для SPN, и β -катенин, виментин, Syn, CD10 и PR обычно комбинируются для повышения частоты диагностики. Факторы риска злокачественного поведения и плохого прогноза СППО до настоящего времени полностью не выяснены, и результаты заметно различаются между исследованиями. В некоторых сообщениях предполагается, что микроскопические патологические характеристики, такие как плеоморфизм клеток, выраженный некроз, периневральная инвазия в окружающие ткани и множественные митозы, могут предсказывать злокачественный потенциал СППО. Имеются также сообщения о том, что мужской пол, неравномерная капсула образования, молодой возраст, наличие по краю резекции опухолевых клеток

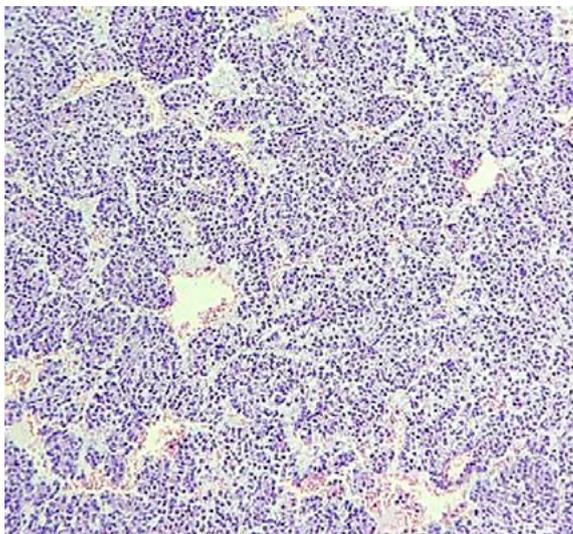


Рисунок 7. Микропрепарат. Сплошные поля в виде монорморфных клеток. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 10$

Figure 7. Microslide. Solid areas as monomorphic cells. Hematoxylin-eosin staining, $\times 10$

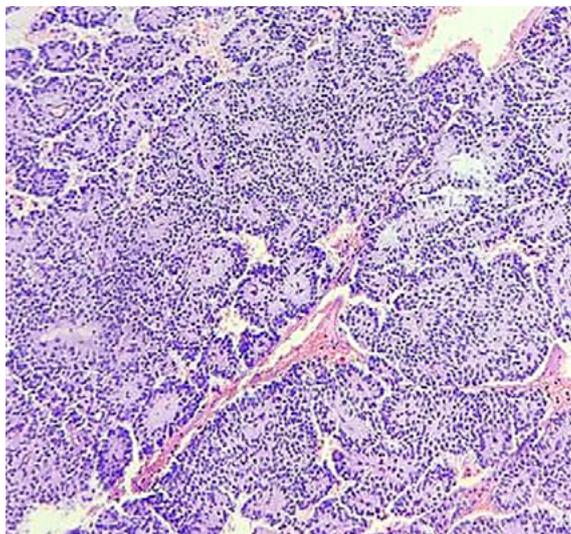


Рисунок 8. Микропрепарат. Среди сплошных полей имеются сосуды капиллярного типа. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 10$

Figure 8. Microslide. Capillary-type vessels in solid areas. Hematoxylin-eosin staining, $\times 10$

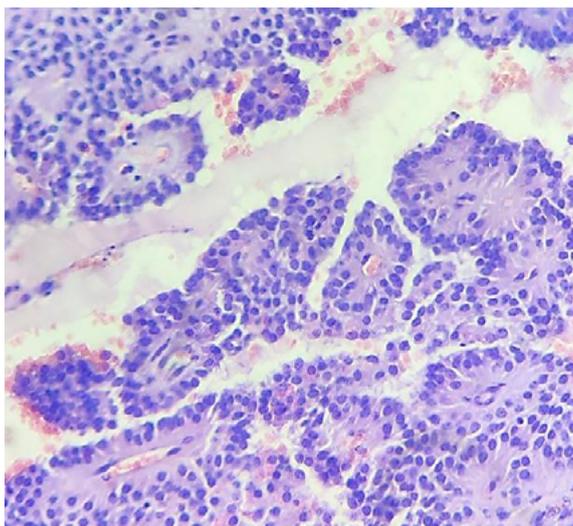


Рисунок 9. Микропрепарат. Ядра однородные с тонким хроматином. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 40$

Figure 9. Microslide. Homogeneous nuclei with fine chromatin. Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

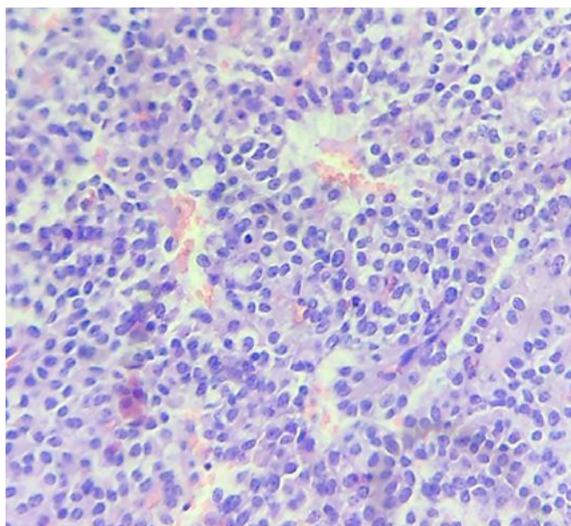


Рисунок 10. Микропрепарат. Незаметные ядрышки, митозы редки. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 40$

Figure 10. Microslide. Inconspicuous nuclei, rare mitoses. Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

и большие размеры опухоли могут быть связаны с рецидивом СППО. В целом СППО имеют хороший прогноз после операции с частотой рецидивов всего 10–15% и летальностью всего 2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СППО, как правило, возникают у молодых женщин. У данной патологии отсутствуют специфические клинические проявления и имеется низкий злокачественный потенциал. Большой размер опухоли, высокий индекс пролиферации и метастазирование в лимфатические узлы могут быть факторами риска агрессивного поведения и плохого прогноза СППО.

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

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

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 Чхиквадзе В.Д., Зеленина И.А., Ахаладзе Г.Г. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы: проблемы диагностики и лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(1):106–15. DOI: 10.16931/1995-5464.20151106-115
- 2 Massaras D., Masourou Z., Papazian M., Psarras G., Polydorou A. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in a 25-year-old female: a rare entity of pancreatic tumors. *Cureus*. 2021;13(4):e14747. DOI: 10.7759/cureus.14747
- 3 Кошель А.П., Клоков С.С., Попов К.М., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Степанов И.В. и др. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы у молодой женщины: клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(3):102–9. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-102-109
- 4 Рахимова Ф.С., Бебезов Х.С., Бебезов Б.Х. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Литературный обзор. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2021;3:158–69. DOI: 10.51350/zdravkg20219321158
- 5 Gao H., Gao Y., Yin L., Wang G., Wei J., Jiang K., et al. Risk factors of the recurrences of pancreatic solid pseudopapillary tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(11):1905–14. DOI: 10.7150/jca.24491
- 6 Antoniou E.A., Damaskos C., Garmpis N., Salakos C., Margonis G.A., Kontzoglou K., et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a single-center experience and review of the literature. *In Vivo*. 2017;31(4):501–10. DOI: 10.21873/invivo.11089
- 7 Guo N., Zhou Q.B., Chen R.F., Zou S.Q., Li Z.H., Lin Q., et al. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of 24 cases. *Can J Surg*. 2011;54(6):368–74. DOI: 10.1503/cjs.011810
- 8 Wang P., Wei J., Wu J., Xu W., Chen Q., Gao W., et al. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas: A single institution experience with 97 cases. *Pancreatol*. 2018;18(4):415–9. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.012
- 9 Kang C.M., Choi S.H., Kim S.C., Lee W.J., Choi D.W., Kim S.W., et al. Predicting recurrence of pancreatic solid pseudopapillary tumors after surgical resection: a multicenter analysis in Korea. *Ann Surg*. 2014;260(2):348–55. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000583
- 10 Lin D.L., Li H., Jiang T.J., Wu J., Zhao H., Hu S.S., et al. Extrapancratic solid pseudopapillary neoplasm: report of a unique case of primary posterior mediastinum origin and review of the literature. *Transl Cancer Res*. 2020;9(4):3024–9. DOI: 10.21037/tcr.2020.02.58
- 11 Jutric Z., Rozenfeld Y., Grendar J., Hammill C.W., Cassera M.A., Newell P.H., et al. Analysis of 340 patients with solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a closer look at patients with metastatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):2015–22. DOI: 10.1245/s10434-017-5772-z
- 12 Lanke G., Ali F.S., Lee J.H. Clinical update on the management of pseudopapillary tumor of pancreas. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(9):145–55. DOI: 10.4253/wjge.v10.i9.145
- 13 Din N.U., Rahim S., Abdul-Ghafar J., Ahmed A., Ahmad Z. Clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas in patients under 20 years of age along with detailed review of literature. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):139. DOI: 10.1186/s13000-020-01058-z
- 14 Miao L., Lei R., Guo M., Yang H. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of clinicopathological and immunohistochemical features in 10 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(10):5072–8.
- 15 Hao E.L.U., Hwang H.K., Yoon D.S., Lee W.J., Kang C.M. Aggressiveness of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13147. DOI: 10.1097/MD.00000000000013147
- 16 Tjaden C., Hassenpflug M., Hinz U., Klaiber U., Klaus M., Büchler M.W., et al. Outcome and prognosis after pancreatectomy in patients with solid pseudopapillary neoplasms. *Pancreatol*. 2019;19(5):699–709. DOI: 10.1016/j.pan.2019.06.008
- 17 Chen H., Huang Y., Yang N., Yan W., Yang R., Zhang S., et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a 63-case analysis of clinicopathologic and immunohistochemical features and risk factors of malignancy. *Cancer Manag Res*. 2021;13:3335–43. DOI: 10.2147/CMAR.S304981
- 18 Bochi O.V., Bota M., Mihut E., Buiga R., Hazbei D.S., Irimie A. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical-pathological features and management of 13 cases. *Clujul Med*. 2017;90(2):171–8. DOI: 10.15386/cjmed-672
- 19 Anil G., Zhang J., Al Hamar N.E., Nga M.E. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: CT imaging features and radiologic-pathologic correlation. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23(2):94–9. DOI: 10.5152/dir.2016.16104
- 20 Kim J.H., Lee J.M. Clinicopathologic review of 31 cases of solid pseudopapillary pancreatic tumors: can we use the scoring system of microscopic features for suggesting clinically malignant potential? *Am Surg*. 2016;82(4):308–13. PMID: 27097622.
- 21 Ardengh J.C., Lopes C.V., Venco F.E., Machado M.A. Diagnosis of pancreatic solid pseudopapillary neoplasms using cell-blocks and immunohistochemical evaluation of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy specimens. *Cytopathology*. 2021;32(1):50–6. DOI: 10.1111/cyt.12905
- 22 Lin Y.J., Burkhart R., Lu T.P., Wolfgang C., Wright M., Zheng L., et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas across races demonstrate disparities with comparably good prognosis. *World J Surg*. 2022;46(12):3072–80. DOI: 10.1007/s00268-022-06717-4
- 23 Hu S., Zhang H., Wang X., Sun Z., Ge Y., Yan G., et al. Asymptomatic versus symptomatic solid pseudopapillary tumors of the pancreas: clinical and MDCT manifestations. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):13. DOI: 10.1186/s40644-019-0198-4
- 24 Irtan S., Galmiche-Rolland L., Elie C., Orbach D., Sauvanet A., Elias D., et al. Recurrence of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: results of a nationwide study of risk factors and treatment modalities. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1515–21. DOI: 10.1002/pbc.25986
- 25 Lee H.S., Kim H.K., Shin B.K., Choi J.H., Choi Y.J., Kim H.Y. A rare case of recurrent metastatic solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(1):87–91. DOI: 10.4132/jptm.2016.06.16
- 26 Song H., Dong M., Zhou J., Sheng W., Zhong B., Gao W. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: clinicopathologic feature, risk factors of malignancy, and survival analysis of 53 cases from a single center. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5465261. DOI: 10.1155/2017/5465261
- 27 Liu Q., Dai M., Guo J., Wu H., Wang W., Chen G., et al. Long-term survival, quality of life, and molecular features of the patients with solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a retrospective study of 454 cases. *Ann Surg*. 2023 Apr 10. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005842
- 28 De Robertis R., Marchegiani G., Catania M., Ambrosetti M.C., Capelli P., Salvia R., et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinicopathologic and radiologic features according to size. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(5):1073–80. DOI: 10.2214/AJR.18.20715

REFERENCES

- 1 Chkhikvadze V.D., Zelenina I.A., Akhalaдзе G.G. Solid pseudopapillary pancreatic tumor, problems of diagnostics and treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2015;20(1):106–15 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.20151106-115
- 2 Massaras D., Masourou Z., Papazian M., Psarras G., Polydorou A. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in a 25-year-old female: a rare entity of pancreatic tumors. *Cureus*. 2021;13(4):e14747. DOI: 10.7759/cureus.14747
- 3 Koshel A.P., Klokov S.S., Popov K.M., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Stepanov I.V., et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas in a young woman: a clinical case. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(3):102–9 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-102-109
- 4 Rakhimova F.S., Bebezov K.S., Bebezov B.K. Neuroendocrine tumors of the pancreas. Literature review. *Health care of Kyrgyzstan*. 2021;3:158–69. DOI: 10.51350/zdravkg20219321158
- 5 Gao H., Gao Y., Yin L., Wang G., Wei J., Jiang K., et al. Risk factors of the recurrences of pancreatic solid pseudopapillary tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(11):1905–14. DOI: 10.7150/jca.24491
- 6 Antoniou E.A., Damaskos C., Garmpis N., Salakos C., Margonis G.A., Kontzoglou K., et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a single-center experience and review of the literature. *In Vivo*. 2017;31(4):501–10. DOI: 10.21873/invivo.11089
- 7 Guo N., Zhou Q.B., Chen R.F., Zou S.Q., Li Z.H., Lin Q., et al. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of 24 cases. *Can J Surg*. 2011;54(6):368–74. DOI: 10.1503/cjs.011810
- 8 Wang P., Wei J., Wu J., Xu W., Chen Q., Gao W., et al. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas: A single institution experience with 97 cases. *Pancreatol*. 2018;18(4):415–9. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.012
- 9 Kang C.M., Choi S.H., Kim S.C., Lee W.J., Choi D.W., Kim S.W., et al. Predicting recurrence of pancreatic solid pseudopapillary tumors

- after surgical resection: a multicenter analysis in Korea. *Ann Surg.* 2014;260(2):348–55. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000583
- 10 Lin D.L., Li H., Jiang T.J., Wu J., Zhao H., Hu S.S., et al. Extrapancreatic solid pseudopapillary neoplasm: report of a unique case of primary posterior mediastinum origin and review of the literature. *Transl Cancer Res.* 2020;9(4):3024–9. DOI: 10.21037/tcr.2020.02.58
 - 11 Jutric Z., Rozenfeld Y., Grendar J., Hammill C.W., Cassera M.A., Newell P.H., et al. Analysis of 340 patients with solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a closer look at patients with metastatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):2015–22. DOI: 10.1245/s10434-017-5772-z
 - 12 Lanke G., Ali F.S., Lee J.H. Clinical update on the management of pseudopapillary tumor of pancreas. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(9):145–55. DOI: 10.4253/wjge.v10.i9.145
 - 13 Din N.U., Rahim S., Abdul-Ghafar J., Ahmed A., Ahmad Z. Clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas in patients under 20 years of age along with detailed review of literature. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):139. DOI: 10.1186/s13000-020-01058-z
 - 14 Miao L., Lei R., Guo M., Yang H. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of clinicopathological and immunohistochemical features in 10 cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(10):5072–8.
 - 15 Hao E.I.U., Hwang H.K., Yoon D.S., Lee W.J., Kang C.M. Aggressiveness of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13147. DOI: 10.1097/MD.00000000000013147
 - 16 Tjaden C., Hassenpflug M., Hinz U., Klaiber U., Klaus M., Büchler M.W., et al. Outcome and prognosis after pancreatectomy in patients with solid pseudopapillary neoplasms. *Pancreatology.* 2019;19(5):699–709. DOI: 10.1016/j.pan.2019.06.008
 - 17 Chen H., Huang Y., Yang N., Yan W., Yang R., Zhang S., et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a 63-case analysis of clinicopathologic and immunohistochemical features and risk factors of malignancy. *Cancer Manag Res.* 2021;13:3335–43. DOI: 10.2147/CMAR.S304981
 - 18 Bochis O.V., Bota M., Mihut E., Buiga R., Hazbei D.S., Irimie A. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical-pathological features and management of 13 cases. *Clujul Med.* 2017;90(2):171–8. DOI: 10.15386/cjmed-672
 - 19 Anil G., Zhang J., Al Hamar N.E., Nga M.E. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: CT imaging features and radiologic-pathologic correlation. *Diagn Interv Radiol.* 2017;23(2):94–9. DOI: 10.5152/dir.2016.16104
 - 20 Kim J.H., Lee J.M. Clinicopathologic review of 31 cases of solid pseudopapillary pancreatic tumors: can we use the scoring system of microscopic features for suggesting clinically malignant potential? *Am Surg.* 2016;82(4):308–13. PMID: 27097622.
 - 21 Ardengh J.C., Lopes C.V., Venco F.E., Machado M.A. Diagnosis of pancreatic solid pseudopapillary neoplasms using cell-blocks and immunohistochemical evaluation of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy specimens. *Cytopathology.* 2021;32(1):50–6. DOI: 10.1111/cyt.12905
 - 22 Lin Y.J., Burkhart R., Lu T.P., Wolfgang C., Wright M., Zheng L., et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas across races demonstrate disparities with comparably good prognosis. *World J Surg.* 2022;46(12):3072–80. DOI: 10.1007/s00268-022-06717-4
 - 23 Hu S., Zhang H., Wang X., Sun Z., Ge Y., Yan G., et al. Asymptomatic versus symptomatic solid pseudopapillary tumors of the pancreas: clinical and MDCT manifestations. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):13. DOI: 10.1186/s40644-019-0198-4
 - 24 Irtan S., Galmiche-Rolland L., Elie C., Orbach D., Sauvanet A., Elias D., et al. Recurrence of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: results of a nationwide study of risk factors and treatment modalities. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(9):1515–21. DOI: 10.1002/pbc.25986
 - 25 Lee H.S., Kim H.K., Shin B.K., Choi J.H., Choi Y.J., Kim H.Y. A rare case of recurrent metastatic solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(1):87–91. DOI: 10.4132/jptm.2016.06.16
 - 26 Song H., Dong M., Zhou J., Sheng W., Zhong B., Gao W. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: clinicopathologic feature, risk factors of malignancy, and survival analysis of 53 cases from a single center. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5465261. DOI: 10.1155/2017/5465261
 - 27 Liu Q., Dai M., Guo J., Wu H., Wang W., Chen G., et al. Long-term survival, quality of life, and molecular features of the patients with solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a retrospective study of 454 cases. *Ann Surg.* 2023 Apr 10. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005842
 - 28 De Robertis R., Marchegiani G., Catania M., Ambrosetti M.C., Capelli P., Salvia R., et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinicopathologic and radiologic features according to size. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(5):1073–80. DOI: 10.2214/AJR.18.20715

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >