

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 13, № 3, 2023

Vol. 13, No. 3, 2023

16+

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

КРЕАТИВНАЯ Хирургия и Онкология

Том 13, № 3, 2023

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Плечев Владимир Вячеславович,

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

Ответственный секретарь

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

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
В.А. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
В.Ш. Ишметов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
Казуо Умезава (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 К.А. Назмиева

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. 3, 2023

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

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

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

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

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

Vladimir V. Plechev,

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

Executive Editor

Oleg N. Lipatov,

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

Editorial Board

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

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

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

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

Kazuo Umezawa — Professor (Nagakute, Japan)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Ksenia A. Nazmieva

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Авзалетдинов А.М., Павлов В.Н., Вильданов Т.Д., Гимазова А.И., Здорик Н.А., Мусакаева К.Р.
Первая робот-ассистированная пластика по Льюису с ручным внутрисплевральным анастомозом при рубцовом стенозе пищевода..... 191
- Ахмадеева Л.Р., Плечев В.В., Ижбульдина К.Р., Гизатуллин Р.Р., Исрофилов М.О.
Острые церебральные сосудистые события после каротидной эндартерэктомии..... 198
- Вильданов Т.Р., Плечев В.В., Загидулина М.С., Чудновец Л.Г., Колчина Э.М., Карамова И.М., Плечева Д.В., Чудновец Г.Л.
Предикторы неблагоприятных клинических исходов эндоваскулярной тромбэктомии в острейшем периоде ишемического инсульта..... 203
- Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Амиров Р.А., Ганцев Ш.Х.
Противоопухолевая активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели диссеминированного рака яичников..... 210
- Тимербулатов М.В., Иткулов А.Ф., Байков Д.Э., Ибатуллин А.А., Хафизов М.М.
Роль перфузионной компьютерной томографии в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений..... 215

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И.
Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы 221
- Шерифова А.И., Парсаданян А.М.
Обзор предикторов развития рака печени 229
- Пельц В.А., Тропин В.Е., Павленко В.В., Краснов А.О.
Этапное хирургическое лечение больных опухолевым поражением печени и оптимальный способ формирования викарной гипертрофии ремнанта. Обзор литературы 238

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Гилемханов А.Р., Плечев В.В., Бакиров А.А., Сафин Р.Ф., Абдрахманов Р.Э., Благодаров С.И., Ибрагимов Т.Р., Гилемханова И.М.
Хирургическое лечение тромбоза бранши эндопротеза брюшной аорты 244
- Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Сафонов А.С., Петров Ю.В., Погорелова М.П., Шагабутдинов Т.А.
Клинические случаи успешного эндоскопического стентирования бронхов 249
- Замилов М.М., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Замилова Г.И., Нгуен А.Х.
Особенности течения радиоиндуцированного рака молочной железы. Клиническое наблюдение 254
- Карпов Д.А., Шакуров Э.Ф., Фархутдинов Т.А., Кульманова Л.А., Антонов А.В., Стрепетков Е.В.
Отсроченное оперативное лечение травмы шейного отдела позвоночника у подростка 260

ORIGINAL ARTICLES

- Avzaletdinov A.M., Pavlov V.N., Vildanov T.D., Gimazova A.I., Zdorik N.A., Musakaeva K.R.**
191..... First robot-assisted Ivor Lewis operation with manual intrapleural anastomosis for corrosive esophageal stricture
- Akhmadeeva L.R., Plechev V.V., Izhbuldina K.R., Gizatullin R.R., Isrofilov M.O.**
198..... Acute cerebral vascular events after carotid endarterectomy
- Vildanov T.R., Plechev V.V., Zagidulina M.S., Chudnovets L.G., Kolchina E.M., Karamova I.M., Plecheva D.V., Chudnovets G.L.**
203..... Predictors of adverse clinical outcomes after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke
- Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Amirov R.A., Gantsev Sh.Kh.**
210..... Antitumor activity of dehydroxymethylepoxychinomycin (DHMEQ) and cisplatin combination in a model of disseminated ovarian cancer
- Timerbulatov M.V., Itkulov A.F., Baikov D.E., Ibatullin A.A., Khafizov M.M.**
215..... Perfusion computed tomography in the diagnosis of colonic diverticular disease and its complications

REVIEWS

- Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I.**
221..... Predictors of multiple primary malignancies: literature review
- Sherifova A.I., Parsadanyan A.M.**
229..... Predictors of liver cancer: a review
- Pelts V.A., Tropin V.E., Pavlenko V.V., Krasnov A.O.**
238..... Staged surgical treatment for patients with liver tumors and optimal method of vicarious hypertrophy of the liver remnant: literature review

CLINICAL CASES

- Gilemkhanov A.R., Plechev V.V., Bakirov A.A., Safin R.F., Abdrakhmanov R.E., Blagodarov S.I., Ibragimov T.R., Gilemkhanova I.M.**
244..... Surgical treatment for branched endograft thrombosis of the abdominal aorta
- Panteleev V.S., Nartaylakov M.A., Safonov A.S., Petrov Y.V., Pogorelova M.P., Shagabutdinov T.A.**
249..... Clinical cases of successful endoscopic bronchial stenting
- Zamilov M.M., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaev A.V., Zamilova G.I., Nguyen A.H.**
254..... Features of the course of radioinduced breast cancer. Clinical observation
- Karpov D.A., Shakurov E.F., Farkhutdinov T.A., Kulmanova L.A., Antonov A.V., Strepetkov E.V.**
260..... Delayed surgical treatment of cervical spine injury in an adolescent patient

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-191-197>



Первая робот-ассистированная пластика по Льюису с ручным внутриплевральным анастомозом при рубцовом стенозе пищевода

А.М. Авзалетдинов^{1,2}, В.Н. Павлов¹, Т.Д. Вильданов², А.И. Гимазова^{1,2,*}, Н.А. Здорик², К.Р. Мусакаева^{1,2}

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

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

* **Контакты:** Гимазова Алия Илнуровна, e-mail: aliya32.ru@mail.ru

Аннотация

Введение. В общей структуре заболеваемости патология пищевода не составляет большого удельного веса, но в силу своей социальной и клинической значимости ее актуальность остается очень высокой. Значимую долю среди доброкачественных заболеваний пищевода занимают рубцовые стенозы. Лечение заболевания начинают с внутрипросветных операций. Из-за склонности стриктур к рестенозу просвета пищевода данные методы имеют кратковременный результат. При их неэффективности выполняется эзофагопластика. В Клинике БГМУ проведена пластика пищевода по Льюису с формированием ручного внутриплеврального анастомоза, где абдоминальный и торакальный этапы выполнены на роботической хирургической системе Da Vinci Si. На момент публикации статьи имеется опыт 15 успешно проведенных подобных операций. **Материалы и методы.** Приводим клинический случай выполнения робот-ассистированной пластики пищевода по Льюису пациентке Я., 1978 г.р., с клиническим диагнозом: Рубцовый стеноз нижней трети пищевода с осложнением, дисфагия 3–4-й степени. Патология развилась вследствие употребления суррогатного алкоголя в сентябре 2017 г. Пациентка с октября 2017 г. регулярно находилась на лечении в отделении торакальной хирургии Клиники БГМУ, где ей многократно выполнялся ряд эндоскопических операций, которые впоследствии оказались малоэффективными. В последующем ей выполнено оперативное лечение в объеме пластики пищевода по Льюису с формированием ручного внутриплеврального анастомоза на роботической системе Da Vinci Si. **Результаты и обсуждение.** В послеоперационном периоде пациентка первые 3 суток находилась в РАО. Получала поэтапно парентеральное, энтеральное питание. При контрольных рентгеноскопических исследованиях затека контраста за пределы сформированного анастомоза не выявлено, эвакуация не нарушена, своевременна. Пациентка выписана на 11-е сутки в удовлетворительном состоянии. **Заключение.** Использование робот-ассистированной системы Da Vinci при пластике пищевода по Льюису имеет ряд особенностей. Это более прецизионное выделение тканей с сохранением сосудов желудка и пищевода, мобильность инструментов дает возможность выполнить ключевой этап — наложение ручного шва в формировании эзофагоанастомоза. Это способствует снижению риска послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рубцовый стеноз, операция Льюиса, робот-ассистированная пластика пищевода, ручной внутриплевральный анастомоз, роботизированные хирургические операции, ожог пищевода, нутритивная поддержка

Для цитирования: Авзалетдинов А.М., Павлов В.Н., Вильданов Т.Д., Гимазова А.И., Здорик Н.А., Мусакаева К.Р. Первая робот-ассистированная пластика по Льюису с ручным внутриплевральным анастомозом при рубцовом стенозе пищевода. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):191–197. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-191-197>

Авзалетдинов Артур Марсович — д.м.н., кафедра госпитальной хирургии, отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-2435-8141

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

Вильданов Таяр Даянович — отделение торакальной хирургии, orcid.org/0009-0009-4114-8144

Гимазова Алия Илнуровна — отделение торакальной хирургии, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0002-3954-2216

Здорик Никита Андреевич — отделение анестезиологии-реанимации, orcid.org/0009-0002-3135-4760

Мусакаева Камила Ринатовна — отделение торакальной хирургии, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0009-0003-0804-0373

First Robot-Assisted Ivor Lewis Operation with Manual Intrapleural Anastomosis for Corrosive Esophageal Stricture

Artur M. Avzaletdinov^{1,2}, Valentin N. Pavlov¹, Tayar D. Vildanov², Aliya I. Gimazova^{1,2,*}, Nikita A. Zdorik², Kamila R. Musakaeva^{1,2}

Artur M. Avzaletdinov — Dr. Sci. (Med.), Department of Hospital Surgery, Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-2435-8141

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

Tayar D. Vildanov — Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0009-0009-4114-8144

Aliya I. Gimazova — Thoracic Surgery Unit, Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0002-3954-2216

Nikita A. Zdorik — Anaesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0009-0002-3135-4760

Kamila R. Musakaeva — Thoracic Surgery Unit, Department of Hospital Surgery, orcid.org/0009-0003-0804-0373

¹ Bashkir State Medical University, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Aliya I. Gimazova, e-mail: aliya32.ru@mail.ru

Abstract

Introduction. Esophageal pathology constitutes a small share in general morbidity, however, it remains highly relevant due to its social and clinical significance. Corrosive strictures account for a large proportion among benign esophageal diseases. Treatment of the disease starts with intraluminal surgery. However, it provides only short-term effect due to the tendency of esophageal strictures to restenosis. In case of treatment failure, esophagoplasty is performed. The esophagoplasty according to Ivor Lewis with the formation of manual intrapleural anastomosis was performed in the BSMU Clinic. The abdominal and thoracic phases were performed using Da Vinci Si robotic surgical system. By the time of publication of this paper, the authors have gained experience of 15 successfully performed surgeries of this kind. **Materials and methods.** The paper presents a clinical case of robot-assisted esophagoplasty according to Ivor Lewis performed on patient Y., born in 1978, with the clinical diagnosis: corrosive strictures of the lower third of the esophagus with dysphagia of III–IV degree. The pathology developed as a result of surrogate alcohol consumption in September 2017. Since October 2017, the patient has been regularly treated in the Thoracic Surgery Unit of the BSMU Clinic, where she underwent a number of endoscopic surgeries, which appeared to provide a little effect. The patient underwent a subsequent surgical treatment including esophagoplasty according to Ivor Lewis with the formation of manual intrapleural anastomosis using Da Vinci Si robotic system. **Results and discussion.** First three days of the postoperative period, the patient remained in the Anaesthesiology and Intensive Care Unit. She received step-by-step parenteral and enteral nutrition. Control fluoroscopic examinations revealed timely, disturbances-free evacuation and no contrast leakage from the formed anastomosis. The patient was discharged on day 11 in satisfactory condition. **Conclusion.** Using Da Vinci robot-assisted system in Lewis esophageal plastic surgery has a number of specific features. It provides more precise tissue extraction with preservation of stomach and esophageal vessels, moreover, mobility of the instruments enables the key phase to be performed, namely — manual suturing in the esophagoanastomosis. As a result, the risk of postoperative complications is reduced.

Keywords: corrosive strictures, Lewis operation, robot-assisted esophagoplasty, manual intrapleural anastomosis, robotic surgery, esophageal burn, nutritional support

For citation: Avzaletdinov A.M., Pavlov V.N., Vildanov T.D., Gimazova A.I., Zdorik N.A., Musakaeva K.R. First robot-assisted Ivor Lewis operation with manual intrapleural anastomosis for corrosive esophageal stricture. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):191–197. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-191-197>

ВВЕДЕНИЕ

В общей структуре заболеваемости патология пищевода не составляет большого удельного веса, но в силу своей социальной и клинической значимости ее актуальность остается очень высокой [1]. Из-за анатомического расположения пищевода и выполняемой им функции любые процессы, приводящие к нарушению трансезофагеального пассажа пищи, клинически проявляются уже в раннем периоде заболевания, при этом снижая качество жизни [2]. Значимую долю в этой группе заболеваний занимают рубцовые стенозы пищевода [3]. Кроме того, необходимо учитывать рубцовые изменения, которые формируются также в оперированном пищеводе после наложения анастомозов [4]. До 87 % пациентов с ожогами пищевода составляют люди трудоспособного возраста, и около 55 % из них получают химический ожог непреднамеренно. Рубцовый стеноз впоследствии формируется у 25 %, при нем летальность достигает 6–14 %, а инвалидизация с сопутствующей психологической травматизацией возникает у 18–32 % [5]. Чаще всего пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст, что делает актуальным не просто лечение, но возможность возвращения пациентов к труду и привычному образу жизни [5].

Рубцовые стриктуры пищевода (РСИП) являются осложнением острых и хронических воспалительных процессов пищевода различного генеза. Наиболее часто они формируются в исходе эрозивного эзофагита, вызванного химическим ожогом, и рефлюкс-эзофагита, обусловленного забросом агрессивного желудочного и/или кишечного содержимого на фоне несостоятельности пищеводно-желудочного замыкательного механизма [6]. По данным исследований российских авторов, среди причин дисфагии наиболее часто встречаются ожоги пищевода — до 69 % (рефлюкс-эзофагит до 22 %), тогда как по данным зарубежных ученых до 20 % составляют химические ожоги и до 80 % рефлюкс-эзофагиты [7].

Основными методами оперативного лечения рубцовых стенозов пищевода являются внутрипросветные вмешательства, такие как бужирование, баллонная дилатация и стентирование пищевода, в их основе лежит принцип расширения участка стриктуры при помощи соответствующих специализированных инструментов [8]. При этом происходит растяжение, частичное разрушение грануляций и соединительной ткани в области рубцового стеноза, что приводит к восстановлению просвета пищевода и, следовательно, для пациента обеспечению возможности полноценного перорального питания. В свою очередь, данные методы лечения приходится повторять неоднократно ввиду их временного эффекта из-за склонности стриктуры к рестенозу просвета пищевода [9]. В случае неэффективности проведения эндоскопических операций или при их невозможности выполняется эзофагопластика (ЭП).

Показаниями для выполнения расширенных оперативных вмешательств являются такие состояния, как полная ожоговая стриктура пищевода, при котором невозможно провести буж, быстрые рецидивы дисфагии

(через 3–6 месяцев) после повторных курсов бужирования, а также сочетанные состояния в виде ожоговой стриктуры пищевода и желудка. Ожоговые стриктуры, осложненные пищеводными свищами, укорочение пищевода с развитием вторичной аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагита становятся абсолютными показаниями [6].

Особым пунктом в лечении пациентов с рубцовым стенозом пищевода, что, в частности, отличает его от пациентов, страдающих локализованными формами злокачественных заболеваний пищевода, является скомпрометированный нутритивный статус, обусловленный стойкой и длительной дисфагией. Исходя из этого, в большинстве случаев люди имеют низкую массу тела, нарушения белкового, липидного обмена, что требует особой предоперационной подготовки для предотвращения осложнений в интра- и послеоперационном периодах [10].

Впервые в России в Клинике Башкирского государственного медицинского университета была проведена пластика пищевода по Льюису с формированием ручного внутривисцерального анастомоза, где абдоминальный и торакальный этапы были выполнены с использованием роботической хирургической системы Da Vinci Si. На момент публикации статьи уже имеется опыт 15 успешно проведенных оперативных вмешательств на роботических хирургических системах Da Vinci Si и Xi.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический случай выполнения робот-ассистированной пластики пищевода по Льюису пациенту с рубцовым стенозом нижней трети пищевода после химического ожога. Пациентка Я., 1978 г.р., наблюдалась и лечилась в торакальном хирургическом отделении Клиники БГМУ с 2017 года с клиническим диагнозом: Рубцовый стеноз нижней трети пищевода. Осложнение: Дисфагия 3–4-й степени. Из анамнеза известно, что в сентябре 2017 года получила химический ожог пищевода после употребления суррогатного алкоголя. С октября 2017 года регулярно находилась на стационарном лечении в отделении торакальной хирургии Клиники БГМУ. За время нахождения в стационаре восемь раз выполнялось эндоскопическое бужирование пищевода, один раз стентирование пищевода с установкой рассасывающегося стента. Все вмешательства имели кратковременный эффект. В промежутках между данными операциями пациентке неоднократно предлагалась пластика пищевода, но она отказывалась от вмешательства. Но ввиду кратковременного, а в последующем и неэффективного результата от проведенных операций и прогрессирующего снижения массы тела пациентка дала согласие на проведение реконструктивно-пластической операции.

В ходе обследования мы получили следующие результаты исследований. По данным рентгеноскопии пищевода с контрастированием выявлено стойкое сужение средней трети пищевода (симптом «мышинного хвоста») протяженностью до 2,0 см, супрастенотическое

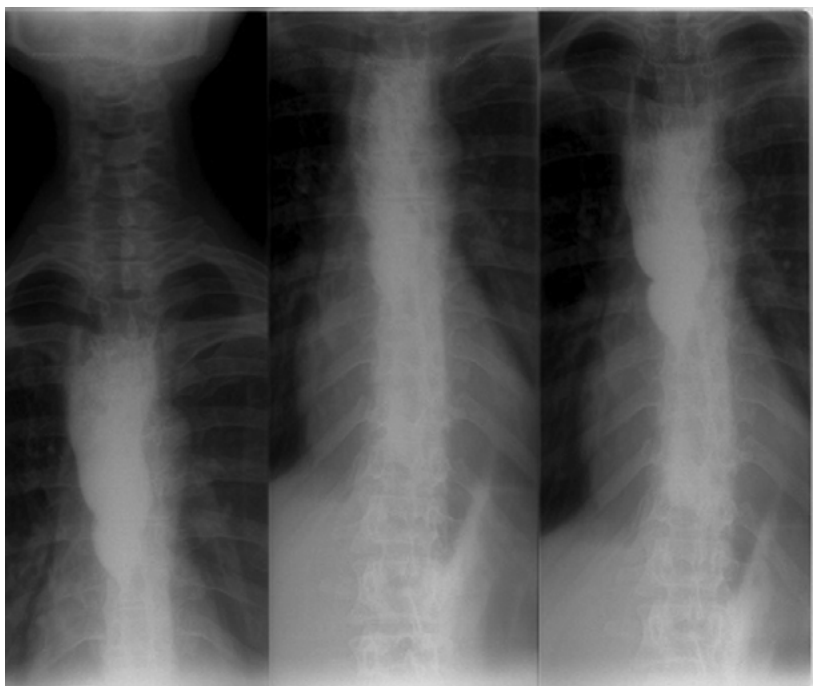


Рисунок 1. R-графия пищевода до операции
Figure 1. Esophagography before surgery

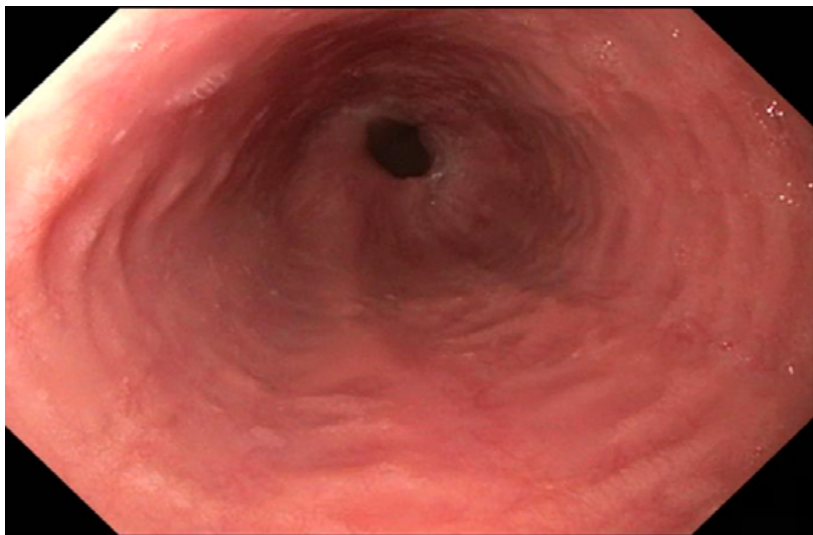


Рисунок 2. Эндоскопическая картина пищевода до операции
Figure 2. Esophagus before surgery: endoscopic view

расширение до 4,5 см (рис. 1). При фиброгастродуоденоскопии на 34 см от резцов определялось циркулярное конусовидное сужение до 4–5 мм за счет плотной рубцовой ткани белесоватого цвета. Данное сужение для эндоскопа диаметром дистальной части 1,2 см было непроходимо (рис. 2).

После предоперационной подготовки в плановом порядке 24 октября 2019 года была выполнена робот-ассистированная пластика пищевода по Льюису с формированием ручного внутриплеврального

эзофагогастроанастомоза. Операция выполнена под комбинированным эндотрахеальным наркозом.

На первом этапе операции была проведена мобилизация желудка для подготовки дальнейшего перемещения в плевральную полость. Положение пациента лежа на спине. В брюшной полости установлены 4 порта роботической системы Da Vinci Si и два дополнительных ассистентских порта (рис. 3). Инсуффляция CO₂ при давлении 13 мм рт. ст. При ревизии органов брюшной полости изменения не выявлены. С использованием биполярной коагуляции вскрыта полость малого сальника. С сохранением правой *aa. gastroepiploica* и пересечением *aa. gastricae breves* с использованием электролигирующего устройства LigaSure мобилизована большая кривизна желудка, включая кардиальную часть пищевода, также обе ножки диафрагмы. Затем выделена *a. gastrica sinistra*, после чего с использованием кассеты эндоскопического сшивающего аппарата и белой кассеты Endo GIA 30 артерия была пересечена. Далее мобилизована малая кривизна желудка с пилорическим отделом. Пересечена правая ножка диафрагмы. Выделен ретрокардиальный отдел пищевода. По завершении абдоминального этапа, после контроля брюшной полости на инородные тела, установлен дренаж в подпеченочное пространство через доступ в правой боковой области живота. Дренаж зафиксирован. Раны ушиты послойно.

Второй этап включал себя непосредственно формирование эзофагогастроанастомоза в заднем средостении. При положении пациента на левом боку под интубационным наркозом в левый главный бронх в правой плевральной полости установлены 3 порта роботической системы Da Vinci Si и два дополнительных ассистентских порта (рис. 4). При ревизии правой плевральной полости — легкое коллабировано. Выполнена тотальная медиастинотомия. Перевязана и пересечена дуга *v. azygos*. Пищевод в нижней трети спаян с окружающими тканями, плотный, с рубцовыми наложениями. Пищевод выделен и мобилизован из сращений от кардии пищевода со вскрытием брюшной полости до верхней ее трети. Использована только биполярная и монополярная коагуляция системы Da Vinci. В плевральную полость вытянут мобилизованный желудок. В кардиальной части желудок пересечен с использованием кассеты эндоскопического сшивающего аппарата Echelon 60. Швы на желудке дополнительно укреплены с использованием серо-серозных швов с нитью V-Loc 3,0 длиной 15 см. Выше стенозированного участка пищевода наложены серо-серозные швы не рассасывающейся нитью Ti-Cron 3.0., фиксирующие дно желудка к задней стенке пищевода. Рубцово-измененная часть пищевода резецирована и удалена. В области дна желудка выполнено отверстие, которое соответствует диаметру пищевода, — 30 мм. Сформирован серо-серозный анастомоз с использованием двух нитей V-Loc 3,0, 23 см. На заднюю полуокружность шов накладывался с захлестом — шов Коннелли. На переднюю полуокружность — шов Шмидена, вворачивающийся шов. Анастомоз накладывался на желудочном зонде, который в последующем под контролем заменялся



Рисунок 3. Операционные доступы при лапароскопическом этапе
Figure 3. Surgical access in the laparoscopic phase



Рисунок 4. Операционные доступы при торакоскопическом этапе
Figure 4. Surgical access in the thoracoscopic phase

на назогастральный зонд, проведенный через нос, для декомпрессии желудка и энтерального питания в послеоперационном периоде. Дополнительно анастомоз укрыт серо-серозными не рассасывающимися швами нитью Ti-Cron 3.0. Дно желудка дополнительно фиксировано к области рядом с непарной веной. По завершении операции контроль полости на инородные тела. Установлены 2 дренажа в плевральную полость для контроля аэро- и гемостаза. Послойное ушивание ран (видео 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность операции составила 8 часов, общий объем кровопотери — около 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. В ранний послеоперационный период пациентка находилась в условиях реанимационного отделения. На данном этапе нутритивная поддержка выполнялась через парентеральное введение питательных смесей. Далее на 4-е сутки начато энтеральное питание через назогастральный зонд. Самостоятельно пациентка начала питаться на 6 сутки, прием жидкой пищи проходил без признаков дисфагии и диспепсии. Дренаж из брюшной полости удален на 2-е сутки, два дренажа из плевральной полости, соответственно, на 3-и и 4-е сутки. В общую палату отделения торакальной хирургии пациентка переведена на 3-и сутки в стабильном состоянии. На рентгеноскопическом исследовании пищевода и желудка с препаратом Тразограф на 5-е сутки после оперативного вмешательства затека контрастного вещества в области анастомоза

и сформированного желудочного трансплантата не выявлено, эвакуация контраста не нарушена, своевременна (рис. 5). Пациентка была выписана на 11-е сутки после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии. По результатам патогистологического заключения в отправленном материале — рубцово-измененный пищевод без признаков атипии. В послеоперационном периоде, в декабре 2019 года, пациентка была приглашена на контрольную фиброгастроскопию, по результатам которой установлено, что пищевод проходим на всем протяжении, эзофагогастроанастомоз без признаков рубцового изменения (рис. 6).

[Смотреть видео 1 онлайн](#)



Рисунок 5. Рентгенологическая картина в послеоперационном периоде
Figure 5. Postoperative X-ray view

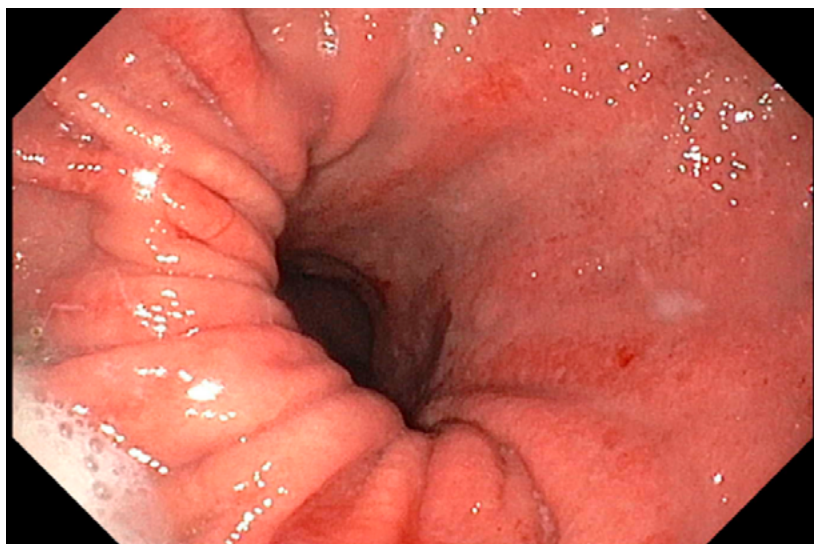


Рисунок 6. Эндоскопическая картина через 3 месяца после операции
Figure 6. 3 months after surgery: endoscopic view

Особенностью представленного клинического случая является то, что ключевой этап операции — это внутригрудной двухрядный ручной шов при формировании эзофагогастроанастомоза. Мы проанализировали публикации в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, представленные метаанализы [11–17], а также отдельные статьи [18–22], в которых сравнивались эзофагогастроанастомозы с ручным и механическим швами, в ряд статей был включен опыт робот-ассистированных операций [13, 16, 17, 23]. Авторы данных исследований сделали следующие заключения: 1) выполненные анастомозы в равных условиях, в ручном и механическом вариантах, являются одинаково состоятельными в раннем и позднем послеоперационных периодах; 2) анастомозы, выполненные ручным швом, меньше приводят к рубцовым изменениям [12, 15]; 3) при формировании анастомоза с ручным швом время операции удлиняется на 60–240 минут [16]; 4) наложение ручного анастомоза при помощи роботической системы оправдано и надежно в том случае, когда хирург владеет данным навыком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование робот-ассистированной системы Da Vinci при пластике пищевода по Льюису имеет ряд особенностей. Во-первых, это более прецизионное выделение тканей с сохранением питающих сосудов желудка и пищевода. Во-вторых, мобильность инструментов системы с известными функциями дает оптимальную возможность выполнить ключевой этап — наложение ручного двурядного шва в формировании эзофагогастроанастомоза. Это способствует снижению риска послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности и рубцовых стриктур анастомозов.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Чикинцев Ю.В., Дробязгин Е.А., Беркасова И.В., Коробейников А.В., Кутепов А.В. Лечение рубцовых послеожоговых сужений пищевода. Сибирский медицинский журнал. 2009;24(4-1):94–100.
- 2 Гасанов А.М., Алиев Н.А., Даниелян Ш.Н. Ахалазия кардии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;2:72–7. DOI: 10.17116/hirurgia201902172
- 3 Чепик Д.А. Современные направления пластики пищевода у больных с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода. Новости хирургии. 2009;17(3):154–67.
- 4 Nayar R., Varshney V.K., Goel A.D. Outcomes of gastric conduit in corrosive esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2022;26(1):224–34. DOI: 10.1007/s11605-021-05124-9
- 5 Andreollo N.A., Lopes L.R., Inogutti R., Brandalise N.A., Leonardi L.S. Conservative treatment of benign esophageal strictures using dilation. Analysis of 500 cases. Rev Assoc Med Bras. 2001;47(3):236–43. DOI: 10.1590/s0104-42302001000300036
- 6 Черкасов М.Ф., Старцев Ю.М., Черкасов Д.М. Неопухольные заболевания пищевода. В кн.: Национальное руководство по абдоминальной хирургии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 399–403.
- 7 Белевич В.Л., Овчинников Д.В. Лечение доброкачественных стриктур пищевода. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013;172(5):111–4. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-5-111-114
- 8 Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. М.: Триада-Х; 2000. 179 с.
- 9 Булганина Н.А., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Дехтяр М.А. Троекратные интрамуральные инъекции дексаметазона повышают эффективность эндоскопического бужирования рестенозов и анастомозов пищевода. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(5):31–8. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-31-38
- 10 Pross M., Manger T., Wolff S., Kahl S., Lippert H. Thoracoscopic enucleation of benign tumors of the esophagus under simultaneous flexible esophagoscopy. Surg Endoscopy. 2000;14(12):1146–8. DOI: 10.1007/s004640000258
- 11 Grimmer P.P., Hadzijušufovic E., Lang H. Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy (RAMIE) with a standardized intrathoracic circular end-to-side stapled anastomosis and a team of two (surgeon and assistant only). Thorac Cardiovasc Surg. 2018;66(5):404–6. DOI: 10.1055/s-0037-1606198
- 12 Chouliaras K., Hochwald S., Kukar M. Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy, a review of the technique. Updates Surg. 2021;73(3):831–8. DOI: 10.1007/s13304-021-01000-y
- 13 Huscher C.G.S., Cobellis F., Lazzarin G. Intrathoracic Robotic-sewn anastomosis during Ivor Lewis esophagectomy for cancer: back to basics. J Gastrointest Surg. 2023;27(5):1034–41. DOI: 10.1007/s11605-023-05616-w
- 14 Zhang H., Wang Z., Zheng Y., Geng Y., Wang F., Chen L.Q., et al. Robotic side-to-side and end-to-side stapled esophagogastric anastomosis of Ivor Lewis esophagectomy for cancer. World J Surg. 2019;43(12):3074–82. DOI: 10.1007/s00268-019-05133-5
- 15 Plat V.D., Stam W.T., Schoonmade L.J., Heineman D.J., van der Peet D.L., Daams F. Implementation of robot-assisted Ivor Lewis procedure: Robotic hand-sewn, linear or circular technique? Am J Surg. 2020;220(1):62–8. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.11.031

- 16 Chen B., Xia P., Tang W., Huang S. Which anastomotic techniques is the best choice for cervical esophagogastric anastomosis in esophagectomy a bayesian network meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2023;27(2):422–32. DOI: 10.1007/s11605-022-05482-y
- 17 Kandagatla P., Ghandour A.H., Amro A., Popoff A., Hammoud Z. Long-term outcomes after robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy. *J Robot Surg.* 2022;16(1):119–25. DOI: 10.1007/s11701-021-01219-2
- 18 Ojima T., Hayata K., Yamaue H. Robotic Ivor Lewis esophagectomy for gastroesophageal junction cancer. *J Visc Surg.* 2022;159(2):171–2. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2021.11.004
- 19 Хатков И.Е., Домрачев С.А., Шестаков А.Л., Израйлов Р.Е., Васнев О.С., Тарасова И.А. и др. Минимально инвазивная эзофагэктомия при доброкачественных заболеваниях пищевода: результаты двухцентрового исследования. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;7:5–11. DOI: 10.17116/hirurgia20220715
- 20 Шестаков А.Л., Тарасова И.А., Цховребов А.Т., Боева И.А., Битаров Т.Т., Безалтынних А.А. и др. Реконструктивная хирургия пищевода в эпоху fast track. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021;(6-2):73–83. DOI: 10.17116/hirurgia202106273
- 21 Eddahchouri Y. European consensus on essential steps of minimally invasive Ivor Lewis and McKeown esophagectomy through Delphi methodology. *Surg Endosc.* 2022;36:446–60. DOI: 10.1007/s00464-021-08304-5
- 22 Grimminger P.P. Change from hybrid to fully minimally invasive and robotic esophagectomy is possible without compromises. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(7):589–96. DOI: 10.1055/s-0038-1670664
- 23 Sabra M.J. Ivor Lewis vs McKeown esophagectomy: analysis of operative outcomes from the ACS NSQIP database. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:370–9. DOI: 10.1007/s11748-020-01290-w
- 9 Bulganina N.A., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Dekhtyar M.A. Triple intramural dexamethasone injections increase the efficiency of endoscopic bougienage of esophageal re-stenosis and anastomosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(5):31–8 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-31-38
- 10 Pross M., Manger T., Wolff S., Kahl S., Lippert H. Thoracoscopic enucleation of benign tumors of the esophagus under simultaneous flexible esophagoscopy. *Surg Endosc.* 2000;14(12):1146–8. DOI: 10.1007/s004640000258
- 11 Grimminger P.P., Hadzijušufovic E., Lang H. Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy (RAMIE) with a standardized intrathoracic circular end-to-side stapled anastomosis and a team of two (surgeon and assistant only). *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(5):404–6. DOI: 10.1055/s-0037-1606198
- 12 Chouliaras K., Hochwald S., Kukar M. Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy, a review of the technique. *Updates Surg.* 2021;73(3):831–8. DOI: 10.1007/s13304-021-01000-y
- 13 Huscher C.G.S., Cobellis F., Lazzarin G. Intrathoracic Robotic-sewn anastomosis during Ivor Lewis esophagectomy for cancer: back to basics. *J Gastrointest Surg.* 2023;27(5):1034–41. DOI: 10.1007/s11605-023-05616-w
- 14 Zhang H., Wang Z., Zheng Y., Geng Y., Wang F., Chen L.Q., et al. Robotic side-to-side and end-to-side stapled esophagogastric anastomosis of Ivor Lewis esophagectomy for cancer. *World J Surg.* 2019;43(12):3074–82. DOI: 10.1007/s00268-019-05133-5
- 15 Plat V.D., Stam W.T., Schoonmade L.J., Heineman D.J., van der Peet D.L., Daams F. Implementation of robot-assisted Ivor Lewis procedure: Robotic hand-sewn, linear or circular technique? *Am J Surg.* 2020;220(1):62–8. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.11.031
- 16 Chen B., Xia P., Tang W., Huang S. Which anastomotic techniques is the best choice for cervical esophagogastric anastomosis in esophagectomy a bayesian network meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2023;27(2):422–32. DOI: 10.1007/s11605-022-05482-y
- 17 Kandagatla P., Ghandour A.H., Amro A., Popoff A., Hammoud Z. Long-term outcomes after robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy. *J Robot Surg.* 2022;16(1):119–25. DOI: 10.1007/s11701-021-01219-2
- 18 Ojima T., Hayata K., Yamaue H. Robotic Ivor Lewis esophagectomy for gastroesophageal junction cancer. *J Visc Surg.* 2022;159(2):171–2. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2021.11.004
- 19 Khatkov I.E., Domrachev S.A., Shestakov A.L., Izrailov R.E., Vasnev O.S., Tarasova I.A., et al. Minimally invasive esophagectomy for benign esophageal diseases: results of a two-center study. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2022;7:5–11 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20220715
- 20 Shestakov A.L., Tarasova I.A., Tskhovrebov A.T., Boeva I.A., Bитаров Т.Т., Безалтынних А.А., et al. Reconstructive esophageal surgery in fast track epoch. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2021;(6-2):73–83 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202106273
- 21 Eddahchouri Y. European consensus on essential steps of minimally invasive Ivor Lewis and McKeown esophagectomy through Delphi methodology. *Surg Endosc.* 2022;36:446–60. DOI: 10.1007/s00464-021-08304-5
- 22 Grimminger P.P. Change from hybrid to fully minimally invasive and robotic esophagectomy is possible without compromises. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(7):589–96. DOI: 10.1055/s-0038-1670664
- 23 Sabra M.J. Ivor Lewis vs McKeown esophagectomy: analysis of operative outcomes from the ACS NSQIP database. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:370–9. DOI: 10.1007/s11748-020-01290-w

REFERENCES

- 1 Chikinev Yu.V., Drobayzgin Ye.A., Berkasova I.V., Korobeinikov A.V., Koutepov A.V. Treatment of scar after-burn esophageal narrowings. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2009;24(4-1):94–100 (In Russ.).
- 2 Gasanov A.M., Aliev N.A., Danielian Sh.N. Esophageal achalasia. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2019;2:72–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201902172
- 3 Chepik D.A. Present-day tendencies of esophagoplasty in patients with post-burn cicatricial strictures of esophagus. *Novosti Khirurgii.* 2009;17(3):154–67 (In Russ.).
- 4 Nayar R., Varshney V.K., Goel A.D. Outcomes of gastric conduit in corrosive esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2022;26(1):224–34. DOI: 10.1007/s11605-021-05124-9
- 5 Andreollo N.A., Lopes L.R., Inogutti R., Brandalise N.A., Leonardi L.S. Conservative treatment of benign esophageal strictures using dilation. Analysis of 500 cases. *Rev Assoc Med Bras.* 2001;47(3):236–43. DOI: 10.1590/s0104-42302001000300036
- 6 Cherkasov M.F., Startsev Yu.M., Cherkasov D.M. Non-Neoplastic Esophageal Disorders. In: National guideline on abdominal surgery. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 399–403 (In Russ.).
- 7 Belevich V.L., Ovchinnikov D.V. Treatment of benign esophageal stricture. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2013;172(5):111–4 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-5-111-114
- 8 Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Esophageal diseases. Moscow: Triada-X; 2000. 179 p. (In Russ.).

Острые церебральные сосудистые события после каротидной эндартерэктомии

Ахмадеева Лейла Рина-
товна — д.м.н., профессор,
кафедра неврологии, orcid.org/0000-0002-1177-6424

Плечев Владимир Вячесла-
вович — д.м.н., профессор,
кафедра госпитальной
хирургии, orcid.org/0000-0002-6716-4048

Ижбульдина Камилла
Раимовна — ординатор,
кафедра неврологии

Гизатуллин Ринат Раисо-
вич — аспирант, кафедра
неврологии

Исрофилов Максуджон
Облобердиевич — к.м.н.,
кафедра неврологии,
психиатрии и медицинской
психологии им. профессора
М.Г. Гуломова, orcid.org/0000-0002-9494-3194

Л.Р. Ахмадеева¹, В.В. Плечев¹, К.Р. Ижбульдина^{1,2}, Р.Р. Гизатуллин¹, М.О. Исрофилов²

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

² Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Таджикистан, Душанбе

* **Контакты:** Ижбульдина Камилла Раимовна, e-mail: izhbuldinak@mail.ru

Аннотация

Введение. Острое нарушение мозгового кровообращения является ведущей патологией в структуре цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Ежегодно в мире регистрируется 6 миллионов случаев возникновения ЦВЗ. Летальный исход от данной патологии в России возникает в 1,5–2 раза чаще, чем в развитых странах. Согласно данным Всероссийского центра профилактической медицины, от ЦВЗ умирает 25 % лиц мужского пола и 39 % лиц женского пола. Частота ЦВЗ в России составляет от 460 до 560 случаев на 100 тысяч человек. Данное состояние может быть обусловлено стенозом сонных артерий, возникшим вследствие атеросклеротического поражения сосудов и образования бляшек, приводящих к эмболии и развитию инсульта. **Материалы и методы.** Нами был произведен анализ 341 истории болезни пациентов, госпитализированных в Клинику Башкирского государственного медицинского университета (КБГМУ) в 2022 году, которым проведена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ), из них у 288 пациентов в анамнезе было хроническое нарушение мозгового кровообращения, и 278 историй болезни пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, госпитализированных в неврологическую университетскую клинику Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино в 2022 г. **Результаты и обсуждение.** В структуре периоперационных осложнений, возникших при проведении КЭЭ за 2022 год в КБГМУ, было зафиксировано 12 случаев острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (3,52 %) и 2 случая транзиторной ишемической атаки (0,6 %), что является более низким показателем по сравнению с ранее опубликованными наблюдениями этой же клиники. **Заключение.** Количество осложнений, возникших в результате проведения КЭЭ, не превышает общемировые показатели. Наблюдается положительная динамика в отношении количественно-качественных показателей каротидных реконструкций. Острое нарушение мозгового кровообращения является состоянием, требующим уточнения причины его возникновения и проведения ранней профилактики развития инсультов по ишемическому типу, включая ангиохирургические вмешательства.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, цереброваскулярные заболевания, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, сосудистая хирургия, стеноз сонной артерии, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Ахмадеева Л.Р., Плечев В.В., Ижбульдина К.Р., Гизатуллин Р.Р., Исрофилов М.О. Острые церебральные сосудистые события после каротидной эндартерэктомии. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):198–202. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-198-202>

Acute Cerebral Vascular Events after Carotid Endarterectomy

Leila R. Akhmadeeva¹, Vladimir V. Plechev¹, Kamilla R. Izhbuldina^{1,*}, Rinat R. Gizatullin¹, Maqsudjon O. Isrofilov²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

* **Correspondence to:** Kamilla R. Izhbuldina, e-mail: izhbuldinak@mail.ru

Abstract

Introduction. Acute cerebrovascular accident is recognized as the leading pathology in the structure of cerebrovascular diseases (CVD). Annually 6 million cases of CVD are registered in the world. Fatal outcomes from this pathology in Russia occur 1.5–2 times more often than in developed countries. According to the All-Russian Center for Preventive Medicine, 25% of males and 39% of females die from CVD. The incidence of CVD in Russia ranges from 460 to 560 cases per 100 thousand people. This pathology may be caused by carotid artery stenosis resulting from atherosclerotic vascular lesions and plaque formation which lead to embolism and stroke. **Materials and methods.** The study analyzed 341 medical histories of patients hospitalized at the Bashkir State Medical University Clinic (BSMU Clinic) in 2022, who underwent carotid endarterectomy (CEE) (288 of them had a history of chronic cerebrovascular accident) and 278 medical histories of patients with acute cerebrovascular accident, hospitalized at the Neurologic Clinic of the Avicenna Tajik State Medical University in 2022. **Results and discussion.** Perioperative complications that occurred during CEE at BSMU Clinic in 2022 included 12 cases of acute cerebrovascular accident of ischemic type (3.52%) and 2 cases of transient ischemic attack (0.6%), which is lower than the same rates in previously published observations at the same clinic. **Conclusion.** The number of complications resulting from the CEE does not exceed the global rates. Quantitative and qualitative indicators of carotid reconstructions demonstrate positive trends. Acute cerebrovascular accident requires clarifying the cause of its occurrence and taking measures to prevent ischemic strokes, including angiosurgical interventions.

Keywords: carotid endarterectomy, cerebrovascular diseases, stroke, acute cerebrovascular accident, vascular surgery, carotid artery stenosis, postoperative complications

For citation: Akhmadeeva L.R., Plechev V.V., Izhbuldina K.R., Gizatullin R.R., Isrofilov M.O. Acute cerebral vascular events after carotid endarterectomy. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):198–202. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-198-202>

Leila R. Akhmadeeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Neurology, orcid.org/0000-0002-1177-6424

Vladimir V. Plechev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0002-6716-4048

Kamilla R. Izhbuldina — Resident, Department of Neurology

Rinat R. Gizatullin — Post-graduate Student, Department of Neurology

Maqsudjon O. Isrofilov — Cand. Sci. (Med.), Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology named after Professor M.G. Gulomov, orcid.org/0000-0002-9494-3194

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является ведущей патологией в структуре цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Ежегодно в мире регистрируется 6 миллионов случаев возникновения ЦВЗ [1]. Летальный исход от данной патологии в России возникает в 1,5–2 раза чаще, чем в развитых странах. Согласно данным Всероссийского центра профилактической медицины, от ЦВЗ умирает 25 % лиц мужского пола и 39 % лиц женского пола. Частота ЦВЗ в России составляет от 460 до 560 случаев на 100 тысяч человек. Анализ статистических данных, связанных с эпидемиологией инсульта головного мозга в России за последние 20 лет, говорит о росте частоты этого заболевания [2].

Данное состояние может быть обусловлено стенозом сонных артерий (ССА), возникшим вследствие атеросклеротического поражения сосудов и образования бляшек, приводящих к эмболии и развитию инсульта. Чаще всего происходит поражение в зоне бифуркации общей сонной артерии или проксимальной части внутренней сонной артерии (ВСА) [3–5]. Такие неинвазивные методы визуализации сосудов, как магнитно-резонансная ангиография (МРА), дуплексное сканирование, позволяют улучшить показатели выявляемости при окклюзирующих поражениях сонных артерий. Одним из оперативных методов лечения является каротидная эндартерэктомия (КЭЭ), направленная на предотвращение эмболического инсульта у пациентов с атероматозными заболеваниями, проявляющимися ССА [6, 7]. В соответствии с данными комитета Европейской организации по борьбе с инсультом, КЭЭ рекомендовано проводить при 70–79 % ССА [8]. Частота развития инсульта после КЭЭ является более низкой, однако функциональные исходы и возможные послеоперационные осложнения после данного вмешательства не ясны [9–11] и различаются в разных клиниках. М. Faateh и соавт. выяснили, что в США почти у 45 % пациентов, перенесших КЭЭ по поводу симптоматического ССА, развивался инсульт [12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был произведен анализ 341 истории болезни пациентов, госпитализированных в Клинику Башкирского государственного медицинского университета (КБГМУ) в 2022 году, которым проведена каротидная эндартерэктомия, из которых у 288 пациентов в анамнезе было хроническое нарушение мозгового кровообращения, и 278 историй болезни пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения,

госпитализированных в неврологическую университетскую клинику Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино (г. Душанбе) в 2022 г.

В Душанбе, так же как и в Уфе, преобладают ишемические варианты ОНМК: из 278 госпитализированных пациентов в данной клинике зарегистрировано 156 случаев (в том числе 18 повторных) ишемических инсультов и 48 случаев транзиторных ишемических атак. В Уфе проанализированные пациенты пролечены в стационарном отделении сосудистой хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Клиника БГМУ). Показанием к КЭЭ являлся стеноз внутренней сонной артерии более 70 % у бессимптомных пациентов, и стеноз 50–70 % у пациентов с клиническими проявлениями нарушений мозгового кровообращения. Выполнение КЭЭ проводилось с целью профилактики ССА, восстановления проходимости сонных артерий.

Одними из наиболее распространенных методов проведения КЭЭ является удаление отрезка от общей сонной артерии до области дистальнее бляшки и эндартерэктомия, выполняющаяся посредством выворачивания участка сонной артерии.

КЭЭ может спровоцировать возникновение таких осложнений, как ишемический инсульт, который возникает вследствие сниженной толерантности к пережатию сонной артерии в период операции; транзиторные ишемические атаки, эмболизация сонной артерии, нарушения зрения, обусловленные тромбозом. Также могут возникнуть гемодинамические нарушения в виде артериальной гипотензии и брадикардии, обусловленные раздражением барорецепторов синокаротидной зоны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены периоперационные осложнения, зарегистрированные после проведении КЭЭ в отделении сосудистой хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Клиника БГМУ) за 2022 год.

С целью профилактики развития осложнений применяются такие методы, как гепаринотерапия, проводимая под контролем показателей коагулограммы. Также у пациентов, имеющих низкую толерантность к ишемии, осуществляется временная установка шунта. Контроль проходимости артерий осуществляется посредством доплерографии. Эндартерэктомизированная поверхность подвергается атромбогенной обработке, целью которой является уменьшение образования тромбов. Временная установка шунта может гарантировать кровоснабжение мозга во время проведения оперативного вмешательства [13, 14]. Необходимость проведения шунтирования рассматривается заранее либо выполняется на основе интраоперационного мониторинга. Это положительно сказывается на выполнении операции, так как хирургическое вмешательство не лимитируется временем [15]. Несмотря на данное преимущество, установка шунта может быть связана с опасностью расслоения сонной артерии в ее дистальном участке или возникновением атероземболических

Осложнение

Количество пациентов с данным осложнением за 2022 год

Ишемический инсульт

12 (3,52 %)

Транзиторная ишемическая атака

2 (0,6 %)

Таблица 1. Периоперационные осложнения, зарегистрированные после КЭЭ
Table 1. Perioperative complications reported after CEE

осложнений. Именно по данной причине необходимо уделять много внимания вопросам прогнозирования толерантности мозга, что позволяет сократить частоту операций, требующих использования временного шунта.

Применение таких методов, как краниocereбральная гипотермическая защита головного мозга с целью профилактики, может быть оправданно в случаях крайне низкой толерантности мозга к пережатию сонных артерий.

Риск развития инсульта, по данным исследований, после проведения КЭЭ у пациентов со ССА представлен в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество осложнений, возникших в результате проведения КЭЭ в отделении сосудистой хирургии Клиники БГМУ, не превышает общемировые показатели. Также наблюдается положительная динамика в отношении количественно-качественных показателей каротидных реконструкций [16]. ОНМК является состоянием, требующим уточнения причины его возникновения и проведения ранней вторичной профилактики развития инсультов по ишемическому типу. Данное urgentное состояние требует тщательной совместной работы таких специалистов, как невролог, ангиохирург, целью которых является совместная диагностика послеоперационных осложнений. Данные, представленные в статье, основывались на документальных материалах КБГМУ, поэтому авторы считают, что часть быстро разрешившихся ОНМК в виде транзиторных ишемических атак могла быть не зафиксирована. Учитывая различия в методологии проведения анализа в нашей Клинике и в данных, представленных по зарубежным публикациям, не всегда можно проводить прямые сравнения. В качестве рекомендации, основанной на данных литературы и собственных наблюдениях, мы предлагаем в каждом случае индивидуально оценивать риски интра- и послеоперационных осложнений в виде острых цереброваскулярных катастроф у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, с включением в мультидисциплинарную команду специалистов неврологов и ангиохирургов, а также продолжить исследовательскую работу, в том числе со сравнением анализируемых показателей по сравнимым протоколам.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

Исследования	Любой инсульт или смерть до 30 дней	Инвалидизирующий инсульт или смерть до 30 дней	Испилатеральный инсульт после 30 дней
CAVATAS, n = 504	25 (9,9 %)	15 (5,9 %)	10 (3,9 %)
SAPPHIRE, n = 1300	9 (5,4 %)	Нет данных	Нет данных
SPACE, n = 1200	38 (6,5 %)	23 (3,9 %)	1 (0,2 %)
EVA3S, n = 527	10 (3,9 %)	4 (1,5 %)	1 (0,3 %)

Таблица 2. Опубликованные данные исследований об острых постхирургических цереброваскулярных осложнениях после проведения КЭЭ у пациентов со стенозом сонных артерий

Table 2. Data on acute post-surgical cerebrovascular complications after CEA in patients with carotid stenosis

Примечание/Note: CAVATAS — Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study; SAPPHIRE — Stenting with Angioplasty and Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy; SPACE — Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy; EVA3S — Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Федин А.И. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. М.: ООО «АСТ»; 2016.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Бутакова Ю.С. Современные критерии рациональной диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний. Неврология. 2017;36(10):8–9.
- Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011.
- Плечев В.В., Тимербулатов В.М., Ижбульдин Р.И., Карамова И.М. Профилактика осложнений в хирургии сонных артерий. Уфа; 2009.
- Rerkasem A., Orrapin S., Howard D.P., Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9(9):CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub4
- Columbo J.A., Martinez-Cambor P., Stone D.H., Goodney P.P., O'Malley A.J. Procedural safety comparison between transcatheter artery revascularization, carotid endarterectomy, and carotid stenting: perioperative and 1-year rates of stroke or death. J Am Heart Assoc. 2022;11(19):e024964. DOI: 10.1161/JAHA.121.024964
- Yei K.S., Cui C.L., Ramachandran M., Malas M.B., Al-Nouri O. Effect of postoperative stroke timing on perioperative mortality after carotid revascularization. Ann Vasc Surg. 2022;S0890-5096(22)00911-6. DOI: 10.1016/j.avsg.2022.12.080
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083
- Levin S.R., Farber A., Cheng T.W., Jones D.W., Rybin D., et al. Most patients experiencing 30-day postoperative stroke after carotid endarterectomy will initially experience disability. J Vasc Surg. 2019;70(5):1499–505. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.02.035
- Rerkasem A., Orrapin S., Howard D.P., Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9(9):CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub4
- Solomon Y., Marcaccio C.L., Rastogi V., Lu J.J., Malas M.B., Wang G.J., et al. In-hospital outcomes after carotid endarterectomy for stroke stratified by modified Rankin scale score and time of intervention. J Vasc Surg. 2023;77(2):529–37.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2022.09.018
- Faateh M., Dakour-Aridi H., Kuo P.L., Locham S., Rizwan M., Malas M.B. Risk of emergent carotid endarterectomy varies by type of presenting symptoms. J Vasc Surg. 2019;70(1):130–7. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.064
- Squizzato F., Xodo A., Tagliavoro J., Zavatta M., Grego F., Antonello M., et al. Early outcomes of routine delayed shunting in carotid endarterectomy for symptomatic patients. J Cardiovasc Surg (Torino). 2021;62(6):573–81. DOI: 10.23736/S0021-9509.21.11845-2
- Belov Y.V., Kazantsev A.N., Kravchuk V.N., Vinogradov R.A., Korotkiy A.V., Shmatov D.V., et al. Features of carotid endarterectomy in Russia. How do we resolve issues? Curr Probl Cardiol. 2022;47(9):101272. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101272

- 15 Levin S.R., Farber A., Goodney P.P., Schermerhorn M.L., Patel V.I., Arinze N., et al. Shunt intention during carotid endarterectomy in the early symptomatic period and perioperative stroke risk. *J Vasc Surg.* 2020;72(4):1385–94.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.11.047
 - 16 Ахмадеева Л.Р., Плечев В.В., Бикбулатова Л.Ф., Хафизов А.Р., Шаймухаметова Ф.Х., Юсупов Р.Х. Возможные осложнения со стороны нервной системы при проведении каротидной эндартерэктомии: причины и методы предупреждения. *Уральский медицинский журнал.* 2012;5:58–62.
- ## REFERENCES
- 1 Fedin A.I. Clinical aspects of pathogenetic therapy of cerebral ischemia. Minimizing the negative outlook. Moscow: ООО “AST”; 2016 (In Russ.).
 - 2 Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Butakova Yu.S. Modern criteria for rational diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases. *NeuroNews.* 2017;36(10):8–9 (In Russ.).
 - 3 Bokeriya L.A. Cardiovascular surgery. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: Bakulev Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences; 2011 (In Russ.).
 - 4 Plechev V.V., Timerbulayov V.M., Izhibuldin R.I., Karamova I.M. Prevention of complications in carotid surgery. Ufa; 2009 (In Russ.).
 - 5 Rerkasem A., Orrapin S., Howard D.P., Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub4
 - 6 Columbo J.A., Martinez-Camblor P., Stone D.H., Goodney P.P., O'Malley A.J. Procedural safety comparison between transcarotid artery revascularization, carotid endarterectomy, and carotid stenting: perioperative and 1-year rates of stroke or death. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(19):e024964. DOI: 10.1161/JAHA.121.024964
 - 7 Yei K.S., Cui C.L., Ramachandran M., Malas M.B., Al-Nouri O. Effect of postoperative stroke timing on perioperative mortality after carotid revascularization. *Ann Vasc Surg.* 2022;S0890-5096(22)00911-6. DOI: 10.1016/j.avsg.2022.12.080
 - 8 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083
 - 9 Levin S.R., Farber A., Cheng T.W., Jones D.W., Rybin D., et al. Most patients experiencing 30-day postoperative stroke after carotid endarterectomy will initially experience disability. *J Vasc Surg.* 2019;70(5):1499–505. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.02.035
 - 10 Rerkasem A., Orrapin S., Howard D.P., Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub4
 - 11 Solomon Y., Marcaccio C.L., Rastogi V., Lu J.J., Malas M.B., Wang G.J., et al. In-hospital outcomes after carotid endarterectomy for stroke stratified by modified Rankin scale score and time of intervention. *J Vasc Surg.* 2023;77(2):529–37.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2022.09.018
 - 12 Faateh M., Dakour-Arudi H., Kuo P.L., Locham S., Rizwan M., Malas M.B. Risk of emergent carotid endarterectomy varies by type of presenting symptoms. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):130–7. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.064
 - 13 Squizzato F., Xodo A., Tagliavaloro J., Zavatta M., Grego F., Antonello M., et al. Early outcomes of routine delayed shunting in carotid endarterectomy for symptomatic patients. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2021;62(6):573–81. DOI: 10.23736/S0021-9509.21.11845-2
 - 14 Belov Y.V., Kazantsev A.N., Kravchuk V.N., Vinogradov R.A., Korotkikh A.V., Shmatov D.V., et al. Features of carotid endarterectomy in Russia. How do we resolve issues? *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(9):101272. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101272
 - 15 Levin S.R., Farber A., Goodney P.P., Schermerhorn M.L., Patel V.I., Arinze N., et al. Shunt intention during carotid endarterectomy in the early symptomatic period and perioperative stroke risk. *J Vasc Surg.* 2020;72(4):1385–94.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.11.047
 - 16 Akhmadeeva L.R., Plechev V.V., Bikbulatova L.F., Khafizov A.R., Shaymuhametova E.H., Yusupov R.K. Possible neurological complications after carotid endarterectomy: causes and prevention methods. *Ural Medical Journal.* 2012;(5):58–62 (In Russ.).

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-203-209>



Предикторы неблагоприятных клинических исходов эндоваскулярной тромбэктомии в острейшем периоде ишемического инсульта

Т.Р. Вильданов^{1,2*}, В.В. Плечев¹, М.С. Загидулина³, Л.Г. Чудновец³, Э.М. Колчина³, И.М. Карамова³, Д.В. Плечева¹, Г.Л. Чудновец¹

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

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

³ Клиническая больница скорой медицинской помощи, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Вильданов Тагир Рафаэлевич, e-mail: vildanov.tag@yandex.ru

Аннотация

Введение. В мире инсульт является одной из самых значимых социально-экономических проблем. В последнее десятилетие все чаще для восстановления нарушенного мозгового кровотока в первые часы с момента заболевания применяются эндоваскулярные вмешательства, в том числе механическая тромбэктомия из церебральных артерий. Однако было замечено, что технический успех операции не всегда сопровождался улучшением клинического состояния пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании ретроспективно были проанализированы результаты вмешательств у 86 пациентов с острым ишемическим инсультом с целью выявления факторов, способных оказывать негативное влияние на течение заболевания в первые часы и потенциально ухудшающих результаты реперфузионной терапии. Пациенты были в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст — 66,82 ± 1,52 года), преобладали мужчины (57 против 29). У 42 пациентов (49 %) имела фибрилляция предсердий, из них у 28 (66,7 %) — постоянная форма, у 11 (26,2 %) — пароксизмальная форма, у 3 — персистирующая форма (7,1 %). У 27 (31,4 %) — сахарный диабет. **Результаты и обсуждение.** По итогам исследования выявлены факторы, влияющие на исход и отдаленные годовичные результаты. К ним отнесли тяжесть неврологического дефицита по шкале Рэнкин и NIHSS, время от начала симптоматики до реперфузии, результат тромбэктомии по шкале TICI, возраст, наличие сахарного диабета, геморрагическая трансформация после тромбэктомии. **Заключение.** Для достижения лучших результатов необходима разработка оптимальной схемы маршрутизации пациентов, при которой следует обращать особое внимание на исходную тяжесть неврологического дефицита, время от начала заболевания, возраст больных, сопутствующий сахарный диабет, развитие геморрагической трансформации после проведения эндоваскулярной тромбэктомии и особенно на сочетание неблагоприятных факторов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, внутрисосудистая тромбэктомия, факторы риска, реперфузия, церебральная окклюзия, неблагоприятный исход, гипергликемия, геморрагическая трансформация

Для цитирования: Вильданов Т.Р., Плечев В.В., Загидулина М.С., Чудновец Л.Г., Колчина Э.М., Карамова И.М., Плечева Д.В., Чудновец Г.Л. Предикторы неблагоприятных клинических исходов эндоваскулярной тромбэктомии в острейшем периоде ишемического инсульта. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):203–209. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-203-209>

Вильданов Тагир Рафаэлевич — аспирант, кафедра госпитальной хирургии, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-4822-9229

Плечев Владимир Вячеславович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0002-6716-4048

Загидулина Мария Сергеевна — отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0009-0006-5823-0804

Чудновец Лев Георгиевич — к.м.н., отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-2802-6694

Колчина Эмма Михайловна — к.м.н., неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, orcid.org/0000-0002-9294-5778

Карамова Ирина Марсильевна — д.м.н., профессор, orcid.org/0000-0002-8594-737X

Плечева Дина Владимировна — д.м.н., кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0009-0004-6617-5417

Чудновец Георгий Львович — студент 6-го курса, orcid.org/0009-0001-0823-8369

Predictors of Adverse Clinical Outcomes after Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke

Tagir R. Vildanov —
Postgraduate Student,
Department of Hospital
Surgery, X-Ray Surgical
Methods of Diagnosis and
Treatment Unit, orcid.org/0000-0003-4822-9229

Vladimir V. Plechev — Dr.
Sci. (Med.), Prof., Department
of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0002-6716-4048

Maria S. Zagidulina — X-Ray
Surgical Methods of Diagnosis
and Treatment Unit, orcid.org/0009-0006-5823-0804

Lev G. Chudnovets — Cand.
Sci. (Med.), X-Ray Surgical
Methods of Diagnosis and
Treatment Unit, orcid.org/0000-0003-2802-6694

Emma M. Kolchina — Cand.
Sci. (Med.), Unit of Neurology
for Patients with Acute
Cerebrovascular Disorders,
orcid.org/0000-0002-9294-5778

Irina M. Karamova — Dr. Sci.
(Med.), Prof., orcid.org/0000-0002-8594-737X

Dina V. Plecheva — Dr. Sci.
(Med.), Department of Hospital
Surgery, orcid.org/0009-0004-6617-5417

Georgiy L. Chudnovets —
6th year Student, orcid.org/0009-0001-0823-8369

Tagir R. Vildanov^{1,2,*}, Vladimir V. Plechev¹, Maria S. Zagidulina³, Lev G. Chudnovets³, Emma M. Kolchina³, Irina M. Karamova³, Dina V. Plecheva¹, Georgiy L. Chudnovets¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

³ Clinical Emergency Hospital, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Tagir R. Vildanov, e-mail: vildanov.tag@yandex.ru

Abstract

Introduction. Stroke is recognized as one of the most significant global socio-economic issues. Endovascular interventions, including mechanical thrombectomy of cerebral arteries, have been increasingly performed during the past decade to restore impaired cerebral blood flow in the first hours from the onset of the disease. However, it has been observed that the technical success of the procedure does not always imply an improvement in the clinical condition of a patient.

Materials and methods. The study retrospectively analyzes the outcomes of interventions in 86 acute ischemic stroke patients in order to identify factors that can exert an adverse effect on the first hours of the disease and potentially worsen the results of reperfusion therapy. The study involves patients aged 35–85 years (mean age 66.82 ± 1.52 years), predominantly males (57 males versus 29 females). 42 patients (49%) suffered atrial fibrillation, of which 28 (66.7%) had permanent, 11 (26.2%) — paroxysmal, 3 — persistent atrial fibrillation (7.1%), and 27 (31.4%) suffered diabetes mellitus.

Results and discussion. Based on the study, factors affecting outcome and one-year long-term results were identified. The predictors included severity of neurological deficit according to Rankin and NIH Stroke scales, time between symptom onset and reperfusion, TICI thrombectomy score, age, diabetes mellitus, and haemorrhagic transformation after thrombectomy. **Conclusion.** In order to ensure better outcomes, medical specialists should develop an efficient patient routing, pay special attention to the initial severity of neurological deficit, time from the onset of the disease, age of patients, concomitant diabetes mellitus, development of hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy, and, which is particularly important, to the combination of adverse factors.

Keywords: ischemic stroke, intravascular thrombectomy, risk factors, reperfusion, cerebral occlusion, adverse outcome, hyperglycemia, hemorrhagic transformation

For citation: Vildanov T.R., Plechev V.V., Zagidulina M.S., Chudnovets L.G., Kolchina E.M., Karamova I.M., Plecheva D.V., Chudnovets G.L. Predictors of adverse clinical outcomes after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):203–209. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-203-209>

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является наиболее частой причиной стойкой инвалидизации, второй причиной развития деменции и одной из наиболее частых причин смерти среди населения [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется около 15 миллионов новых случаев заболевания. В последние годы развитие различных методик проведения реперфузионной терапии значительно изменило подход к лечению пациентов с острой церебральной ишемией. Одним из ее видов являются интраартериальные вмешательства, включающие селективную тромболитическую терапию, механическую тромбэктомию и стентирование экстра- и интракраниальных отделов церебральных артерий. В целом ряде проведенных рандомизированных исследований (MRCLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT) и метаанализе (HERMES) [3, 4] была доказана эффективность стратегии лечения с применением внутрисосудистых вмешательств при ишемических инсультах, вызванных острой окклюзией проксимальных отделов артерий каротидных бассейнов. Однако восстановление проходимости артерии и кровоснабжения в пораженном участке головного мозга в период «терапевтического окна», к сожалению, не всегда приводит к восстановлению утраченных функций. Для принятия решения о тактике ведения того или иного пациента необходимо детальное понимание факторов, влияющих на течение заболевания. Лечение большого количества пациентов группы «высокого риска» может привести к большому проценту так называемой «бессмысленной» реканализации, не только не приводящей к улучшению, но и вследствие высокой частоты послеоперационных осложнений, возможно, имеющей потенциально худший исход по сравнению с естественным течением заболевания [5]. А учитывая, что рентгенхирургические вмешательства являются еще и довольно ресурсозатратными, высокая частота благоприятных клинических исходов необходима и для обеспечения экономической эффективности данных методов лечения.

Цель исследования. Выявить факторы, влияющие на течение ишемического инсульта в острейшем периоде и отрицательно влияющие на исход эндоваскулярной тромбэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен ретроспективный анализ рентгенэндоваскулярного лечения 86 пациентов в период с февраля 2017 по декабрь 2020 г. в Клинической больнице скорой медицинской помощи города Уфа. Критерии включения: пациенты с острым ишемическим инсультом в период «терапевтического окна», подходящие под критерии проведения эндоваскулярной тромбэктомии согласно клиническим рекомендациям. Критерии исключения: пациенты с геморрагическим компонентом согласно данным компьютерной томографии (КТ), подозрение на расслоение аорты на основании анамнеза и данных КТ-ангиографии. Пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения

(ОНМК) по ишемическому типу, поступившие в период «терапевтического окна», были в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст $66,82 \pm 1,52$ года), преобладали мужчины (57 против 29). У 42 пациентов (49 %) имела фибрилляция предсердий, из них у 28 (66,7 %) — постоянная форма, у 11 (26,2 %) — пароксизмальная форма, у 3 — персистирующая форма (7,1 %). У 27 (31,4 %) имелся сахарный диабет. Всем пациентам при поступлении было проведено стандартное лабораторное и клиническое обследование с определением неврологического дефицита, который по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) составлял от 1 до 30 баллов (в среднем $12,6 \pm 0,69$ балла). В обязательном порядке проводили компьютерную томографию головного мозга в нативном режиме, компьютерную томографическую ангиографию для выявления окклюзии крупной церебральной артерии; пациентам, поступившим за пределами 6 часов с момента начала симптоматики, также проводили компьютерную томографию в перфузионном режиме.

Отдаленные результаты прослежены на протяжении года у 98 % пациентов. Проводился опрос пациентов, по результатам которого определялись выживаемость и качество жизни по модифицированной шкале Рэнкин.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета Statistica 12.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Использовали параметрические методы статистики с вычислением среднего значения (M) $\pm$ стандартного отклонения (SD). Выборки сравнивались с учетом критерия Стьюдента для несвязанных групп. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Клинические результаты проведенного лечения оценивались при выписке пациента из стационара (в среднем на 16,5 дня с момента заболевания) при помощи шкалы Рэнкин. Она представляет собой шестибальную шкалу, где 0 — отсутствие неврологического дефицита, 6 — летальный исход. Хорошим клиническим исходом признается оценка от 0 до 2 баллов, в нашем исследовании он был достигнут у 35 пациентов (40,7 %), внутрисосудистая летальность составила 22 пациента (25,6 %) (рис. 1).

Несомненно, определяющим фактором для благоприятного исхода является максимально быстрое и полное восстановление кровотока в пораженном участке головного мозга, позволяющее предотвратить развитие необратимых изменений в нервных клетках, находящихся в зоне «ишемической полутени», и обеспечить им перфузию, достаточную для нормального функционирования. Полноту восстановления кровотока мы определяли по модифицированной шкале восстановления перфузии при ишемическом инсульте (mTICI) [6, 7], где TICI 0 — отсутствие перфузии, TICI 3 — полная антеградная реперфузия бассейна окклюзированной артерии. Технический успех (восстановление кровотока)

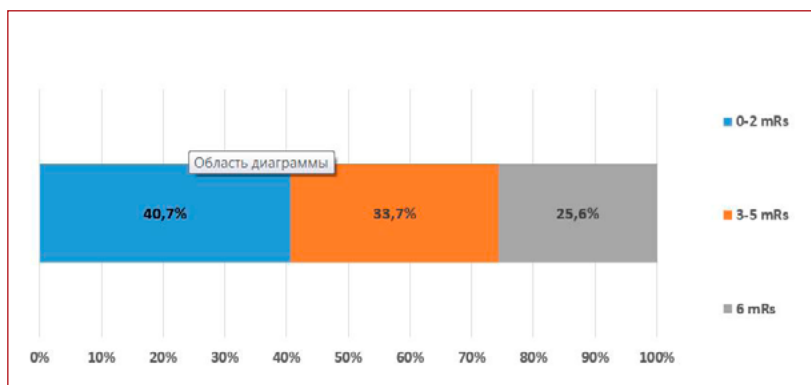


Рисунок 1. Клинические исходы лечения пациентов с ишемическим инсультом при помощи эндоваскулярной тромбэктомии на момент окончания острого периода по шкале Рэнкин (mRs) ($n = 86$)

Figure 1. Clinical outcomes of ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy according to the Rankin scale (mRS), at the end of the acute period ($n = 86$)

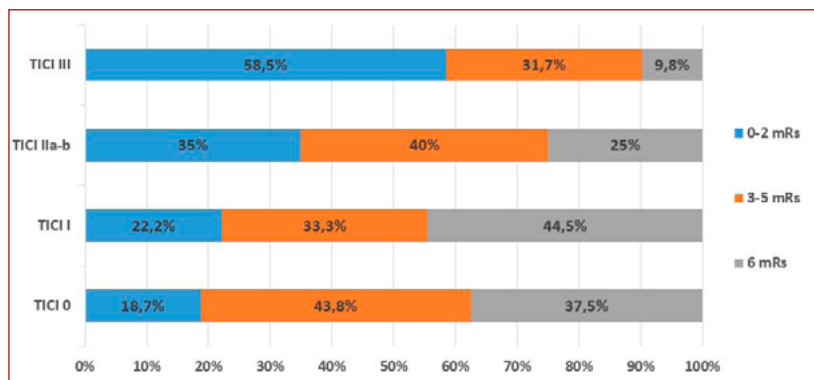


Рисунок 2. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от полноты восстановления кровотока на момент окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 2. Clinical outcomes of patients depending on the blood flow recovery, at the end of the acute period ($n = 86$)

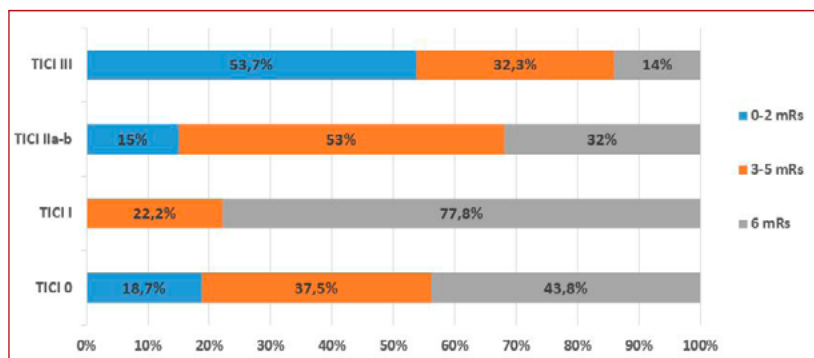


Рисунок 3. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от полноты восстановления кровотока через год после окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 3. Clinical outcomes of patients depending on the blood flow recovery, one year after the acute period ($n = 86$)

был достигнут у 70 пациентов (81,4%), из них полная (до уровня TICI 3) ревазуляризация — у 41 (58,6%). Но даже у тех пациентов, которым кровоснабжение пораженного участка головного мозга удалось восстановить лишь частично, клинические исходы оказались достоверно лучше, чем в группе без реперфузии ($p < 0,05$) (рис. 2, 3). В группе пациентов с TICI 0 у 3 пациентов было полное коллатеральное заполнение

окклюзированной зоны, из них у 2 пациентов клинический исход — 0–2 mRs, у 1 пациента — 3–5 mRs.

Время, прошедшее от появления симптомов заболевания до восстановления кровотока по церебральной артерии, также имеет весьма существенное значение. Каждые 30 минут задержки в выполнении процедуры снижают вероятность благоприятного исхода на 10% вследствие прогрессивного уменьшения объема зоны пенумбры [8]. При анализе клинических результатов лечения пациенты были разделены на две группы в зависимости от времени, прошедшего от момента появления неврологического дефицита до начала вмешательства. Пороговым значением оказались 4 часа, после истечения которых появилась тенденция к ухудшению результатов вмешательства. Так, в группе с проведенной реперфузией раньше 4 часов показатели mRs составили в среднем $3,25 \pm 2,10$, в группе с проведенной реперфузией позже 4 часов — $3,71 \pm 2,20$ ($p < 0,05$). У пациентов с поздним восстановлением кровотока достижение хорошего функционального исхода оказалось в 1,4 раза ниже и в 1,44 раза возросла летальность (рис. 4, 5). Через год после окончания острого периода в группе с проведенной реперфузией раньше 4 часов показатели mRs составили в среднем $3,58 \pm 2,10$, в группе с проведенной реперфузией позже 4 часов — $4,31 \pm 2,20$ ($p < 0,05$).

Таким образом, для достижения наилучших результатов эндоваскулярного лечения ишемического инсульта необходима оптимизация каждого из шагов догоспитального и госпитального этапов с целью минимизации потери времени до реперфузии.

Тяжесть неврологического дефицита у того или иного пациента зависит от уровня окклюзии, а следовательно, от объема пораженного мозгового вещества, заинтересованности функционально активных зон и состояния коллатерального кровотока. Высокий балл по шкале NIHSS коррелирует и с повышенным риском геморрагических осложнений [9]. В нашем исследовании больные с базовой оценкой более 20 баллов по NIHSS имели гораздо худшие функциональные исходы, а летальность оказалась в 2,7 раза выше ($p < 0,005$) (рис. 6, 7).

Данные мировой литературы указывают, что у пожилых больных хороший клинический исход возможен лишь при значительно меньших размерах очага инфаркта мозга, чем у более молодых пациентов [10]. Возрастные пациенты имеют меньший реабилитационный потенциал и у них чаще возникают послеоперационные осложнения вследствие большого количества сопутствующих заболеваний. Также с возрастом снижается возможность адекватной перестройки коллатерального кровоснабжения и, следовательно, формирование ишемического очага происходит быстрее [11]. Все это приводит к тому, что у пожилых пациентов функциональное восстановление оказывается хуже. К тому же часто имеющиеся патологическая извитость и выраженные атеросклеротические изменения магистральных сосудов у таких пациентов затрудняют доступ к интрацеребральным артериям, соответственно, увеличивая

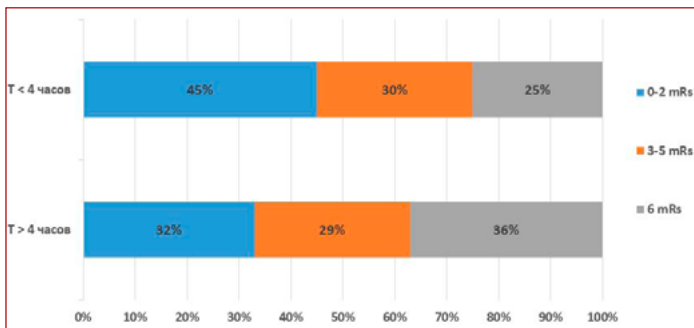


Рисунок 4. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от момента появления симптомов заболевания до начала выполнения вмешательства на момент окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 4. Clinical outcomes of patients depending on the period between the onset of disease symptoms and the intervention, at the end of the acute period ($n = 86$)

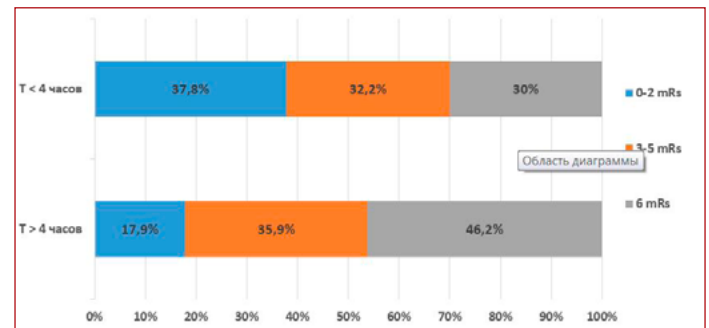


Рисунок 5. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от момента появления симптомов заболевания до начала выполнения вмешательства через год после окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 5. Clinical outcomes of patients depending on the period between the onset of disease symptoms and the intervention, one year after the acute period ($n = 86$)

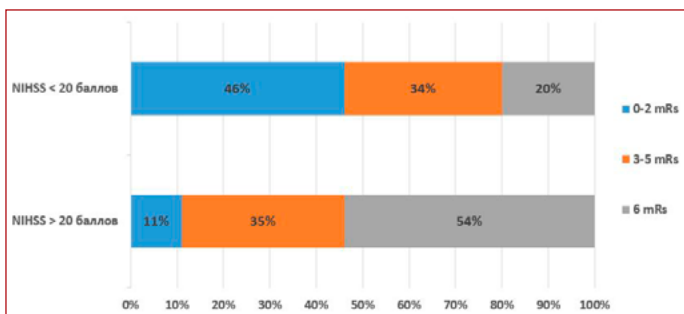


Рисунок 6. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от степени выраженности исходного неврологического дефицита, измеряемого по шкале NIHSS на момент окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 6. Clinical outcomes of patients depending on severity of the initial neurological deficit according to NIHSS, at the end of the acute period ($n = 86$)

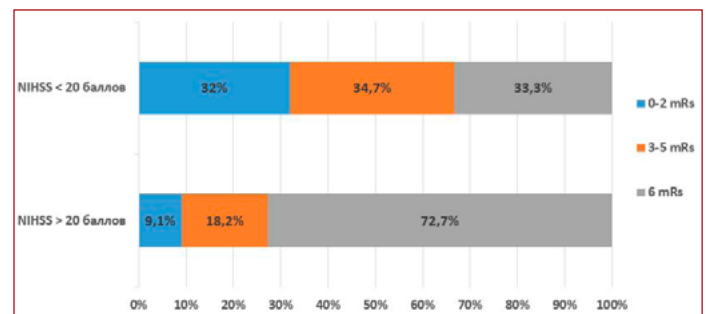


Рисунок 7. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от степени выраженности исходного неврологического дефицита, измеряемого по шкале NIHSS через год после окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 7. Clinical outcomes of patients depending on severity of the initial neurological deficit according to NIHSS, one year after the acute period ($n = 86$)

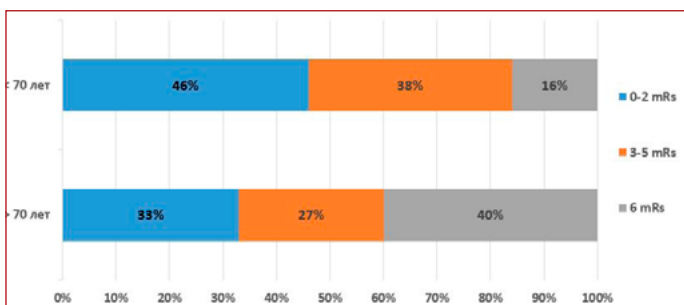


Рисунок 8. Клинические исходы лечения пациентов различных возрастных групп на момент окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 8. Clinical outcomes of patients from different age groups, at the end of the acute period ($n = 86$)

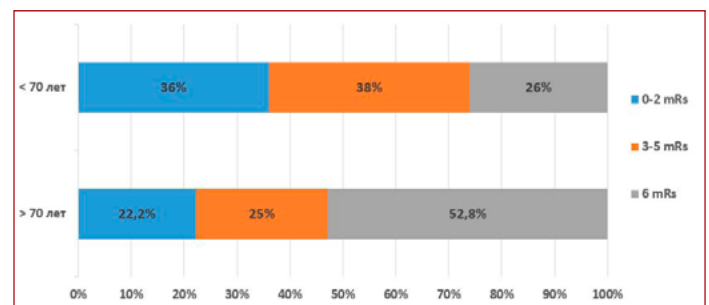


Рисунок 9. Клинические исходы лечения пациентов различных возрастных групп через год после окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 9. Clinical outcomes of patients from different age groups, one year after the acute period ($n = 86$)

время процедуры (у пациентов моложе 70 лет среднее время процедуры было на 16 минут меньше).

Мы провели сравнительный анализ исходов лечения двух групп пациентов: старше и моложе 70 лет и выявили, что при сопоставимом исходном неврологическом дефиците доля летальности пациентов в группе старше 70 лет оказалась значительно выше — 40% против 16% ($p < 0,05$), через год — 52,8% против 26% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 8, 9).

Гипергликемия подавляет синтез нейропротективных белков, повышающих резистентность клеток головного

мозга к ишемии [12, 13], а в ряде опубликованных исследований явилась и независимым предиктором увеличения количества послеоперационных внутримозговых кровоизлияний [14]. В нашей серии в группе больных, имевших повышенный уровень глюкозы крови, наблюдалось меньшее количество благоприятных клинических исходов и более высокий уровень летальности ($p < 0,05$) (рис. 10, 11).

Согласно полученным данным у 38 пациентов была геморрагическая трансформация после проведения эндоваскулярной тромбэктомии, из них у 23 наблюдалась

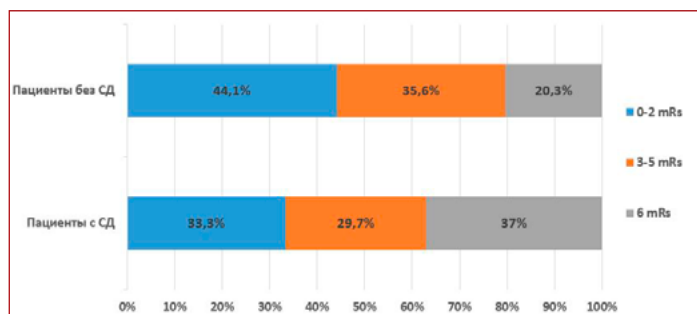


Рисунок 10. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета на момент окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 10. Clinical outcomes of patients depending on the presence of diabetes mellitus, at the end of the acute period ($n = 86$)

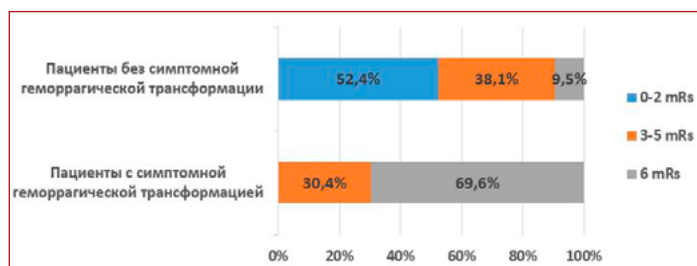


Рисунок 12. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от наличия симптомной геморрагической трансформации после тромбэктомии на момент окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 12. Clinical outcomes of patients depending on the presence of symptomatic hemorrhagic transformation after thrombectomy, at the end of the acute period ($n = 86$)

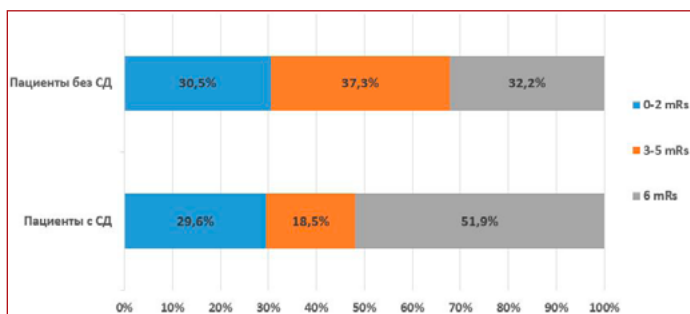


Рисунок 11. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета через год после окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 11. Clinical outcomes of patients depending on the presence of diabetes mellitus, one year after the acute period ($n = 86$)



Рисунок 13. Клинические исходы лечения пациентов в зависимости от наличия симптомной геморрагической трансформации после тромбэктомии через год после окончания острого периода ($n = 86$)

Figure 13. Clinical outcomes of patients depending on the presence of symptomatic hemorrhagic transformation after thrombectomy, one year after the acute period ($n = 86$)

симптомная геморрагическая трансформация с ухудшением клинического состояния. Была выявлена статистически достоверная связь исхода заболевания от возникновения такого осложнения, как симптомная геморрагическая трансформация после проведения реперфузии ($p < 0,001$). С. Berger et al. в своем исследовании также отмечают отрицательное влияние симптомной геморрагической трансформации на клинический исход и прогноз [15]. Так, в группе без симптомной геморрагической трансформации у 33 (52,4 %) пациентов клинический исход — 0–2 mRs, у 6 (9,5 %) пациентов — 6 mRs ($2,54 \pm 1,80$). В группе, где возникла симптомная геморрагическая трансформация, благоприятных исходов не было. У 16 (69,6 %) пациентов был летальный исход ($5,48 \pm 0,95$) (рис. 12, 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоваскулярная реканализация артерий показала свою эффективность в достижении хороших клинических исходов у больных с острым ишемическим инсультом. Безопасность применяемой методики в значительной мере зависит от взвешенного подхода к отбору пациентов. Необходимо обращать особое внимание на исходную тяжесть неврологического дефицита, время от начала заболевания, возраст больных, сопутствующий сахарный диабет, развитие геморрагической трансформации после проведения эндоваскулярной тромбэктомии и особенно

на сочетание неблагоприятных факторов. Для достижения лучших результатов необходимы разработка оптимальной схемы маршрутизации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в период «терапевтического окна» на догоспитальном этапе и максимальное сокращение времени «КТ — игла» внутри стационара.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kuriakose D., Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):1–24. DOI: 10.3390/ijms21207609
- Abdullahi W., Tripathi D., Ronaldson P.T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection. *Am J Physiol Cell physiology.* 2018;315(3):343–56. DOI: 10.1152/ajpcell.00095.2018
- Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.Ch., Levy E.I., Pereira V.M., et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Medicine.* 2015;372(24):2285–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061
- Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five

- randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X
- 5 Bourcier R., Goyal M., Muir K.W., Desal H., Dippel D.W.J., Majoie C.B.L.M., et al. Risk factors of unexplained early neurological deterioration after treatment for ischemic stroke due to large vessel occlusion: a post hoc analysis of the HERMES study. *J Neurointerv Surg*. 2023;15(3):221–26. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-018214
 - 6 Prasetya H., Ramos L.A., Epema T., Treurniet K.M., Emmer B.J., Wijngaard I.R., et al. qTICI: Quantitative assessment of brain tissue reperfusion on digital subtraction angiograms of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke*. 2021;16(2):207–216. DOI: 10.1177/1747493020909632
 - 7 Liebeskind D.S., Bracard S., Guillemin F., Jahan R., Jovin T.G., Majoie C.B., et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5):433–8. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014127
 - 8 Arba F., Rinaldi C., Caimano D., Vit F., Busto G., Fainardi E. Blood-brain barrier disruption and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *front neurol*. 2021;21(11):594613. DOI: 10.3389/fneur.2020.594613
 - 9 Morinaga Y., Nii K., Takemura Y., Hanada H., Sakamoto K., Hirata Y., et al. Types of intraparenchymal hematoma as a predictor after revascularization in patients with anterior circulation acute ischemic stroke. *Surg Neurol Int*. 2021;17(12):102. DOI: 10.25259/SNI_792_2020
 - 10 Ahn Y., Kim S.K., Baek B.H., Lee Y.Y., Lee H.J., Yoon W. Predictors of catastrophic outcome after endovascular thrombectomy in elderly patients with acute anterior circulation stroke. *Korean J Radiol*. 2020;21(1):101–7. DOI: 10.3348/kjr.2019.0431
 - 11 Gębka M., Bajer-Czajkowska A., Pyza S., Safranow K., Poncyłusz W., Sawicki M. Evolution of hypodensity on non-contrast CT in Correlation with collaterals in anterior circulation stroke with successful endovascular reperfusion. *J Clin Med*. 2022;11(2):446. DOI: 10.3390/jcm11020446
 - 12 Ran J., Cui Y., Wang Y., Gu P. Relationship between fasting blood glucose and subsequent vascular events in Chinese patients with mild ischaemic stroke: a cohort study. *J Int Med Res*. 2021;49(5):30. DOI: 10.1177/03000605211019645
 - 13 Zhang Y., Gu S., Wang C., Liu D., Zhang Q., Yang M., et al. Association between fasting blood glucose levels and stroke events: a large-scale community-based cohort study from China. *BMJ Open*. 2021;11(8):234. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050234
 - 14 Zubair A.S., Sheth K.N. Hemorrhagic conversion of acute ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2023;20(3):705–11. DOI: 10.1007/s13311-023-01377-1
 - 15 Silverman A., Kodali S., Sheth K.N., Petersen N.H. Hemodynamics and hemorrhagic transformation after endovascular therapy for ischemic stroke. *Front Neurol*. 2020;11:728. DOI: 10.3389/fneur.2020.00728

Противоопухолевая активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели диссеминированного рака яичников

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

Амиров Рустэм Ахмадулович — orcid.org/0009-0002-3275-5638

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

Ш.Р. Кзыргалин^{1,2*}, Р.С. Ямиданов^{1,2}, Р.А. Амиров², Ш.Х. Ганцев^{1,2}

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

² Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

Аннотация

Введение. Рак яичников (РЯ) является актуальной проблемой современной онкологии. В лечение РЯ важную роль играет проведение циторедуктивной операции и комбинированной терапии препаратами платины и таксанами. Частота ответа на терапию первой линии составляет около 80–90 %, но у большинства пациентов возникает рецидив и развивается резистентность к терапии. Таким образом, поиск новых эффективных лекарственных средств и новых комбинаций для лечения РЯ является актуальной задачей современной онкологии. **Цель исследования.** В эксперименте *in vivo* оценить противоопухолевую активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели рака яичников. **Материалы и методы.** Для оценки противоопухолевой активности использовали экспериментальную модель диссеминированного РЯ у крыс. Было отобрано 200 крыс-самок Вистар, которым перевивался штамм опухоли яичников (ОЯ). Препараты вводились внутривенно. Ориентиром качества экспериментального лечения принимали медиану продолжительности жизни. **Результаты.** Было получено, что при использовании комбинации DHMEQ с цисплатином увеличение выживаемости составило 387 % ($p = 0,005$, log-rank test) по сравнению с контрольной группой и на 91 % по сравнению с группой животных, которым был введен цисплатин ($p = 0,003$, log-rank test) в монорежиме. Более 50 % животных в группе комбинации DHMEQ + цисплатин оставались живыми на 73 сутки эксперимента. В группе с цисплатином не осталось ни одного животного, а в группе с DHMEQ в живых оставалось лишь одна крыса. **Обсуждение.** Таким образом, были получены данные, демонстрирующие потенцирующий противоопухолевый эффект комбинации DHMEQ с цисплатином на 387 % по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** В результате проведенных экспериментов были получены данные, демонстрирующие потенцирующий противоопухолевый эффект DHMEQ в комбинации с цисплатином. Полученные данные также демонстрируют, что DHMEQ в комбинации с цисплатином проявляет высокую эффективность на *in vivo* модели рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, потенцирующий противоопухолевый эффект, противоопухолевая активность, дегидроксиметилэпоксихиномицин, цисплатин, медиана выживаемости, модель болезни на животных, крысы

Для цитирования: Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Амиров Р.А., Ганцев Ш.Х. Противоопухолевая активность комбинации дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цисплатина на модели диссеминированного рака яичников. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):210–214. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-210-214>

Antitumor Activity of Dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ) and Cisplatin Combination in a Model of Disseminated Ovarian Cancer

Shamil R. Kzyrgalin^{1,2*}, Renat S. Yamidanov^{1,2}, Rustem A. Amirov², Shamil Kh. Gantsev^{1,2}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

Introduction. Ovarian cancer (OC) is recognized to be a pressing problem of modern oncology. Cytoreductive surgery and combined therapy based on platinum and taxanes play an important role in OC treatment. The response rate to first-line therapy accounts for about 80–90%. However, most patients relapse and develop resistance to therapy. Thus, the search for new effective drugs and new combinations for OC treatment is an urgent task of modern oncology. **Aim.** To evaluate *in vivo* the antitumor activity of dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ) and cisplatin combination in an ovarian cancer model. **Materials and methods.** An experimental model of disseminated OC in rats was used to evaluate antitumor activity. A strain of ovarian tumor (OT) was transplanted into 200 female Wistar rats. The drugs were administered intraperitoneally. The “median life expectancy” was taken as a benchmark for the quality evaluation of experimental treatment. **Results.** It was found that DHMEQ and cisplatin combination increased the survival rate by 387% ($p = 0.005$, log-rank test) compared to the control group and by 91% compared to the group of animals treated with cisplatin ($p = 0.003$, log-rank test) in mono mode. More than 50% of the animals in the DHMEQ + cisplatin group remained alive on day 73 of the experiment. No animals remained alive in the cisplatin group, and only one rat remained in the DHMEQ group. **Discussion.** Thus, the obtained data demonstrate a potentiating antitumor effect of the DHMEQ + cisplatin combination by 387% compared to the control group. **Conclusion.** The results of the experiments demonstrated a potentiating antitumor effect of DHMEQ in combination with cisplatin. DHMEQ in combination with cisplatin manifests high efficacy in an *in vivo* model of ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, potentiating antitumor effect, antitumor activity, dehydroxymethylepoxyquinomycin, cisplatin, median survival, animal model of disease, rats

For citation: Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Amirov R.A., Gantsev Sh.Kh. Antitumor activity of dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ) and cisplatin combination in a model of disseminated ovarian cancer. Creative surgery and oncology. 2023;13(3):210–214. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-210-214>

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

Rustem A. Amirov — orcid.org/0009-0002-3275-5638

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее опасных видов онкогинекологических заболеваний [1, 2]. Ежегодно в мире выявляется более 200 тыс. случаев РЯ, а по некоторым данным — 295 тыс. [3, 4]. Предполагается, что к 2040 году заболеваемость раком яичников значительно возрастет [5]. По данным статистики, в период с 1990 по 2017 год уровень смертности от рака яичников увеличился на 84,2 % [6].

В структуре онкологической заболеваемости женского населения России РЯ занимает долю 4,4 %, что составляет одну треть всех онкогинекологических заболеваний [7]. Около 30 % всех женщин с диагнозом РЯ погибают в течение первого года после установки диагноза. Такая ситуация вокруг данной патологии сложилась, поскольку его симптомы в начальной стадии являются незаметными [8].

Несмотря на большой объем исследований в области онкологии, на сегодня существует ограниченное количество методов для диагностики рака яичников на ранних стадиях [9, 10]. В лечение РЯ важную роль играет проведение интервальной или первичной циторедуктивной операции [11] и проведение комбинированной терапии препаратами платины и таксанов [12, 13]. Частота ответа на терапию первой линии составляет около 80–90 %, но у большинства пациенток в дальнейшем возникает рецидив и развивается резистентность к терапии, что приводит к тому, что 5-летняя выживаемость составляет <35 % [7]. Таким образом, поиск новых эффективных лекарственных средств и новых комбинаций для лечения РЯ является актуальной задачей современной онкологии [14].

Цель настоящего исследования: в эксперименте *in vivo* оценить противоопухолевую активность комбинации дегидроксиметилэпоксимицина (DHMEQ) и цисплатина на модели рака яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки противоопухолевой активности использовали экспериментальную модель диссеминированного РЯ у крыс. Для проведения эксперимента было отобрано 200 крыс-самок Вистар массой тела 160–200 г, которым перевивался штамм опухоли яичников (ОЯ), который был получен из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Эксперименты

на лабораторных животных проведены с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕСС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Несмотря на то что ксенографтные модели не являются идеальными, они широко используются для оценки потенциальной эффективности лекарственных препаратов против РЯ в доклинических исследованиях. В данном исследовании использована экспериментальная модель диссеминированного РЯ у крыс, получаемая внутрибрюшинной перевивкой асцитной ОЯ, которая является воспроизводимой и адекватной для изучения эффективности и безопасности препаратов при внутрибрюшинном введении. Используемая в данном эксперименте ОЯ является низкодифференцированным эпителиальным РЯ. Опухоль прививалась в 100 % случаев. По своей морфологии и течению (характер метастазирования, накопление асцита) ОЯ весьма близка соответствующим опухолям человека. Для данной опухоли характерно метастазирование в паратрахеальные лимфоузлы, образование многочисленных опухолевых узлов в брюшной полости, обильного асцита и отсутствие крупной солидной опухоли. По литературным сведениям известно, что ОЯ является более агрессивной по сравнению с ксенографтными моделями [15, 16].

Для оценки комбинированного действия с DHMEQ и как препарат сравнения в данном исследовании использовался цисплатин, который девитализирует клетки на разных стадиях клеточного цикла, образует сшивки ДНК-белок и ДНК-ДНК, а также взаимодействует с их нуклеофильными группами. Низкая молекулярная масса цисплатина по сравнению с другими цитостатиками способствует его более быстрому проникновению в опухолевую ткань, что увеличивает его эффективность при внутрибрюшинном введении [17, 18].

Животные были разделены на 4 группы по 50 особей:

- ОЯ (контроль);
- ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) — ежедневно;
- ОЯ + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно;
- ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно.

Все препараты вводили внутрибрюшинно. Ориентиром качества экспериментального лечения принимали медиану продолжительности жизни.

Эксперимент проводился с соблюдением всех этических принципов работы с лабораторными животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования продолжительности жизни животных при введении цисплатина, DHMEQ, комбинации DHMEQ с цисплатином относительно контрольной группы представлены в таблице 1.

После обработки данных было получено, что при использовании комбинации DHMEQ (14,2 мг/кг) с цисплатином (4 мг/кг) увеличение выживаемости составило 387 % ($p = 0,005$, log-rank test) по сравнению с контрольной группой и на 91 % по сравнению

№	Группа	Продолжительность жизни, сутки		
		средняя	медиана	максимальная
1	ОЯ (контроль)	17,4 ± 1,7	19	21
2	ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) — ежедневно	32,3 ± 2,5	34	40
3	ОЯ + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно	25,5 ± 7,4	15	73
4	ОЯ + цисплатин (4 мг/кг) + DHMEQ (14,2 мг/кг) — ежедневно	61,8 ± 8,2	73	73

Таблица 1. Результаты исследования продолжительности жизни
Table 1. Results of the life expectancy study

с группой животных, которым был введен цисплатин ($p = 0,003$, log-rank test) в монорежиме. Более 50 % животных в группе комбинации DHMEQ + цисплатин оставались живыми на 73 сутки эксперимента. При этом в группе с цисплатином не осталось ни одного животного, а в группе с DHMEQ в живых оставалось лишь одна крыса. Результаты в группе комбинации были бы выше, если бы не принудительная остановка эксперимента согласно плану продолжительности эксперимента. Медиана выживаемости в ходе исследования у группы с комбинацией DHMEQ + Цисплатин максимальна (73 дня).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показывает, что комбинация DHMEQ и цисплатина может повысить выживаемость животных, подвергшихся опухолевой терапии. В сравнении с группой, которой был введен только цисплатин, комбинация DHMEQ + цисплатин оказалась наиболее эффективной в увеличении продолжительности жизни и количества выживших животных.

Результаты данного исследования согласуются с ранее проведенными работами, которые также показывали положительный эффект комбинационной терапии. Например, в работе Z. Liu и соавт. (2018) было показано, что комбинация ресвератрола и цисплатина приводит к повышению чувствительности раковых клеток яичников к цисплатину и увеличению эффективности лечения [19].

Однако необходимо отметить, что данное исследование проводилось на животных и его результаты не всегда могут быть полностью применимы к человеческой практике. Также необходимо провести дополнительные исследования для уточнения дозировок и протоколов комбинационной терапии.

Тем не менее результаты данного исследования являются перспективными и могут послужить основой для дальнейших исследований в области комбинационной терапии рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов были получены данные, демонстрирующие потенцирующий противоопухолевый эффект (эффект комбинации больше суммарного эффекта комбинантов) DHMEQ в комбинации с цисплатином. Полученные данные также демонстрируют, что DHMEQ в комбинации с цисплатином проявляет высокую эффективность на *in vivo* модели рака яичников. Полученный потенцирующий эффект свидетельствует, что исследуемая комбинация характеризуются существенно улучшенными показателями эффективности для лечения рака яичников. По результатам исследования был получен патент «Комбинация дегидроксиметилэпоксимицина (DHMEQ) и цитостатиков для лечения рака яичника» [20].

Таким образом, можно сформулировать общий вывод по результатам проведенного исследования: DHMEQ в комбинации с цитостатиками, в частности

с цисплатином, перспективна для использования в качестве эффективного лекарственного средства для лечения и/или предотвращения рецидива рака яичников.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Исследование профинансировано за счет средств гранта Инновационного центра «Сколково».

Sponsorship data. The study was funded by a grant from the Skolkovo Innovation Center.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D., Samimi G., Runowicz C.D., et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(4):284–96. DOI: 10.3322/caac.21456
- 2 American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
- 3 Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., et al. Global Cancer Observatory: Cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
- 4 Gaona-Luviano P., Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34
- 5 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 6 Zhou Z., Wang X., Ren X., Zhou L., Wang N., Kang H. Disease burden and attributable risk factors of ovarian cancer from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study 2017. Front Public Health. 2021;9:619581. DOI: 10.3389/fpubh.2021.619581
- 7 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
- 8 Bonadio R.C., Crespo J.R., Estevez-Diz M.D.P. Ovarian cancer risk assessment in the era of next-generation sequencing. Ann Transl Med. 2020;8(24):1704. DOI: 10.21037/atm-20-1582
- 9 Harbin L.M., Gallion H.H., Allison D.B., Kolesar J.M. Next generation sequencing and molecular biomarkers in ovarian cancer—an opportunity for targeted therapy. Diagnostics (Basel). 2022;12(4):842. DOI: 10.3390/diagnostics12040842
- 10 US Preventive Services Task Force; Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Davidson K.W., et al. Screening for ovarian cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(6):588–94. DOI: 10.1001/jama.2017.21926
- 11 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Backes E.J., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(9):972–80. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0047
- 12 Micha J.P., Goldstein B., Markman M. Optimism and the continued promise of maintenance chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(4):879–80. DOI: 10.1007/s00280-017-3428-0
- 13 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A., et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(2):191–226. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0007
- 14 Nash Z., Menon U. Ovarian cancer screening: current status and future directions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;65:32–45. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010
- 15 Huang Y., Shi J., Xu Y. Long non-coding RNA NNT-AS1 contributes to cell proliferation, metastasis and apoptosis in human ovarian cancer. Oncol Lett. 2018;15(6):9264–70. DOI: 10.3892/ol.2018.8492
- 16 De Thaye E., Van de Vijver K., Van der Meulen J., Taminiau J., Wagmans G., Denys H., et al. Establishment and characterization of a cell line and patient-derived xenograft (PDX) from peritoneal metastasis of low-grade serous ovarian carcinoma. Sci Rep. 2020;10:6688. DOI: 10.1038/s41598-020-63738-6

- 17 Chan C.Y., Li H., Wu M.F., Liu C.H., Lu H.W., Lin Z.Q., et al. Dose-finding trial for hyperthermic intraperitoneal cisplatin in gynecological cancer patients receiving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:616264. DOI: 10.3389/fonc.2021.616264
- 18 Qin Z., Ren G., Yuan J., Chen H., Lu Y., Li N., et al. Systemic evaluation on the pharmacokinetics of platinum-based anticancer drugs from animal to cell level: based on total platinum and intact drugs. *Front Pharmacol.* 2020;10:1485. DOI: 10.3389/fphar.2019.01485
- 19 Liu Z., Peng Q., Li Y., Gao Y. Resveratrol enhances cisplatin-induced apoptosis in human hepatoma cells via glutamine metabolism inhibition. *BMB Rep.* 2018;51(9):474–9. DOI: 10.5483/BMBRep.2018.51.9.114
- 20 Амиров Р.А., Арыбжанов Д.Т., Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Рысбеков М.М., Умежава К., Ямиданов Р.С. Комбинация дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) и цитостатиков для лечения рака яичника: патент 2704020 С1 Российская Федерация от 22.06.2018.
- 9 Harbin L.M., Gallion H.H., Allison D.B., Kolesar J.M. Next generation sequencing and molecular biomarkers in ovarian cancer—an opportunity for targeted therapy. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):842. DOI: 10.3390/diagnostics12040842
- 10 US Preventive Services Task Force; Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Davidson K.W., et al. Screening for ovarian cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(6):588–94. DOI: 10.1001/jama.2017.21926
- 11 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Backes F.J., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(9):972–80. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0047
- 12 Micha J.P., Goldstein B., Markman M. Optimism and the continued promise of maintenance chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):879–80. DOI: 10.1007/s00280-017-3428-0
- 13 Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A., et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(2):191–226. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0007
- 14 Nash Z., Menon U. Ovarian cancer screening: current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:32–45. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010
- 15 Huang Y., Shi J., Xu Y. Long non-coding RNA NNT-AS1 contributes to cell proliferation, metastasis and apoptosis in human ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2018;15(6):9264–70. DOI: 10.3892/ol.2018.8492
- 16 De Thaye E., Van de Vijver K., Van der Meulen J., Taminiau J., Wagemans G., Denys H., et al. Establishment and characterization of a cell line and patient-derived xenograft (PDX) from peritoneal metastasis of low-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep.* 2020;(10):6688. DOI: 10.1038/s41598-020-63738-6
- 17 Chan C.Y., Li H., Wu M.F., Liu C.H., Lu H.W., Lin Z.Q., ET AL. Dose-finding trial for hyperthermic intraperitoneal cisplatin in gynecological cancer patients receiving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:616264. DOI: 10.3389/fonc.2021.616264
- 18 Qin Z., Ren G., Yuan J., Chen H., Lu Y., Li N., et al. Systemic evaluation on the pharmacokinetics of platinum-based anticancer drugs from animal to cell level: based on total platinum and intact drugs. *Front Pharmacol.* 2020;10:1485. DOI: 10.3389/fphar.2019.01485
- 19 Liu Z., Peng Q., Li Y., Gao Y. Resveratrol enhances cisplatin-induced apoptosis in human hepatoma cells via glutamine metabolism inhibition. *BMB Rep.* 2018;51(9):474–9. DOI: 10.5483/BMBRep.2018.51.9.114
- 20 Amirov R.A., Arybzhonov D.T., Gantsev Sh.K., Kzyrgalin Sh.R., Rysbekov M.M., Umezava K., Yamidanov R.S. Combination of dehydroxymethyl epoxiquinomycin (DHMEQ) and cytostatics for treating ovarian cancer: Russian Federation patent 2704020 C1 2018 June 22.

REFERENCES

- 1 Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D., Samimi G., Runowicz C.D., et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284–96. DOI: 10.3322/caac.21456
- 2 American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
- 3 Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., et al. Global Cancer Observatory: Cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
- 4 Gaona-Luviano P., Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34
- 5 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 6 Zhou Z., Wang X., Ren X., Zhou L., Wang N., Kang H. Disease burden and attributable risk factors of ovarian cancer from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study 2017. *Front Public Health.* 2021;9:619581. DOI: 10.3389/fpubh.2021.619581
- 7 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2021 (In Russ.).
- 8 Bonadio R.C., Crespo J.R., Estevez-Diz M.D.P. Ovarian cancer risk assessment in the era of next-generation sequencing. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1704. DOI: 10.21037/atm-20-1582

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-215-220>



Роль перфузионной компьютерной томографии в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений

М.В. Тимербулатов¹, А.Ф. Иткулов^{2*}, Д.Э. Байков^{1,2}, А.А. Ибатуллин^{1,2}, М.М. Хафизов²

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

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

* **Контакты:** Иткулов Артур Фиргатович, e-mail: itkulov708@gmail.com

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

Иткулов Артур Фиргатович — лаборатория радионуклидной диагностики, orcid.org/0009-0004-8621-3687

Байков Денис Энверович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0002-3210-6593

Ибатуллин Артур Альберович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8381-2850

Хафизов Мунавис Мунависович — аспирант, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0002-1287-814X

Аннотация

Введение. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки (ДБОК) является значимой медико-социальной проблемой современного общества, характеризующейся стойким снижением качества жизни пациентов и неуклонным ростом заболеваемости в популяции в целом с тенденцией к увеличению осложнений основного заболевания в виде воспалительных деструктивных изменений со стороны стенки кишки. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 63 пациента с ДБОК обоего пола в возрасте от 34 до 79 лет включительно. Все обследуемые были разделены на 3 группы в зависимости от поражения стенки ободочной кишки. В первую группу вошли 11 пациентов с неизменной стенкой кишки, во вторую группу — 43 пациента с дивертикулитом, третью группу составили 9 пациентов с аденокарциномой ободочной кишки. **Результаты и обсуждение.** При проведении перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) стенки ободочной кишки было установлено, что показатели BF при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в среднем в 1,7 раза, тогда как при злокачественных образованиях — уже в 5,3 раза. Данные BV при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в 9,2 раза, при злокачественных образованиях — в 13,6 раза. Показатели МРТ при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в 2,5 раза, при злокачественных образованиях — в 3,9 раза. Показатели PS при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в 1,7 раза, при злокачественных образованиях — в 3,8 раза. **Заключение.** Перфузионная компьютерная томография способна выявить разницу показателей микроциркуляции при воспалительных и злокачественных процессах и может применяться в общем диагностическом алгоритме для определения дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, дивертикулит, дивертикулез ободочной кишки, перфузионная компьютерная томография, ирригография, колоноскопия, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Тимербулатов М.В., Иткулов А.Ф., Байков Д.Э., Ибатуллин А.А., Хафизов М.М. Роль перфузионной компьютерной томографии в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):215–220. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-215-220>

Perfusion Computed Tomography in the Diagnosis of Colonic Diverticular Disease and its Complications

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

Artur F. Itkulov —
Radionuclide Diagnostics
Laboratory, orcid.org/0009-
0004-8621-3687

Denis E. Baikov — Dr. Sci.
(Med.), Prof., Department
of General Surgery with
Transplantology and X-ray
Diagnostics Courses for
Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0002-3210-6593

Artur A. Ibatullin — Dr. Sci.
(Med.), Prof., Department of
Surgical Diseases and New
Technologies with a Course
of Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0002-8381-2850

Munavis M. Khafizov —
Postgraduate Student,
Department of General Surgery
with Transplantology and
X-ray Diagnostics Courses
for Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0002-1287-814X

Makhmud V. Timerbulatov¹, Artur F. Itkulov^{2}, Denis E. Baikov^{1,2}, Artur A. Ibatullin^{1,2}, Munavis M. Khafizov²*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

*** Correspondence to:** Artur F. Itkulov, e-mail: itkulov708@gmail.com

Abstract

Introduction. Colonic diverticular disease (colonic diverticulitis) is considered to be a serious medical and social problem of modern society, marked by a persistent decrease in the quality of life of patients and a steady growth in morbidity with a tendency to increase complications of the underlying disease in the form of inflammatory destructive changes in the intestinal wall. **Materials and methods.** The study involved 63 patients with colonic diverticulitis, males and females, aged 34 through 79 years. All participants were divided into 3 groups, depending on the damage to the intestinal wall. The first group included 11 patients with intact intestinal wall, the second group included 43 patients with diverticulitis, and the third group — 9 patients with adenocarcinoma of the large intestine. **Results and discussion.** When performing perfusion computed tomography (PCT) of the intestinal wall, it was found that BF values in acute diverticulitis, compared to the intact intestinal wall, increased on average by 1.7 times, while in malignancies — by 5.3 times. BV values in acute diverticulitis, as compared to the intact intestinal wall, increased by 9.2, and in malignancies — 13.6 times. MRI values in acute diverticulitis, as compared to the intact intestinal wall, increased by 2.5 times, and in malignancies — 3.9 times. PS values in acute diverticulitis, as compared to the intact intestinal wall, increased by 1.7 times, and in malignancies — 3.8 times. **Conclusion.** Since PCT is able to detect the difference of microcirculation parameters in inflammatory and malignant processes, it can be used in the diagnostic algorithm to determine further treatment strategy.

Keywords: diverticular disease, diverticulitis, colonic diverticulosis, perfusion computed tomography, irrigography, colonoscopy, magnetic resonance imaging

For citation: Timerbulatov M.V., Itkulov A.F., Baikov D.E., Ibatullin A.A., Khafizov M.M. Perfusion computed tomography in the diagnosis of colonic diverticular disease and its complications. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):215–220. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-215-220>

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки (ДБОК) является стабильно прогрессирующим заболеванием, частота которого у взрослого населения в настоящее время в развитых странах Европы и Северной Америки составляет более чем две трети в популяции [1]. Местная же регионарная распространенность заболевания напрямую коррелирует с такими показателями, как возраст, географическое положение, различный образ жизни, индивидуальный характер питания и физической активности, который в дальнейшем влияет на объем поражения и особенности течения дивертикулеза [2].

Наряду с увеличением дивертикулеза как самостоятельного заболевания повышается и частота его осложнений в виде дивертикулита. В частности, исследования К. Shahedi и соавт. (2013) показали, что в среднем период формирования острого дивертикулита от момента начала заболевания составляет чуть более семи лет, а риск воспалительных осложнений со стороны измененной стенки кишки повышается пропорционально снижению возраста конкретного пациента на момент установления диагноза [3, 4].

Возвращаясь к проблеме постановки диагноза и определении стадии ДБОК, следует указать на тот факт, что постановка диагноза на основании лабораторных показателей и клинических проявлений весьма затруднительна, а выбор тактики проводимых лечебных процедур напрямую зависит от результатов инструментальной диагностики [5, 6]. С этой целью в клинической практике используется целый ряд визуализационных диагностических методов, таких как рентгеновская ирригография, колоноскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография [7].

При классическом подходе рентгеновская ирригография с раствором сульфата бария по настоящее время остается основным методом лучевой визуализации при ДБОК и ее осложнениях. Метод позволяет определить деформацию внутреннего просвета кишки, уточнить состояние ее рельефа, наличие участков затека и дефекты наполнения контрастного вещества, экстравазации контрастного вещества при перфоративных процессах [8]. Вместе с тем, по результатам проведенных научных исследований, чувствительность и специфичность метода при воспалительных осложнениях ДБОК не превышает 80–83 и 80–81 % соответственно. К основным недостаткам следует отнести невозможность качественной оценки наружных контуров пораженной кишки и состояние паракишечной клетчатки на этом уровне [9].

Следующей методикой в диагностическом арсенале следует указать ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ является наиболее доступным, неинвазивным и в последнее время широко применяемым методом лучевой диагностики у пациентов с клиническими проявлениями «острого живота». Специфичность и чувствительность метода, по наблюдениям тех же авторов, уже достигает 90 % [9].

Вместе с тем следует напомнить, что УЗИ — это операторозависимый метод визуализации, где полученное изображение не соответствует привычному пространственному геометрическому положению исследуемых структур и, в отличие от других цифровых методик, обладает не таким хорошим пространственным разрешением лоцируемых объектов. Вследствие этого УЗИ не всегда позволяет провести точную навигацию и поэтому менее предпочтительно, нежели компьютерная томография (КТ), на этапе планируемого оперативного вмешательства [10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также находит свое применение в диагностике различной патологии желудочно-кишечного тракта и, в частности, при ДБОК. Согласно наблюдениям ряда авторов, чувствительность МРТ колеблется в диапазоне 86–94 %, а специфичность составляет в среднем 88–92 % [11, 12]. Эти показатели достаточно высоки, но следует отметить, что продолжительное время сканирования зачастую не позволяет избежать двигательных артефактов, обусловленных перистальтикой стенки кишки, а небольшие размеры самих дивертикулов не исключают тот факт, что локальные изменения просто не попали в «зону интереса». Кроме того, наличие металлических имплантов, искусственных водителей ритма, неконтролируемая клаустрофобия также существенно ограничивают массовое применение метода как основного звена инструментальной диагностики [13].

Следующим и весьма перспективным методом лучевой визуализации при ДБОК в настоящее время выступает КТ. Большинство авторов рассматривают КТ уже в качестве «золотого стандарта» при дивертикулезе и его осложнениях. Метод позволяет детально оценить состояние стенки кишки, выявить все имеющиеся в ней дефекты, определить их количество и протяженность, оценить состояние паракишечной клетчатки, наличие или отсутствие дополнительных образований в межпетельных пространствах. Также метод позволяет соотносить выявленные изменения с состоянием других органов брюшной полости, тем самым выявить иные причины болевого синдрома, имитирующие ДБОК [14]. В связи с этим на практике можно столкнуться с рядом проблем. В частности, как при раке ободочной кишки, так и при дивертикулярной болезни имеет место локальное утолщение стенки кишки, деформация внутреннего рельефа, инфильтрация паракишечной клетчатки, увеличение регионарных лимфатических узлов, наличие толстостенных полостных образований и свободного газа в брюшной полости. Все это создает определенные трудности в дифференциальной диагностике, тем более что факт сочетания осложненных и неосложненных дивертикулов с наличием неопластического процесса в стенке кишки является нередким состоянием и требует самого пристального внимания. Основным диагностическим приемом применительно к обозначенной проблеме является наблюдение КТ с внутривенным болюсным усилением в динамике, когда повторное исследование проводится после проведенного курса противовоспалительной терапии.

На полученных изображениях оценивают прогрессивный или регрессивный типы выявленных изменений по отношению к первичному исследованию. Тактика во многом представляется оправданной после консервативной терапии и, как правило, характеризуется регрессом ранее выявленных инфильтративных изменений в зоне дивертикулита при осложненном течении ДБОК [15]. Но при формирующемся неопластическом процессе регистрируемая КТ картина при контрольном исследовании может быть охарактеризована как отрицательная с прогрессивным увеличением опухолевой массы и признаками поражения как прилежащих, так и отдаленных структур.

Возникает потребность в более детальной дифференциальной диагностике воспалительных и невоспалительных, неопластических изменений стенки ободочной кишки. Такой методикой потенциально способна выступать динамическая перфузионная компьютерная томография (ПКТ), оценивающая состояние всех фаз регионарного кровотока в зоне интереса.

В связи с этим, учитывая небольшое количество проведенных исследований и относительно невысокие показатели достоверности, проблема дифференциальной диагностики рака ободочной кишки и острых воспалительных осложнений при дивертикулярной болезни путем проведения КТ не может считаться решенной и требует проведения дальнейших исследований.

Целью настоящего исследования было разработать методику ПКТ у пациентов с различными заболеваниями ободочной кишки с определением показателей микроциркуляции при ДБОК без воспалительных изменений, остром дивертикулите, при злокачественных образованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовательскую группу вошли 63 пациента с диагнозом ДБОК, госпитализированных в ГКБ № 21 и Клинику БГМУ в период 2017 по 2019 год. Исследуемую группу составили лица мужского пола — 27 пациентом (42,9 %), женского — 36 (57,1 %). Средний возраст — 64 года (от 34 до 79 лет). Проводили оценку следующих характеристик: возраст, пол, количество дней лечения, длительность течения заболевания, частота осложнений, а также результаты лабораторных и инструментальных обследований. Анализировали результаты консервативной терапии и оперативных вмешательств.

ПКТ проводились на 128-срезовом компьютерном томографе GE (Optima CT 660) толщиной выделяемого среза 0,625 мм, 300 мА, с применением специальной программы CT Perfusion 4D.

На первом этапе выполняли сканирование в нативном режиме. Анализировали толщину, протяженность, структуру стенки кишки, расположение и взаимоотношение с прилежащими органами, степень стеноза просвета кишки, наличие регионарных лимфатических узлов и состояние окружающей параколической клетчатки. После уточнения зоны поражения выполняли второй этап — ПКТ. Для проведения исследования

был разработан собственный алгоритм исследования ободочной кишки. Через внутривенный периферический кубитальный катетер 18G пациенту внутривенно вводили неионный контрастный препарат с концентрацией 350–370 миллиграммов на миллилитр. Расчет контраста производился как 0,3 г/1 кг массы пациента, скорость введения 4 мл в секунду. Исследование начиналось через 5 секунд после начала внутривенного введения, продолжалось в течение 60 секунд.

Полученные изображения анализировались на специализированных рабочих станциях Advantage Workstation по реконструируемым параметрическим картам с определением значений объема и скорости регионарного кровотока (Blood Volume — BV and Blood Flow — BF), среднего времени прохождения (Mean Transit Time — MTT), значений проницаемости стенки капиллярных сосудов (PS — permeability solution).

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведенного исследования ПКТ, данных гистологических исследований биопсийного или операционного материала пациенты были разделены на три группы.

В первую группу вошли 11 (17,5 %) пациентов без выраженных клинко-рентгенологических проявлений ДБОК. На бесконтрастных нативных изображениях стенка кишки была без явных признаков воспалительного процесса, толщиной не превышала 2–3 мм. Значения плотности в ней были представлены в среднем в диапазоне 17–39 НУ. Параколическая клетчатка имела не измененное, однородное строение, плотностью от –73 до –108 НУ. Признаки регионарной лимфаденопатии не наблюдались. На параметрических картах показатели регионарного кровотока в среднем характеризовались следующими значениями: BF — $19,8 \pm 1,3$ (18,5–21,1) мл/100 г/мин; BV — $5,4 \pm 0,2$ (5,2–5,6) мл/100 г; MTT — $2,6 \pm 0,7$ (1,9–3,3) с; PS — $12,4 \pm 2,6$ (9,8–15,0) мл/100 г/мин.

Вторую группу составили 43 (68,2 %) пациента с ДБОК, осложненной дивертикулитом. По данным исследования стенка кишки была толщиной от 5 до 28 мм, плотность составляла от 32 до 51 НУ. Определялись дивертикулы, размеры которых варьировались от 4×5×8 до 9×15×18 мм. Наружные контуры воспаленных дивертикулов были нечеткие, неровные, толщина стенки достигала 4 мм. Околокишечная клетчатка инфильтративно изменена, включала в себя участки вторичной тяжистой перестройки. Плотность ее была представлена в диапазоне от –17 до –73 НУ. Регионарные лимфатические узлы были как одиночные, так и количественно увеличенные, размерами достигали 5×7×8 мм. Показатели перфузионного кровотока в этой группе составили: BF — $25,1 \pm 2,3$ (22,8–27,4) мл/100 г/мин; BV — $49,7 \pm 8,2$ (41,5–57,9) мл/100 г; MTT — $6,4 \pm 1,9$ (4,5–8,3); PS — $21,1 \pm 4,3$ (16,8–25,4) мл/100 г/мин.

В третью группу вошли 9 (14,3 %) пациентов с диагнозом «злокачественные образования ободочной кишки». По КТ-картине визуализировались утолщения кишечной стенки до 12–39 мм (муфтообразные

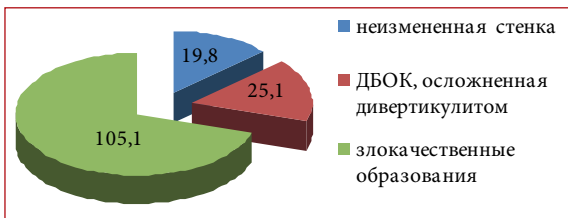


Рисунок 1. Среднее значение скорости регионарного кровотока (BF — мл/100 г/мин)

Figure 1. Mean regional blood flow velocity (BF—mL/100g/min)

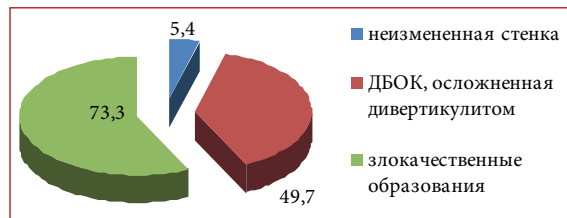


Рисунок 2. Среднее значение объема регионарного кровотока (BV — мл/100 г)

Figure 2. Mean regional blood volume (BV—mL/100g)

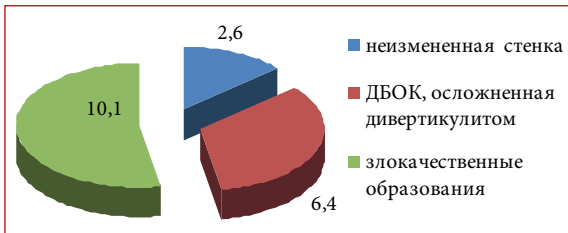


Рисунок 3. Среднее значение времени прохождения кровотока (MTT — с)

Figure 3. Mean transit time (MTT-s)

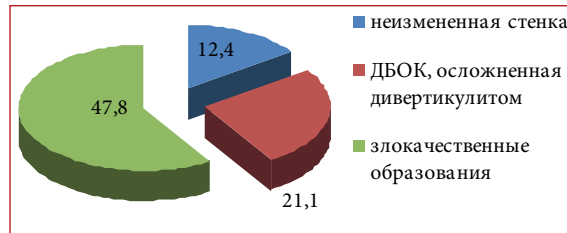


Рисунок 4. Среднее значение проницаемости стенок капилляров в интерстициальную фазу (PS — мл/100 г/мин)

Figure 4. Mean value of capillary permeability surface area in the interstitial phase (PS—mL/100g/min)

утолщения с сужением просвета до 4 мм) плотностью от 36 до 64 HU. Параколическая клетчатка определялась с инфильтрованными изменениями, тяжистой перестройкой, плотностью от –12 до –76 HU. Размеры регионарных лимфатических узлов достигали 12×22×18 мм. Показатели перфузионного кровотока составили: BF — 105,1 ± 14,4 (90,7–119,5) мл/100 г/мин; BV — 73,3 ± 5,9 (67,4–79,2) мл/100 г; MTT — 10,1 ± 1,4 (8,7–11,5) с; PS — 47,8 ± 8,3 (39,5–56,1) мл/100 г/мин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Можно выделить ряд различий в показателях перфузии на КТ: показатели скорости регионарного кровотока (BF) при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в среднем в 1,7 раза, тогда как при злокачественных образованиях уже в 5,3 раза (рис. 1). Данные по объему регионарного кровотока (BV) при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в 9,2 раза, при злокачественных образованиях — в 13,6 раза (рис. 2). Цифровые значения среднего времени прохождения кровотока (MTT) при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в 2,5 раза, при злокачественных образованиях — в 3,9 раза (рис. 3). Показатели проницаемости стенок капилляров в интерстициальную фазу (PS) при остром дивертикулите по сравнению с неизменной стенкой кишки увеличились в 1,7 раза, при злокачественных образованиях — в 3,8 раза (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно прийти к заключению, что при воспалительном процессе объемные и скоростные показатели регионарного кровотока в стенке кишки возрастают умеренно, тогда как при неопластическом процессе повышение

аналогичных показателей отмечается в несколько раз. Наиболее интересными здесь представляются значения скорости регионарного кровотока (BF) и показатели проницаемости сосудистой стенки (PS), которые опосредованно характеризуют полноценность сосудистого звена и способность депонирования контрастного вещества в межклеточном пространстве.

ПКТ способна анализировать разницу показателей микроциркуляции при воспалительных и злокачественных процессах и может применяться в общем диагностическом алгоритме для определения дальнейшей тактики лечения.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Бакулин И.Г., Сказываева Е.В., Бакулина Н.В., Ситкин С.И. и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;2:33–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69
- 2 Мишушкин О.Н., Кручинина М.А., Алтухова Е.И., Тугова Ю.Е. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика, лечение, профилактика осложнений. Медицинский Совет. 2022;6:109–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-109-115
- 3 Shahedi K., Fuller G., Bolus R., Cohen E., Vu M., Shah R., et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(12):1609–13. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.020
- 4 Altomare A., Gori M., Cocca S., Carotti S., Francesconi M., Ribolsi M., et al. Impaired colonic contractility and intestinal permeability in symptomatic uncomplicated diverticular disease. J Neurogastroenterol Motil. 2021;27(2):292–301. DOI: 10.5056/jnm20110

- 5 Белов Д.М., Зароднюк И.В., Москалев А.И., Майновская О.А. КТ признаки деструкции дивертикула при воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни ободочной кишки. Колопроктология. 2022;21(1):71–82. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-71-82
- 6 Карпущин О.Ю., Юсупова А.Ф., Панкратова Ю.С., Черкашина М.И., Ахмадуллина А.А. Компьютерная томография в диагностике и лечении воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки. Колопроктология. 2021;20(4):34–41. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-34-41
- 7 Kruis W., Germer C.T., Böhm S., Dumoulin F.L., Frieling T., Hampe J., et al. German guideline diverticular disease/diverticulitis: Part I: Methods, pathogenesis, epidemiology, clinical characteristics (definitions), natural course, diagnosis and classification. United Eur Gastroenterol J. 2022;10(9):923–939. DOI: 10.1002/ueg2.12309
- 8 Tandilava I., Urushadze O., Tsetskhladze D., Kashibadze K., Phutkaradze S., Meskhi N., et al. Retrospective analysis of CT colonoscopy of 7 years experience in a clinical practice. Radiobiol Radiat Safety. 2023;3(4):67–78.
- 9 Andeweg C.S., Wegdam J.A., Groenewoud J., van der Wilt G.J., van Goor H., Bleichrodt R.P. Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis. Scand J Gastroenterol. 2014;49(7):775–84. DOI: 10.3109/00365521.2014.908475
- 10 Ripollés T., Sebastián-Tomás J.C., Martínez-Pérez M.J., Manrique A., Gómez-Abril S.A., Torres-Sanchez T. Ultrasound can differentiate complicated and noncomplicated acute colonic diverticulitis: a prospective comparative study with computed tomography. Abdom Radiol (NY). 2021;46(8):3826–34. DOI: 10.1007/s00261-021-03060-5
- 11 Jerjen F., Zaidi T., Chan S., Sharma A., Mudliar R., Soomro K., et al. Magnetic Resonance Imaging for the diagnosis and management of acute colonic diverticulitis: a review of current and future use. J Med Radiat Sci. 2021;68(3):310–9. DOI: 10.1002/jmrs.458
- 12 Ajaj W., Debatin J.F., Lauenstein T. Colonography by magnetic resonance imaging. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(8):815–20. DOI: 10.1097/00042737-200508000-00006
- 13 Storz C., Rothenbacher T., Rospleszcz S., Linseisen J., Messmann H., De Cecco C.N., et al. Characteristics and associated risk factors of diverticular disease assessed by magnetic resonance imaging in subjects from a Western general population. Eur Radiol. 2019;29(3):1094–103. DOI: 10.1007/s00330-018-5687-5
- 14 Ардатская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., Зароднюк И.В., Ивашкин В.Т., Карпущин О.Ю. и др. Дивертикулярная болезнь. Клинические рекомендации Колопроктология. 2021;20(3):10–27. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27
- 15 Хаджи Исмаил И.А., Воробей А.В., Лагодич Н.А., Дыбов О.Г., Старостин А.М., Батурин И.К. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки: патогенез, классификация и осложнения. Медицинские новости. 2020;6:25–9.
- 2 Minushkin O.N., Kruchinina M.A., Altukhova E.I., Tugova Yu.E. Diverticular disease of the colon: diagnosis, treatment, and prevention of complications. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022;6:109–15 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-109-115
- 3 Shahedi K., Fuller G., Bolus R., Cohen E., Vu M., Shah R., et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(12):1609–13. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.020
- 4 Altomare A., Gori M., Cocco S., Carotti S., Francesconi M., Ribolsi M., et al. Impaired colonic contractility and intestinal permeability in symptomatic uncomplicated diverticular disease. J Neurogastroenterol Motil. 2021;27(2):292–301. DOI: 10.5056/jnm20110
- 5 Belov D.M., Zароднюк I.V., Moskalev A.I., Maynovskaya O.A. CT signs of diverticulum destruction in inflammatory complications of diverticular disease. Koloproktologia. 2022;21(1):71–82 (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-71-82
- 6 Karpukhin O.Yu., Yusupova A.F., Pankratova Yu.S., Cherkashina M.I., Akhmadullina A.A. Computer tomography in diagnostics and treatment of inflammatory complications of diverticular disease of the colon. Koloproktologia. 2021;20(4):34–41 (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-34-41
- 7 Kruis W., Germer C.T., Böhm S., Dumoulin F.L., Frieling T., Hampe J., et al. German guideline diverticular disease/diverticulitis: Part I: Methods, pathogenesis, epidemiology, clinical characteristics (definitions), natural course, diagnosis and classification. United Eur Gastroenterol J. 2022;10(9):923–39. DOI: 10.1002/ueg2.12309
- 8 Tandilava I., Urushadze O., Tsetskhladze D., Kashibadze K., Phutkaradze S., Meskhi N., et al. Retrospective analysis of CT colonoscopy of 7 years experience in a clinical practice. Radiobiology and Radiation Safety. 2023;3(4):67–78.
- 9 Andeweg C.S., Wegdam J.A., Groenewoud J., van der Wilt G.J., van Goor H., Bleichrodt R.P. Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis. Scand J Gastroenterol. 2014;49(7):775–84. DOI: 10.3109/00365521.2014.908475
- 10 Ripollés T., Sebastián-Tomás J.C., Martínez-Pérez M.J., Manrique A., Gómez-Abril S.A., Torres-Sanchez T. Ultrasound can differentiate complicated and noncomplicated acute colonic diverticulitis: a prospective comparative study with computed tomography. Abdom Radiol (NY). 2021;46(8):3826–34. DOI: 10.1007/s00261-021-03060-5
- 11 Jerjen F., Zaidi T., Chan S., Sharma A., Mudliar R., Soomro K., et al. Magnetic Resonance Imaging for the diagnosis and management of acute colonic diverticulitis: a review of current and future use. J Med Radiat Sci. 2021;68(3):310–9. DOI: 10.1002/jmrs.458
- 12 Ajaj W., Debatin J.F., Lauenstein T. Colonography by magnetic resonance imaging. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(8):815–20. DOI: 10.1097/00042737-200508000-00006
- 13 Storz C., Rothenbacher T., Rospleszcz S., Linseisen J., Messmann H., De Cecco C.N., et al. Characteristics and associated risk factors of diverticular disease assessed by magnetic resonance imaging in subjects from a Western general population. Eur Radiol. 2019;29(3):1094–103. DOI: 10.1007/s00330-018-5687-5
- 14 Ardatkaya M.D., Achkasov S.I., Veselov V.V., Zароднюк I.V., Ivashkin V.T., Karpukhin O.Yu., et al. Clinical guidelines. Diverticular disease. Koloproktologia. 2021;20(3):10–27 (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27
- 15 Hadji Ismail I.A., Varabei A.V., Lahodzich N.A., Dybau A.H., Starastin A.M., Baturin I.K. Diverticular disease of the colon: pathogenesis, classification and complications. Meditsinskie novosti. 2020;6:25–9 (In Russ.).

REFERENCES

- 1 Drapkina O.M., Lazebnik L.B., Bakulin I.G., Skazyvaeva E.V., Bakulina N.V., Sitkin S.I., et al. Colonic diverticular disease: clinical presentation, diagnosis, treatment, and prevention Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Gastroenterological Scientific Society of Russia, and the North- West Society of Gastroenterologists and Hepatologists. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;2:33–69 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-221-228>



Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы

А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2*}, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлов¹, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹

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

В статье рассмотрены предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Причинами первично-множественных злокачественных новообразований часто являются наличие генетической предрасположенности и семейные раковые синдромы, канцерогены окружающей среды и вредные привычки (например, табак, употребление алкоголя), наличие иммунодефицита и инфекционные заболевания, канцерогены, формирующиеся при применении различных методов лечения и т.д. Одной из причин возникновения первичного рака являются герминальные мутации, которые повышают риск развития различных первично-множественных злокачественных новообразований. Для наследственного рака характерен отягощенный семейный анамнез, ранний возраст начала и появление первично-множественных злокачественных новообразований. В статье рассмотрены различные механизмы развития первично-множественных злокачественных новообразований, особый акцент сделан на влияние канцерогенов у носителей патогенных генов, способствующих развитию рака. При воздействии на пациента множества канцерогенов важно, чтобы пациенты с уже установленным диагнозом имели информацию о возможных поздних и долгосрочных последствиях лечения и их симптомах, а также о возможном возникновении вторых злокачественных новообразований. Если основные предикторы канцерогенеза управляемы и можно проводить первичные профилактические мероприятия, то по отношению к наследственным злокачественным новообразованиям важное значение имеет вторичная профилактика. В дополнение к рекомендациям, которые специфичны для профилактики первичного рака, важно следовать рекомендациям по профилактике второго первичного рака.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, герминальные мутации, мутации зародышевой линии, канцерогенез, ДНК, химиотерапия, лучевая терапия

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И. Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):221–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-221-228>

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

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

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

Измайлов Адель Альбертович — д.м.н., orcid.org/0000-0002-8461-9243

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

Predictors of Multiple Primary Malignancies: Literature Review

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

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

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

Adel A. Izmailov — Dr. Sci.
(Med.), orcid.org/0000-0002-
8461-9243

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

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

Alexander V. Sultanbaev¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,}, Shamil I. Musin¹, Adel A. Izmailov¹, Irina A. Menshikova²,
Nadezhda I. Sultanbaeva¹*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

The present paper considers the predictors of multiple primary malignancies. The multiple primary malignancies are often induced by genetic predisposition and familial cancer syndromes, environmental carcinogens and bad habits (e.g. tobacco and alcohol abuse), immunodeficiency and infectious diseases, carcinogens occurring as a result of various treatments, etc. Germinal mutations are considered to be one of the causes of primary cancer — they increase the risk of various multiple primary malignancies. Hereditary cancers are characterized by a strong family history, early age of onset and occurrence of multiple primary malignancies. The paper considers various mechanisms of multiple primary malignancies with an emphasis on the effect of carcinogens in carriers of pathogenic genes on cancer development. In proven cases, when patients are exposed to multiple carcinogens, they should be aware of possible late and long-term effects of treatment and their symptoms, as well as secondary malignancies that might occur. When the main predictors of carcinogenesis are manageable, and primary preventive measures can be taken, the hereditary malignancies require postexposure prophylaxis. In addition to specific recommendations for the prevention of primary cancers, it is essential to follow recommendations for the prevention of second primary cancers.

Keywords: multiple primary malignancies, germinal mutations, germline mutations, carcinogenesis, DNA, chemotherapy, radiotherapy

For citation: Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I. Predictors of multiple primary malignancies: literature review. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):221–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-221-228>

ВВЕДЕНИЕ

В основе канцерогенеза находится многоступенчатый процесс изменений, злокачественной трансформации и прогрессирования, что включает повреждение ДНК и нарушение функции иммунной системы. Повреждение определенных участков генов, участвующих в митозе, гибели клеток или репарации участков ДНК отражается в увеличении мутационной нагрузки. После накопления достаточного количества мутаций нарушается контроль над функцией клетки, что приводит к развитию рака. Риск развития первично-множественных злокачественных новообразований (ПМ ЗНО) увеличивают как наличие герминальной мутации и семейных раковых синдромов [1–6], так и влияние канцерогенов окружающей среды, вредные привычки, эндокринные нарушения, наличие иммунодефицита и развитие инфекции, канцерогенные эффекты предыдущих методов лечения рака и, наконец, взаимодействие между всеми этими факторами [7–9]. В зависимости от длительности воздействия канцерогенов, мутационной нагрузки и активности противоопухолевого иммунитета будет определяться хронология манифестации первого, второго и следующих ЗНО. В зависимости от времени манифестации второго и следующего первичного рака ПМ ЗНО могут быть синхронными или метасинхронными.

По результатам статистических отчетов отмечается, что в России в 2011 году выявлено 24 774 ПМ ЗНО (17,5 на 100 000 населения), что составляет 4,7 % от всех выявленных ЗНО. Среди выявленных синхронных опухолей составили 34,1 % (8443). На конец 2011 года на учете с ПМ ЗНО состояло 105 157 пациентов, что соответствует 3,6 % от находящихся на учете онкобольных [10]. За 2021 год впервые выявлено 58 217 ПМ ЗНО, что составляет 10,0 % от выявленных ЗНО. Среди выявленных ПМ ЗНО 26,1 % (15 198 случаев) выявлены у пациентов, впервые взятых на учет в отчетном году. На конец 2021 года на учете с ПМ ЗНО состояло 236 857 пациентов, что соответствует 6,0 % от общего числа больных, состоящих под диспансерным наблюдением [10].

Из представленных отчетных данных следует, что абсолютное число заболевших и состоящих на учете пациентов с ПМ ЗНО в России за 2011–2021 годы имеет тенденцию к росту [1–5, 10–12].

Причины канцерогенеза

Курение является одной из наиболее признанных причин множественных первичных злокачественных новообразований с прямой корреляционной связью в развитии рака легких, рака желудочно-кишечного тракта [13]. У пациентов при курении кроме первичного рака легких наблюдается повышенный риск развития рака головы и шеи, мочевого пузыря и второго первичного рака легких [14].

Также с употреблением табака связаны злокачественные новообразования различных органов: желудка, печени, поджелудочной железы, почки, шейки матки и миелоидный лейкоз [14]. Среди канцерогенов алкоголь также характеризуется повышенным риском развития

рака, включая ротовую полость и глотку, пищевод, печень, толстую кишку, гортань и рак молочной железы. Сочетание нескольких канцерогенов значительно усиливает процесс развития злокачественных новообразований: чрезмерное употребление алкоголя в сочетании с табаком значительно повышает риски развития злокачественных новообразований [9, 15, 16]. Кроме внешних канцерогенов в развитии первичных злокачественных новообразований и ПМ ЗНО важное значение имеет алиментарные нарушения, определяющиеся культурой приема пищи и диетическими факторами. Особенности диеты влияют на развитие хронических заболеваний пищеварительной системы, что является предиктором онкозаболеваний. Отмечается, что алиментарные нарушения, приводящие к избыточному весу или к ожирению, являются причиной развития рака молочной железы, тела матки, яичников, толстой кишки, пищевода, желчного пузыря, почек, поджелудочной и щитовидной желез [17, 18]. Влияние избыточного веса характеризуется тем, что у этой группы пациентов наблюдается повышенный синтез эндогенных гормонов, что имеет прямое влияние в развитие рассматриваемых гормонозависимых злокачественных новообразований.

На повышенный риск развития злокачественных новообразований важную роль оказывают иммунодефицитные состояния и инфекционные заболевания, которые способствуют развитию второго и следующих первичных раков. Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния связаны с повышенным риском неходжкинской лимфомы, саркомы Капоши и плоскоклеточного рака [19]. Одним из примеров развития злокачественных новообразований является иммунодефицитное состояние, обусловленное развитием вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). У пациентов, инфицированных ВИЧ, отмечается повышенный риск развития неходжкинской лимфомы, саркомы Капоши, рака шейки матки и анального канала [19].

В развитии злокачественных новообразований у определенной категории пациентов предиктором является вирус папилломы человека (ВПЧ), который является основной причиной рака шейки матки и рака аногенитальных путей (т.е. вульвы, влагалища, промежности, ануса, полового члена). Кроме того, ВПЧ, особенно ВПЧ-16, является одной из основных причин развития рака ротоглотки [20].

При ЗНО применяются лучевая терапия и противоопухолевая лекарственная терапия, которые на здоровые ткани оказывают долгосрочные негативные эффекты и способствуют развитию второго и следующего первичного рака. Канцерогенный потенциал химиотерапии, гормонотерапии и лучевой терапии хорошо известен и представлен во многих литературных источниках [21–24]. Разными авторами представлена зависимость между применяемыми противоопухолевыми препаратами и повышенным риском развития химиоиндуцированного ЗНО [25–32]: острого лейкоза [33], миелоидного лейкоза [34, 35] и других ПМ ЗНО [19, 36–38]. При лечении онкопатологии, кроме лекарственных

препаратов, одной из основных причин развития вторых и следующих первичных ЗНО являются используемые методы лучевой терапии, которые запускают механизмы развития различных патологий: острого лейкоза, хронического миелолейкоза, рака молочной железы, легких, щитовидной железы, рака кожи, вторичных ЗНО костей и соединительных (мягких) тканей [36–39]. В последние годы особое внимание уделяется ЗНО, которые ассоциированы с наличием известных герминальных или соматических мутаций. Из доступных источников следует, что генетические факторы риска ПМ ЗНО, помимо известных синдромов, недостаточно изучены. С недавнего времени мы начали понимать генетическую основу многих типов опухолей, включая наследственные и соматические мутации. Наследственные раковые синдромы следует подозревать, если у нескольких поколений семьи диагностируются определенные виды рака в молодом возрасте, а также когда у нескольких людей в семье развивается множественный первичный рак. В настоящее время известно, что в патогенезе рака участие принимают ряд генов, куда включаются протоонкогены, онкосупрессоры и гены стабильности [40]. При возникновении спонтанных или индуцированных мутаций в указанных генах запускается канцерогенез [40].

За последние годы выявлены более 50 генов, связанных с наследственными раковыми заболеваниями [41], наличие которых увеличивает риск развития ПМ ЗНО. Известно, что развитие наследственной онкопатологии или семейных ЗНО способствуют герминальные мутации, которые характеризуются наличием генетических нарушений в каждой клетке организма, возникающих на ранней стадии развития. У данной группы пациентов развитие онкопатологии характеризуется тем, что при передаче герминальных генетических мутаций от родителей ребенку наблюдается аутосомно-доминантное проявление фенотипа [19]. У пациентов со злокачественными новообразованиями при наличии герминальных мутаций в генах репарации значительно повышается риск развития второго и следующего первичного рака, что связано с нарушением репарации поврежденных участков ДНК. Репарация участков ДНК является стандартным процессом после повреждения, которое может возникнуть как спонтанно, так и под воздействием рассматриваемых канцерогенов. Носители герминальных мутаций с общей популяцией имеют одинаковый риск повреждений ДНК, связанный с увеличением возраста, курением, потреблением алкоголя, плохим питанием, отсутствием физической нагрузки и другими канцерогенами, а также дополнительный риск от генетических мутаций от ионизирующего излучения [42–49], но у этой группы пациентов из-за нарушения системы репарации отмечается более высокий риск развития ЗНО.

При наличии определенных герминальных мутаций повышается риск развития ПМ ЗНО как при воздействии канцерогенов (например, это могут быть вирус папилломы или радиация, сигаретный дым или алкоголь, химиотерапия или лучевая терапия), так и из-за спонтанных

мутаций. При этом нужно отметить, что вторые первичные опухоли могут быть как синхронные, так и метасинхронные в зависимости от времени возникновения.

При наличии герминальных мутаций в зависимости от поврежденного гена характерно развитие ПМ ЗНО с поражением определенных органов [50].

При мутации в гене-супрессоре опухоли *VHL* короткого плеча 3-й хромосомы наблюдается предрасположенность к гемангиобластомам центральной нервной системы и сетчатки, почечно-клеточному раку, феохромоцитоме и параганглиоме, опухоли эндолимфатического мешка (ELST) и нейроэндокринным опухолям поджелудочной железы (PNET) [51, 52].

При наличии мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* наблюдается наследственный синдром рака молочной железы и яичников [53]. У носителей герминальных мутаций *BRCA1* или *BRCA2* высоким остается риск развития как первичного рака предстательной железы, поджелудочной железы и желудка, так и ПН ЗНО различных локализаций [52].

Синдром Линча вызывается наследственными мутациями по меньшей мере в пяти различных генах восстановления несоответствия (MMR), включая *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* [52]. Для синдрома Линча характерно развитие колоректального рака, рака эндометрия, рака яичников, рака тонкой кишки, рака поджелудочной железы, рака желчевыводящих и мочевыводящих путей [52, 54].

Известно, что мутация гена *PTEN* приводит к развитию синдрома Каудена, который характеризуется повышенным риском развития рака молочной железы, рака щитовидной железы и рака эндометрия [55]. У пациентов с синдромом Каудена обычно наблюдаются макроцефалия, трихилеммумы и папилломатозные папулы [52].

У носителей мутации в гене *CHEK2* существует высокий риск развития рака молочной железы, щитовидной железы, предстательной железы, почек, толстой кишки и желудка [56]. Мутации гена *CHEK2* в синергии с мутациями в других генах повышают риск развития рака в различных органах, поэтому у пациентов с данной мутацией отмечается высокий риск развития второго первичного рака [52].

Мутации *P53* вызывают синдром Ли — Фраумени, который относится к аутосомно-доминантному заболеванию и вызывает риск развития саркомы мягких тканей, остеосаркомы, рака молочной железы, опухолей головного мозга, карциномы коры надпочечников и лейкозов [52]. При синдроме Ли — Фраумени наблюдается повышенный риск ПМ ЗНО [57].

Известно, что герминальные мутации в гене *CDKN2A* (p16) предрасполагают к кожной злокачественной меланоме и характеризуются семейным синдромом множественных атипичных невусов. У данной группы пациентов также повышается риск развития рака поджелудочной железы [52, 58]. У носителей герминальных мутаций *CDKN2A* следует проводить скрининг на злокачественную меланому, но скрининг рака поджелудочной железы следует рассматривать только при наличии семейного анамнеза рака поджелудочной железы [58].

Особый интерес представляют носители герминальных мутаций гена *APC*, который характеризуется аутосомно-доминантной формой семейного аденоматозного полипоза. Наличие данной мутации предрасполагает к проявлению различных патологий: полипы дна желудка и двенадцатиперстной кишки; остеомы; зубные аномалии; врожденные гипертрофии пигментного эпителия сетчатки; опухоли мягких тканей; десмоидные опухоли; рак поджелудочной железы; рак щитовидной железы; медуллобластома; гепатобластома; аденокарцинома желчных протоков; рак толстой кишки [52, 59–61]. Наличие мутации в гене *APC* характеризуется развитием как первично-множественных злокачественных, так и доброкачественных заболеваний.

Развитие ПМ ЗНО характерно также при мутации *MUTYH*, при которой встречается сочетание нескольких патологий: колоректальный рак; рак двенадцатиперстной кишки; рак яичников; рак мочевого пузыря; рак кожи; рак молочной железы; рак эндометрия; рак щитовидной железы. При наличии мутации *MUTYH* риск развития ЗНО в два раза выше, чем у населения в целом [62–66].

Среди причин развития ПМ ЗНО следует отметить герминальную мутацию в гене *CDH1*, кодирующем белок E-кадгерин. Для носителей данной мутации характерен высокий риск развития рака желудка, рака молочной железы и наблюдается высокий риск развития ПМ ЗНО [67, 68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При развитии наследственных синдромов развития ЗНО важно знать, какие гены соответствуют каким видам рака, чтобы предложить соответствующее генетическое тестирование.

При наличии факторов, предрасполагающих к развитию ЗНО, важно, чтобы пациенты с диагнозом рак имели информацию о возможных поздних и долгосрочных последствиях лечения и их симптомах, а также о возможном возникновении вторых новообразований.

Если основные предикторы канцерогенеза управляемы и можно проводить первичные профилактические мероприятия, то в отношении наследственных злокачественных новообразований важное значение имеет вторичная профилактика. Наличие герминальных мутаций в генах репарации у больных со злокачественными новообразованиями предвещает повышенный риск развития специфических вторых первичных видов рака. Расширение знаний о пациентах с наследственным раком после радикального лечения позволит разработать конкретные меры для профилактики второго первичного рака. Немногие исследования конкретно касаются профилактики ПМ ЗНО у пациентов после лечения первичного рака, также отсутствуют конкретные рекомендации по скринингу. В дополнение к рекомендациям, которые специфичны для первичного рака, важно, чтобы пациенты следовали рекомендациям по профилактике второго рака, включая отказ от курения, физическую активность и диету, а также все стандартные методы скрининга злокачественных новообразований.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Измаилов А.А. и др. Последовательное назначение противоопухолевой лекарственной терапии у пациентки с первично-множественным метакронным раком тела матки и раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020;10(4):38–46. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3
- 2 Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2012.
- 3 Доможирова А.С., Бехтерева С.А., Аксенова И.А. Анализ выживаемости больных первично-множественными опухолями репродуктивной системы у женщин в Челябинской области на популяционном уровне. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2020;20(4):39–61.
- 4 Бехтерева С.А., Важенин А.В., Доможирова А.С. Эпидемиологические аспекты первично-множественного рака молочной железы на основе анализа выживаемости. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(2):48–52.
- 5 Пушкарев А.В., Пушкарев В.А., Галеев М.Г., Измаилов А.А., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И. и др. Первично-множественный метакронный рак, ассоциированный с мутацией в гене *BRCA-1* (случай в клинической практике). Поволжский онкологический вестник. 2021;12(1):43–49.
- 6 Sultanbaev A.V., Menshikov K., Musin Sh., Nasretdinov A., Sultanbaeva N., Menshikova I., et al. Territorial manifestation features of multiple primary malignant neoplasms in carriers of germline mutations in the *BRCA 1* gene in Republic of Bashkortostan. J Clin Oncol. 2022;40(16_suppl):e22523. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22523
- 7 Hawkins M., Bhatia S., Henderson T.O., Nathan P.C., Yan A., Teepen J.C., et al. Subsequent primary neoplasms: risks, risk factors, surveillance, and future research. Pediatr Clin North Am. 2020;67(6):1135–54. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.07.006
- 8 Kong Y., Li J., Lin H., Liang X., Zhou X. Landscapes of synchronous multiple primary cancers detected by next-generation sequencing. FEBS Open Bio. 2022;12(11):1996–2005. DOI: 10.1002/2211-5463.13491
- 9 Fraumeni J.F., Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., et al. (eds) New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda: National Cancer Institute; 2006, pp. 1–8.
- 10 Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Анализ основных показателей онкологической помощи населению России. Вопросы онкологии. 2015;61(5):750–2.
- 11 Шунько Е.Л., Важенин А.В., Шаназаров Н.А. Современное состояние проблемы развития первично-множественных злокачественных опухолей (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;(10-3):503–6.
- 12 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадава А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
- 13 Adjei Boakye E., Wang M., Sharma A., Jenkins W.D., Osazuwa-Peters N., Chen B., et al. Risk of second primary cancers in individuals diagnosed with index smoking- and non-smoking- related cancers. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(7):1765–79. DOI: 10.1007/s00432-020-03232-8
- 14 Schuller H.M. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer. Expert Rev Respir Med. 2019;13(8):761–9. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645010
- 15 Maomao C., He L., Dianqin S., Siyi H., Xinxin Y., Fan Y., et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention. Cancer Biol Med. 2022;19(8):1121–38. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231

- 16 Larsson S.C., Carter P., Kar S., Vithayathil M., Mason A.M., Michaëls-son K., et al. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003178. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003178
- 17 Recalde M., Davila-Batista V., Díaz Y., Leitzmann M., Romieu I., Freisling H., et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med.* 2021;19(1):10. DOI: 10.1186/s12916-020-01877-3
- 18 Vaidya R., Till C., Greenlee H., Hershman D.L., Unger J.M. Trends in obesity prevalence among patients enrolled in Clinical Trials for obesity-related cancers, 1986 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2234445. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34445
- 19 Copur M.S., Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(7):629384. PMID: 31365752.
- 20 Katirachi S.K., Grønlund M.P., Jakobsen K.K., Grønhoj C., von Buchwald C. The prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *Viruses.* 2023;15(2):451. DOI: 10.3390/v15020451
- 21 Cavers D., Duff R., Bikker A., Barnett K., Kanguru L., Weller D., et al. Patient and GP experiences of pathways to diagnosis of a second primary cancer: a qualitative study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):496. DOI: 10.1186/s12885-021-08238-0
- 22 Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310–9. DOI: 10.1200/JCO.19.00129
- 23 Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Gilbert E., Berg C.D., Smith S.A., Stovall M., et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer.* 2010;102(1):220–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605435
- 24 Dracham C.B., Shankar A., Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J.* 2018;36(2):85–94. DOI: 10.3857/roj.2018.00290
- 25 Leone G., Pagano L., Ben-Yehuda D., Voso M.T. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007;92(10):1389–98. DOI: 10.3324/haematol.11034
- 26 Azarova A.M., Lyu Y.L., Lin C.P., Tsai Y.C., Lau J.Y., Wang J.C., et al. Roles of DNA topoisomerase II isozymes in chemotherapy and secondary malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(26):11014–9. DOI: 10.1073/pnas.0704002104
- 27 Groot H.J., van Leeuwen F.E., Lubberts S., Horenblas S., de Wit R., Witjes J.A., et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer.* 2020;126(3):628–39. DOI: 10.1002/cnrc.32538
- 28 Меньшиков К.В., Пушкарев А.В., Султанбаев А.В., Пушкарев В.А., Шарифгалiev И.А. Радиоиндуцированная ангиосаркома влагалища: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):143–8. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148
- 29 Inskip P.D., Ries L.A., Cohen R.J., Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., et al. (eds) New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006, pp. 465–482.
- 30 Колядина И.В., Кометова В.В., Бикеев Ю.В., Хохлова С.В., Родионов В.В. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(2):38–43. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-38-43
- 31 Blok J.M., Groot H.J., Huel E.H., de Wit R., Horenblas S., Nuver J., et al. Dose-dependent effect of platinum-based chemotherapy on the risk of metachronous contralateral testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):319–27. DOI: 10.1200/JCO.20.02352
- 32 Tibana T.K., Santos R.E.T., Araújo Filho A., Bacelar B., Martins L.A., de Souza R.O., et al. Detection of additional primary malignancies: the role of CT and PET/CT combined with multiple percutaneous biopsy. *Radiol Bras.* 2019;52(3):166–71. DOI: 10.1590/0100-3984.2018.0024
- 33 Tie J., Kinde I., Wang Y., Wong H.L., Roebert J., Christie M., et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1715–22. DOI: 10.1093/annonc/mdv177
- 34 Tie J., Cohen J.D., Lahouel K., Lo S.N., Wang Y., Kosmider S., et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(24):2261–72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075
- 35 Tie J., Wang Y., Tomasetti C., Li L., Springer S., Kinde I., et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
- 36 Tanjak P., Suktitipat B., Vorasan N., Juengwiwattanakit P., Thiengrong B., Songjang C., et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1045. DOI: 10.1186/s12885-021-08766-9
- 37 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
- 38 Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A., Daly M.B., Antoniou A.C., Peock S., et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3091–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.8313
- 39 Malla M., Loree J.M., Kasi P.M., Parikh A.R. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer: current and evolving practices. *J Clin Oncol.* 2022;40(24):2846–57. DOI: 10.1200/JCO.21.02615
- 40 Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 2004;10(8):789–99. DOI: 10.1038/nm1087. PMID: 15286780.
- 41 Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature.* 2014;505(7483):302–8. DOI: 10.1038/nature12981
- 42 Ghose A., Bolina A., Mahajan I., Raza S.A., Clarke M., Pal A., et al. Hereditary ovarian cancer: towards a cost-effective prevention strategy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12057. DOI: 10.3390/ijerph191912057
- 43 Neven P., Punie K., Wildiers H., Willers N., Van Ongeval C., Van Bugenhout G., et al. Risk-reducing mastectomy in BRCA carriers: survival is not the issue. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jan;179(1):251–2. DOI: 10.1007/s10549-019-05440-4
- 44 Jeffers L., Reid J., Fitzsimons D., Morrison P.J., Dempster M. Interventions to improve psychosocial well-being in female BRCA-mutation carriers following risk-reducing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD012894. DOI: 10.1002/14651858.CD012894.pub2
- 45 King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643–6. DOI: 10.1126/science.1088759
- 46 Michaelson-Cohen R., Cohen M.J., Cohen C., Greenberg D., Shmueli A., Lieberman S., et al. Real world cost-effectiveness analysis of population screening for BRCA variants among Ashkenazi jews compared with family history-based strategies. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6113. DOI: 10.3390/cancers14246113
- 47 Li J., Zhao B., Huang T., Qin Z., Wang S.M. Human BRCA pathogenic variants were originated during recent human history. *Life Sci Alliance.* 2022 Feb 14;5(5):e202101263. DOI: 10.26508/lsa.202101263
- 48 Ormond K.E., Cho M.K. Translating personalized medicine using new genetic technologies in clinical practice: the ethical issues. *Per Med.* 2014;11(2):211–22. DOI: 10.2217/pme.13.104
- 49 Marshall E. Intellectual property. In a flurry of metaphors, justices debate a limit on gene patents. *Science.* 2013;340(6131):421. DOI: 10.1126/science.340.6131.421
- 50 Jung K.Y., Kim S.M., Kim M.J., Cho S.W., Kim B.W., Lee Y.S., et al. Genotypic characteristics and their association with phenotypic characteristics of hereditary medullary thyroid carcinoma in Korea. *Surgery.* 2018;164(2):312–8. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.018
- 51 Melmon K.L., Rosen S.W. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med.* 1964;36:595–617. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90107-x
- 52 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
- 53 Ranola J.M.O., Tsai G.J., Shirts B.H. Exploring the effect of ascertainment bias on genetic studies that use clinical pedigrees. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(12):1800–7. DOI: 10.1038/s41431-019-0467-5
- 54 Lynch P.M., Pande M. Refining risk estimates in hereditary non-polyposis colorectal cancer: are we there yet? *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(5):pkaa030. DOI: 10.1093/jncics/pkaa030
- 55 Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607–16. DOI: 10.1093/jnci/djt277
- 56 Sutcliffe E.G., Stettner A.R., Miller S.A., Solomon S.R., Marshall M.L., Roberts M.E., et al. Differences in cancer prevalence among CHEK2 carriers identified via multi-gene panel testing. *Cancer Genet.* 2020;246–247:12–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2020.07.001
- 57 Choe J.H., Kawase T., Xu A., Guzman A., Obradovic A.Z., Low-Calle A.M., et al. Li-Fraumeni syndrome-associated dimer-forming mutant p53 promotes transactivation-independent mitochondrial cell death. *Cancer Discov.* 2023 Apr 17:OF1–24. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0882
- 58 Kimura H., Klein A.P., Hruban R.H., Roberts N.J. The role of inherited pathogenic CDKN2A variants in susceptibility to pancreatic cancer. *Pancreas.* 2021;50(8):1123–30. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001888

- 59 Arslan Ates E., Alavanda C., Demir S., Keklikkiran C., Attaallah W., Özdoğan O.C., et al. Mutation spectrum of familial adenomatous polyposis patients in Turkish population: identification of 3 novel APC mutations. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(2):81–7. DOI: 10.5152/tjg.2021.201068
- 60 Campos F.G., Martinez C.A.R., Sulbaran M., Bustamante-Lopez L.A., Safatle-Ribeiro A.V. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(4):734–44. DOI: 10.21037/jgo.2019.03.06
- 61 Soons E., Siersema P.D., van Lierop L.M.A., Bisseling T.M., van Kouwen M.C.A., Nagtegaal I.D., et al. Laboratory variation in the grading of dysplasia of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis patients. *Fam Cancer.* 2023;22(2):177–86. DOI: 10.1007/s10689-022-00320-1
- 62 Stanich P.P., Pearlman R., Hinton A., Gutierrez S., LaDuca H., Hampel H., et al. Prevalence of germline mutations in polyposis and colorectal cancer-associated genes in patients with multiple colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(10):2008–15.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.008
- 63 Murphy A., Solomons J., Risby P., Gabriel J., Bedenham T., Johnson M., et al. Germline variant testing in serrated polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(5):861–9. DOI: 10.1111/jgh.15791
- 64 Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., Moiseenko F.V., Matorina O.G., Bizin I.V., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020;38(3):894–8. DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z
- 65 Abdelmaksoud-Dammak R., Miladi-Abdennadher I., Amouri A., Tahri N., Ayadi L., Khabir A., et al. High prevalence of the c.1227_1228dup (p.Glu410GlyfsX43) mutation in Tunisian families affected with MUTYH-associated polyposis. *Fam Cancer.* 2012;11(3):503–8. DOI: 10.1007/s10689-012-9543-5
- 66 Lubbe S.J., Di Bernardo M.C., Chandler I.P., Houlston R.S. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3975–80. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6853
- 67 Kaurah P., MacMillan A., Boyd N., Senz J., De Luca A., Chun N., et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007;297(21):2360–72. DOI: 10.1001/jama.297.21.2360
- 68 Xicola R.M., Li S., Rodriguez N., Reinecke P., Karam R., Speare V., et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet.* 2019;56(12):838–43. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-105991
- ing. *FEBS Open Bio.* 2022;12(11):1996–2005. DOI: 10.1002/2211-5463.13491
- 9 Fraumeni J.F., Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., et al. (eds) *New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000*. Bethesda: National Cancer Institute; 2006, pp. 1–8.
- 10 Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Analysis of key indicators of cancer care to the population of Russia. *Problems in Oncology.* 2015;61(5):750–2 (In Russ.).
- 11 Shunko E.L., Vazhenin A.V., Shanazarov N.A. Present state of the problem development primary multiple cancer (literature review). *Modern problems of science and education.* 2015;(10-3):503–6 (In Russ.).
- 12 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) *State of cancer care for population in Russia in 2021*. P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2022 (In Russ.).
- 13 Adjei Boakye E., Wang M., Sharma A., Jenkins W.D., Osazuwa-Peters N., Chen B., et al. Risk of second primary cancers in individuals diagnosed with index smoking- and non-smoking- related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(7):1765–79. DOI: 10.1007/s00432-020-03232-8
- 14 Schuller H.M. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(8):761–9. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645010
- 15 Maomao C., He L., Dianqin S., Siyi H., Xinxin Y., Fan Y., et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention. *Cancer Biol Med.* 2022;19(8):1121–38. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231
- 16 Larsson S.C., Carter P., Kar S., Vithayathil M., Mason A.M., Michaëlsen K., et al. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003178. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003178
- 17 Recalde M., Davila-Batista V., Díaz Y., Leitzmann M., Romieu I., Freisling H., et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med.* 2021;19(1):10. DOI: 10.1186/s12916-020-01877-3
- 18 Vaidya R., Till C., Greenlee H., Hershman D.L., Unger J.M. Trends in obesity prevalence among patients enrolled in Clinical Trials for obesity-related cancers, 1986 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2234445. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34445
- 19 Copur M.S., Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(7):629384. PMID: 31365752.
- 20 Katirachi S.K., Grønlund M.P., Jakobsen K.K., Gronhoj C., von Buchwald C. The prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *Viruses.* 2023;15(2):451. DOI: 10.3390/v15020451
- 21 Cavers D., Duff R., Bikkar A., Barnett K., Kanguru L., Weller D., et al. Patient and GP experiences of pathways to diagnosis of a second primary cancer: a qualitative study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):496. DOI: 10.1186/s12885-021-08238-0
- 22 Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310–9. DOI: 10.1200/JCO.19.00129
- 23 Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Gilbert E., Berg C.D., Smith S.A., Stovall M., et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer.* 2010;102(1):220–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605435
- 24 Dracham C.B., Shankar A., Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J.* 2018;36(2):85–94. DOI: 10.3857/roj.2018.00290
- 25 Leone G., Pagano L., Ben-Yehuda D., Voso M.T. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007;92(10):1389–98. DOI: 10.3324/haematol.11034
- 26 Azarova A.M., Lyu Y.L., Lin C.P., Tsai Y.C., Lau J.Y., Wang J.C., et al. Roles of DNA topoisomerase II isozymes in chemotherapy and secondary malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(26):11014–9. DOI: 10.1073/pnas.0704002104
- 27 Groot H.J., van Leeuwen F.E., Lubberts S., Horenblas S., de Wit R., Witjes J.A., et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer.* 2020;126(3):628–39. DOI: 10.1002/cncr.32538
- 28 Menshikov K.V., Pushkarev A.V., Sultanbaev A.V., Pushkarev A.A., Sharifgaliev I.A. Radiogenic vaginal angiosarcoma: a clinical case. *Creative surgery and oncology.* 2020;10(2):143–8 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148
- 29 Inskip P.D., Ries L.A., Cohen R.J., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E.,

REFERENCES

- 1 Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Menshikov K.V., Musin S.I., Izmailov A.A., et al. Sequential anticancer therapy in a patient with metachronous primary uterine cancer and breast cancer. *Malignant tumours.* 2020;10(4):38–46 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3
- 2 Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. (ed.) *State of cancer care for population in Russia in 2011*. M.: P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute; 2012 (In Russ.).
- 3 Domozhirova A.S., Bekhtereva S.A., Aksanova I.A. Analysis of the overall survival of patients with primary multiple tumors of the reproductive system in women in the Chelyabinsk region at the population level. *Bulletin of the Russian scientific center of roentgen radiology.* 2020;20(4):39–61 (In Russ.).
- 4 Behtereva S.A., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S. Epidemiological aspects of primary multiple breast cancer based on survival analysis. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(2):48–52 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20200902148
- 5 Pushkarev A.V., Pushkarev V.A., Galeev M.G., Izmailov A.A., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., et al. Primary-multiple metachronous cancer associated with mutation in the BRCA-1 gene (case in clinical practice). *Oncology bulletin of Volga region.* 2021;12(1):43–49 (In Russ.).
- 6 Sultanbaev A.V., Menshikov K., Musin Sh., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Menshikova I., et al. Territorial manifestation features of multiple primary malignant neoplasms in carriers of germline mutations in the BRCA 1 gene in Republic of Bashkortostan. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):e22523. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22523
- 7 Hawkins M., Bhatia S., Henderson T.O., Nathan P.C., Yan A., Teepen J.C., et al. Subsequent primary neoplasms: risks, risk factors, surveillance, and future research. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(6):1135–54. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.07.006
- 8 Kong Y., Li J., Lin H., Liang X., Zhou X. Landscapes of synchronous multiple primary cancers detected by next-generation sequenc-

- et al. (eds) New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006, pp. 465–482.
- 30 Kolyadina I.V., Kometova V.V., Bikeev Yu.V., Khokhlova S.V., Rodionov V.V. Radio-induced breast angiosarcoma: features of diagnostics and treatment (a clinical case and literature review). Tumors of female reproductive system. 2020;16(2):38–43 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-38-43
 - 31 Blok J.M., Groot H.J., Huele E.H., de Wit R., Horenblas S., Nuver J., et al. Dose-dependent effect of platinum-based chemotherapy on the risk of metachronous contralateral testicular cancer. J Clin Oncol. 2021;39(4):319–27. DOI: 10.1200/JCO.20.02352
 - 32 Tibana T.K., Santos R.E.T., Araújo Filho A., Bacelar B., Martins L.A., de Souza R.O., et al. Detection of additional primary malignancies: the role of CT and PET/CT combined with multiple percutaneous biopsy. Radiol Bras. 2019;52(3):166–71. DOI: 10.1590/0100-3984.2018.0024
 - 33 Tie J., Kinde I., Wang Y., Wong H.L., Roebert J., Christie M., et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2015;26(8):1715–22. DOI: 10.1093/annonc/mdv177
 - 34 Tie J., Cohen J.D., Lahouel K., Lo S.N., Wang Y., Kosmider S., et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. N Engl J Med. 2022;386(24):2261–72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075
 - 35 Tie J., Wang Y., Tomasetti C., Li L., Springer S., Kinde I., et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Sci Transl Med. 2016;8(346):346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
 - 36 Tanjak P., Sukitipat B., Vorasan N., Juengwiwattanakit P., Thienstrong B., Songjang C., et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. BMC Cancer. 2021;21(1):1045. DOI: 10.1186/s12885-021-08766-9
 - 37 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. Int J Cancer. 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
 - 38 Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A., Daly M.B., Antoniou A.C., Peock S., et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2013;31(25):3091–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.8313
 - 39 Malla M., Loree J.M., Kasi P.M., Parikh A.R. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer: current and evolving practices. J Clin Oncol. 2022;40(24):2846–57. DOI: 10.1200/JCO.21.02615
 - 40 Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med. 2004;10(8):789–99. DOI: 10.1038/nm1087. PMID: 15286780
 - 41 Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature. 2014;505(7483):302–8. DOI: 10.1038/nature12981
 - 42 Ghose A., Bolina A., Mahajan I., Raza S.A., Clarke M., Pal A., et al. Hereditary ovarian cancer: towards a cost-effective prevention strategy. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(19):12057. DOI: 10.3390/ijerph191912057
 - 43 Neven P., Punie K., Wildiers H., Willers N., Van Ongeval C., Van Bugenhout G., et al. Risk-reducing mastectomy in BRCA carriers: survival is not the issue. Breast Cancer Res Treat. 2020 Jan;179(1):251–2. DOI: 10.1007/s10549-019-05440-4
 - 44 Jeffers L., Reid J., Fitzsimons D., Morrison P.J., Dempster M. Interventions to improve psychosocial well-being in female BRCA-mutation carriers following risk-reducing surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10(10):CD012894. DOI: 10.1002/14651858.CD012894.pub2
 - 45 King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science. 2003;302(5645):643–6. DOI: 10.1126/science.1088759
 - 46 Michaelson-Cohen R., Cohen M.J., Cohen C., Greenberg D., Shmueli A., Lieberman S., et al. Real world cost-effectiveness analysis of population screening for BRCA variants among Ashkenazi Jews compared with family history-based strategies. Cancers (Basel). 2022;14(24):6113. DOI: 10.3390/cancers14246113
 - 47 Li J., Zhao B., Huang T., Qin Z., Wang S.M. Human BRCA pathogenic variants were originated during recent human history. Life Sci Alliance. 2022 Feb 14;5(5):e202101263. DOI: 10.26508/lsa.202101263
 - 48 Ormond K.E., Cho M.K. Translating personalized medicine using new genetic technologies in clinical practice: the ethical issues. Per Med. 2014;11(2):211–22. DOI: 10.2217/pme.13.104
 - 49 Marshall E. Intellectual property. In a flurry of metaphors, justices debate a limit on gene patents. Science. 2013;340(6131):421. DOI: 10.1126/science.340.6131.421
 - 50 Jung K.Y., Kim S.M., Kim M.J., Cho S.W., Kim B.W., Lee Y.S., et al. Genotypic characteristics and their association with phenotypic characteristics of hereditary medullary thyroid carcinoma in Korea. Surgery. 2018;164(2):312–8. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.018
 - 51 Melmon K.L., Rosen S.W. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. Am J Med. 1964;36:595–617. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90107-x
 - 52 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. Int J Cancer. 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
 - 53 Ranola J.M.O., Tsai G.J., Shirts B.H. Exploring the effect of ascertainment bias on genetic studies that use clinical pedigrees. Eur J Hum Genet. 2019;27(12):1800–7. DOI: 10.1038/s41431-019-0467-5
 - 54 Lynch P.M., Pande M. Refining risk estimates in hereditary non-polyposis colorectal cancer: are we there yet? JNCI Cancer Spectr. 2020;4(5):pkaa030. DOI: 10.1093/jncics/pkaa030
 - 55 Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst. 2013;105(21):1607–16. DOI: 10.1093/jnci/djt277
 - 56 Sutcliffe E.G., Stettner A.R., Miller S.A., Solomon S.R., Marshall M.L., Roberts M.E., et al. Differences in cancer prevalence among CHEK2 carriers identified via multi-gene panel testing. Cancer Genet. 2020;246–247:12–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2020.07.001
 - 57 Choe J.H., Kawase T., Xu A., Guzman A., Obradovic A.Z., Low-Calle A.M., et al. Li-Fraumeni syndrome-associated dimer-forming mutant p53 promotes transactivation-independent mitochondrial cell death. Cancer Discov. 2023 Apr 17;OF1–24. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0882
 - 58 Kimura H., Klein A.P., Hruban R.H., Roberts N.J. The role of inherited pathogenic CDKN2A variants in susceptibility to pancreatic cancer. Pancreas. 2021;50(8):1123–30. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001888
 - 59 Arslan Ates E., Alavanda C., Demir S., Keklikkuran C., Attaallah W., Özdoğan O.C., et al. Mutation spectrum of familial adenomatous polyposis patients in Turkish population: identification of 3 novel APC mutations. Turk J Gastroenterol. 2022;33(2):81–7. DOI: 10.5152/tjg.2021.201068
 - 60 Campos F.G., Martinez C.A.R., Sulbaran M., Bustamante-Lopez L.A., Safatle-Ribeiro A.V. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):734–44. DOI: 10.21037/jgo.2019.03.06
 - 61 Soons E., Siersema P.D., van Lierop L.M.A., Bisseling T.M., van Kouwen M.C.A., Nagtegaal I.D., et al. Laboratory variation in the grading of dysplasia of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis patients. Fam Cancer. 2023;22(2):177–86. DOI: 10.1007/s10689-022-00320-1
 - 62 Stanich P.P., Pearlman R., Hinton A., Gutierrez S., LaDuca H., Hampel H., et al. Prevalence of germline mutations in polyposis and colorectal cancer-associated genes in patients with multiple colorectal polyps. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(10):2008–15.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.008
 - 63 Murphy A., Solomons J., Risby P., Gabriel J., Bedenham T., Johnson M., et al. Germline variant testing in serrated polyposis syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2022;37(5):861–9. DOI: 10.1111/jgh.15791
 - 64 Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., Moiseenko F.V., Matorina O.G., Bizin I.V., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. Invest New Drugs. 2020;38(3):894–8. DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z
 - 65 Abdelmaksoud-Dammak R., Miladi-Abdennadher I., Amouri A., Tahri N., Ayadi L., Khabir A., et al. High prevalence of the c.1227_1228dup (p.Glu410GlyfsX43) mutation in Tunisian families affected with MUTYH-associated-polyposis. Fam Cancer. 2012;11(3):503–8. DOI: 10.1007/s10689-012-9543-5
 - 66 Lubbe S.J., Di Bernardo M.C., Chandler I.P., Houlston R.S. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. J Clin Oncol. 2009;27(24):3975–80. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6853
 - 67 Kaurah P., MacMillan A., Boyd N., Senz J., De Luca A., Chun N., et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. JAMA. 2007;297(21):2360–72. DOI: 10.1001/jama.297.21.2360
 - 68 Xicola R.M., Li S., Rodriguez N., Reinecke P., Karam R., Speare V., et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. J Med Genet. 2019;56(12):838–43. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-105991

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-229-237>



Обзор предикторов развития рака печени

А.И. Шерифова^{1,*}, А.М. Парсаданян²

¹ Сургутская окружная клиническая больница, Россия, Сургут

² Сургутский государственный университет, Россия, Сургут

* **Контакты:** Шерифова Афисат Иминулаховна, e-mail: sherifova87@mail.ru

Шерифова Афисат Ими-
нулаховна — аспирант,
кафедра факультетской
хирургии, онкологическое
отделение

Парсаданян Арарат Мики-
чевич — д.м.н., кафедра фа-
культетской хирургии, orcid.
org/0000-0003-4923-9859

Аннотация

Обзорная статья посвящена анализу современных литературных источников отечественных и зарубежных авторов, изучающих вопросы патологии печени и связанных с ней последствий. Первичный рак печени — злокачественная опухоль, возникающая из гепатоцитов и эпителия желчевыводящих протоков, отличающаяся от другой патологии печени быстрым прогрессированием и низкими показателями продолжительности жизни пациентов. Особое внимание уделяется морфологическому типу рака и его канцерогенезу. В статье подробно освещается канцерогенез рака печени. Многочисленные научные работы описывают рак печени как глобальную проблему здравоохранения всего мира из-за диагностирования данного заболевания на поздних стадиях, что способствует ограничению возможности лечения пациентов при данном заболевании. Анализ исследований показывает, что заболеваемость данной патологией имеет тенденцию к росту во всем мире. По имеющимся данным разных авторов, которые занимаются изучением рака в мире, ежегодно регистрируются около 906 тысяч новых случаев рака печени, и к 2040 году, по прогнозу данных исследователей, ожидается, что число болеющих достигнет более 1,4 млн человек. В заключение в данной статье кратко разбираются причины, способствующие поздней диагностике рака печени, и связанные с этим последствия.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, первичный рак печени, вирусный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, митогенактивируемая протеинкиназа-14, САФ-опосредованная мобилизация гликогена

Для цитирования: Шерифова А.И., Парсаданян А.М. Обзор предикторов развития рака печени. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):229–237. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-229-237>

Predictors of Liver Cancer: a Review

Afisat I. Sherifova^{1,*}, Ararat M. Parsadanyan²

Afisat I. Sherifova — Post-graduate Student, Department of Faculty Surgery, Oncology Unit

¹ Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russian Federation

² Surgut State University, Surgut, Russian Federation

Ararat M. Parsadanyan — Dr. Sci. (Med.), Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0003-4923-9859

* **Correspondence to:** Afisat I. Sherifova, e-mail: sherifova87@mail.ru

Abstract

The present paper reviews current publications of Russian and foreign authors addressing the issues of liver pathology and associated consequences. Primary liver cancer is a malignant tumor originated from hepatocytes and epithelium of the biliary duct. It differs from other liver pathologies by rapid progression and low life expectancy of patients. The morphology of cancer and its carcinogenesis is particularly considered. The paper describes the carcinogenesis of liver cancer in detail. Numerous scientific papers consider liver cancer as a global health issue due to the late diagnosis and, consequently, the limited treatment options for patients with this disease. The analysis of recent publications revealed that the incidence of this pathology tends to increase worldwide. According to the available data provided by different experts who study cancer globally, about 906 thousand new cases of liver cancer are registered annually and the number of patients is expected to exceed 1.4 million by 2040. In the conclusion, the present paper briefly observes the reasons of the late diagnosis of liver cancer and its consequences.

Keywords: hepatocellular carcinoma, primary liver cancer, viral hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, mitogen-activated protein kinase 14, CAF-mediated glycogen mobilization

For citation: Sherifova A.I., Parsadanyan A.M. Predictors of liver cancer: a review. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):229–237. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-229-237>

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее распространенной формой первичного рака печени и составляет около 80 % всех случаев [1, 2]. Другие типы злокачественных новообразований печени, такие как холангиоцеллюлярный рак, гепатохолангиокарциномы, фиброламеллярная карцинома, встречаются значительно реже [3].

Наиболее важные причины развития рака печени хорошо известны и включают инфицирование вирусом гепатита В (ХГВ), вирусом гепатита С (ХГС) и вирусом гепатита D (ХГД), злоупотребление алкоголем, неалкогольный стеатогепатит, афлотоксины, паразитарные заболевания желчевыводящих путей, первичный склерозирующий холангит, синдром Линча, аномалии развития билиарного тракта, гепатолитиаз, билиарный папилломатоз, болезнь Кароли и др. Появляется информация о дополнительных факторах риска, такие как избыточное накопление гликогена в гепатоцитах в результате изменения метаболизма глюкозы, наблюдающейся при ожирении и сахарном диабете.

В настоящее время имеются доказательства того, что воздействие загрязненного воздуха также повышает вероятность развития рака печени. На сегодня есть четыре эпидемиологических исследования, проведенных в Соединенных Штатах, Тайване и Европе, показавших в целом последовательную положительную связь между воздействием загрязнителей воздуха, включая твердые частицы <2,5 мкм в аэродинамическом диаметре и двуокись азота (NO₂), с повышенным риском развития рака печени [4].

В научном мире среди исследователей, изучающих гепатоканцерогенез, все большую роль отводят анализу различных хемокинов, способствующих взаимодействию между гепатоцитами, клетками Купфера, эндотелиальными и инфильтрирующими иммунными клетками. По мнению многих авторов, эти клеточные взаимодействия приводят к ремоделированию гепатоцитов и их микроокружения в сторону провоспалительных и профиброзных изменений, создавая тем самым предраковую среду.

Показатели динамики смертности в нашей стране от рака печени указывают прирост в 21,6% абсолютного числа случаев смерти и 5,65% прироста стандартизованного показателя смертности (на 100 тыс. населения) [3]. Учитывая распространенность и рост заболеваемости хронической патологией печени среди населения мира, изучение канцерогенеза данной патологии привлекает внимание ученых с целью расширения возможностей ранней диагностики и внедрения новых методов лечения.

Данная статья посвящена анализу современных литературных источников и описанию данных, полученных в результате клинических исследований отечественных и зарубежных авторов, занимающихся патологией печени.

Роль метаболизма глюкозы в возникновении рака печени

Организм человека превращает углеводы в глюкозу, которая хранится в клетках в виде гликогена

для последующего его использования. Гликоген является одной из крупнейших растворимых макромолекул и считается основной формой хранения глюкозы.

Исследователи из Чикагского университета в своей работе описали метаболические изменения, способствующие выживанию относительно нормальных и пролиферирующих мутированных клеток, называемых «предраковыми клетками», до их злокачественной трансформации, а также роль гликогена в метаболизме этих процессов. Экспериментальное исследование показало, что раковые клетки продуцируют трансформирующий фактор роста бета (TGF-β1), который активирует путь передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы-14 (p38-MAPK) к опухоль-ассоциированным фибробластам (CAF), и в результате секретируются цитокины и хемокины, которые запускают мобилизацию гликогена в раковых клетках. CAF-опосредованная мобилизация гликогена приводит к усиленной пролиферации, инвазии и метастазированию раковых клеток [5, 6].

Роль накопления гликогена в возникновении опухоли была изучена учеными из Китайско-Сямэньского университета. Они обнаружили, что клетки, инициирующие рак, адаптируют состояние хранения гликогена для улучшения их выживания. В ходе эксперимента было выявлено, что накопление гликогена обычно присутствует на ранней стадии возникновения опухолей и необходимо для ее инициации, а устранение накопления предотвращает возникновение рака печени, тогда как увеличение запасов, наоборот, ускоряет онкогенез. Содержание гликогена в образцах ткани человека с раком печени на разных стадиях системы классификации опухоли узла/метастазов (TNM) было увеличено на стадии I (ранняя стадия), но резко снижено на более поздних стадиях (II, III, IV) по сравнению со здоровой тканью печени. При мутациях CTNNB1 Мус или их комбинированная онкогенная трансформация также проявляют повышенный фенотип накопления гликогена, что указывает на то, что злокачественная трансформация клеток может потребовать накопления гликогена на этапе инициации опухоли [7].

По результатам исследования в Китае в Институте рака были получены данные, указывающие на то, что сахарный диабет (СД) 2-го типа достоверно связан с повышенным риском первичного рака печени как у мужчин (отношение рисков (ОР) = 1,63, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,06–2,51), так и у женщин (ОР = 1,64, 95 % ДИ 1,03–2,61). Скорректированное отношение рисков [aHR] = 1,80–2,48. При этом самый высокий риск возникновения рака печени наблюдался в первые пять лет после постановки диагноза СД 2-го типа и существенно снижался с увеличением продолжительности наблюдения [8].

Работы многих ученых, посвященные этой теме, подтверждают важную роль метаболизма глюкозы в поддержании роста опухолевых клеток, который приводит к биохимическим и метаболическим изменениям в клетках печени. Глюкоза является важным источником питания не только здоровых клеток организма,

но и опухолевых. Проведенные исследования показывают, что повышенный уровень глюкозы увеличивает риск возникновения рака печени. Это говорит о том, что профилактические меры, направленные на снижение глюкозы крови до установленных нормальных показателей, могут способствовать долгосрочному снижению ГЦР.

Роль неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита в возникновении рака печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний печени среди населения мира. Распространенность данного заболевания составляет до 30 % среди населения в развитых странах и около 10 % в развивающихся странах [9].

Следует отметить, что реальные данные заболеваемости НАЖБП в мире и Российской Федерации остаются неидентифицированными из-за продолжительного бессимптомного течения болезни, а также из-за сложностей диагностирования заболевания на ранней стадии. Тем не менее по данным некоторых источников показатели в России соответствуют 30 %, как и в европейских странах [10].

Заболеваемость НАЖБП связана с резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом и ожирением.

Патогенез НАЖБП основан на избыточном накоплении капель липидов в гепатоцитах (более 5 % по гистологическим данным), которое приводит к увеличению их восприимчивости к повреждению и развитию воспалительной реакции в них. Эти изменения приводят к состоянию, называемому неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), и в итоге могут привести к фиброзу, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. НАСГ печени развивается при дисбалансе между поступлением и удалением жирных кислот. При этой патологии наблюдается увеличение общего содержания жира в печени более 25 % [11]. Причиной таких нарушений может быть как избыточное поступление липидов и углеводов извне, так и белково-энергетическая недостаточность, лекарственная токсичность и печеночный липогенез *de novo*. Наряду с синтезом жирных кислот в печени гепатоциты также функционируют как резервуар для избытка липидов, которые, подвергаясь в дальнейшем в гепатоцитах митохондриальному окислению, образуют избыточное количество активных форм кислорода, что приводит к митохондриальной дисфункции [12]. В конечном счете происходит увеличение образования продуктов перекисного окисления липидов с прогрессирующим накоплением жира в печени и высвобождением провоспалительных хемокинов.

По данным многих зарубежных исследователей, НАСГ, ассоциированный с метаболическим синдромом, становится самой быстрорастущей этиологией ГЦР на Западе [13]. В связи с этим ученые всего мира проводят различные исследования с целью выявления этиологии дислипидемии и путей воздействия на нее.

В Швейцарском институте биоинженерии были проведены несколько исследований с использованием различных генетически модифицированных моделей, в которых оценили вклад ядерного рецептора, гомолог печеночного рецептора-1 (LRH-1, NR5A2), в патогенезе дислипидемии и стеатоза. Исследование показало, что LRH-1 значительно снижен у пациентов как с НАЖБП, так и с НАСГ [14].

Первоначально LRH-1 был идентифицирован как регулятор гомеостаза холестерина и желчных кислот. Однако за последнее десятилетие было выявлено множество новых функций LRH-1 в печени начиная с контроля промежуточного метаболизма и заканчивая регуляцией клеточных стрессовых реакций, воспаления, роста и пролиферации.

Кроме этого, в печени LRH-1 участвует в ранней экспрессии α -фетопротеина (АФП). АФП является наиболее распространенным белком сыворотки в развивающемся эмбрионе и сильно экспрессируется на протяжении всего эмбрионального развития печени, прежде чем исчезнуть в перинатальном периоде. У здоровых взрослых нет циркулирующего АФП, в то время как у пациентов с хроническим заболеванием печени уровень АФП повышен.

К тому же LRH-1 участвует в регуляции транскрипции генов HBV и репликации ДНК при вирусном гепатите. Другим указанием в поддержку роли LRH-1 в развитии опухоли является его участие в клеточной пролиферации и прогрессировании клеточного цикла, что в контексте предрасположенности к раку может завершиться неконтролируемой пролиферацией [14].

Взяты вместе эти результаты позволяют предположить, что LRH-1 является потенциальной мишенью для профилактики, лечения и диагностики различной патологии печени. Таким образом, требуется дальнейшее исследование LRH-1, чтобы полностью понять его роль в патогенезе заболеваний печени, поскольку он является фактором риска возникновения НАЖБП/НАСГ, цирроза печени и ГЦР.

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, смертность от патологии печени занимает 6-е место среди трудоспособного населения, что представляет собой огромную медико-социальную проблему [15]. Изучение роли LRH-1 в патогенезе важно для разработки селективных терапевтических средств для профилактики и лечения заболеваний печени.

Канцерогенез рака печени при вирусных гепатитах

Хронические вирусные инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ХГВ) и С (ХГС), остаются доминирующими факторами риска в развитии рака печени. По имеющимся данным, на сегодня только на хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита В, приходится более 50 % случаев ГЦР. По данным одного исследования, проведенного в Республике Саха (Якутия, РФ), у больных с ГЦР анамнез был отягощен хроническим гепатитом В в 38,4 %, ХГС в 32,8 % и ХГД в 28,8 % случаев. Автор данной работы также отмечает,

что по данным исследования у 2/3 обследованных пациентов сохранялась репликативная активность вирусов при хронических гепатитах с исходом в ГЦР при ХГД в 55,6% случаев, а частота репликации при ХГВ и ХГС составляла 40,0 и 31,2% [16].

Подобное исследование проводилось в Шанхайском институте рака в больнице Ренджи с долгосрочным наблюдением за пациентами с ХГВ. Заболеваемость ГЦР в наблюдаемой группе была значительно выше, чем в группе не имеющих в анамнезе ХГВ, с коэффициентом заболеваемости 12,32 (95% ДИ = 7,16–21,21, $p < 0,0001$) [17]. Эти наблюдения показывают, что онкоген-активирующая вирусная инфекция способствует перестройке генетического материала гепатоцита и тем самым значительно увеличивает риск возникновения ГЦР.

Несколько исследований продемонстрировали значительное повышение в крови содержание IL-23 у людей с хронической вирусной инфекцией с исходом в ГЦР в течение 10 лет. Была обнаружена положительная корреляция между экспрессией IL-23 в печени с вирусной нагрузкой ДНК и уровнями АЛТ и АСТ в сыворотке у пациентов с ХГВ [18].

Клинические исследования, сосредоточенные на роли IL-23 в некоторых моделях канцерогенеза у мышей, показали, что трансплантированные опухоли ограничены в росте у хозяев с дефицитом IL-23 или с дефицитом рецептора IL-23.

IL-23 представляет собой иммунодепрессивный противовоспалительный цитокин, увеличивающий тяжесть поражения печени у больных с хроническим гепатитом вирусной этиологии путем усиленного деления клеток Т-хелперы 17. Воспалительные макрофаги печени являются основными производителями IL-23, способствуя воспалительным реакциям в виде активации матриксной металлопротеиназы-9, усиливая ангиогенез. Исследования показали, что макрофаги, происходящие из моноцитов, продуцировали большее количество IL-23 и опосредованный макрофагами ангиогенез значительно усиливался после стимуляции цитокиновыми коктейлями, содержащими IL-23, по сравнению с их отсутствием. Развитие опухоли также значительно ингибировалось после блокирования активности IL-23 с помощью нейтрализующих антител [19].

Кроме вышеописанного механизма, который является одним из путей онкогенных изменений, ассоциированных с хроническим гепатитом вирусной этиологии, перестройка генома гепатоцитов происходит также путем активации мощных онкогенов CCNA2 (CCNE1), участвующих в контроле клеточного деления [20, 21]. Помимо этого, в половине случаев при ГЦР, ассоциированных с ХГВ, наблюдается мутация в гене TP53 [22].

Перечисленные механизмы не охватывают все пути перестройки архитектуры гепатоцитов, и тщательное изучение канцерогенеза при хронических вирусных гепатитах позволит увеличить арсенал возможностей лечения пациентов, которые имеют большой риск развития рака печени. Кроме того, эффективное лечение вирусассоциированных хронических гепатитов, будет способствовать снижению числа ГЦР.

Роль паразитарных заболеваний желчевыводящих путей в канцерогенезе первичного рака печени

К паразитарным заболеваниям печени относится группа разнородных болезней, которые вызываются паразитами и гельминтами, локализующимися в желчевыводящих путях.

По оценкам ВОЗ, каждый четвертый житель Земли поражен паразитами, и кишечные гельминтозы занимают четвертое место по вызываемому ущербу среди всех заболеваний человека [23].

Наиболее распространенные гельминтозы: описторхоз, фасциолез, эхинококкоз, аскаридоз, стронгилоидоз, а среди протозойных инфекций желчевыводящие пути чаще поражаются при амебиазе, малярии, токсоплазмозе и др. Перечисленные паразиты, локализуясь в желчевыводящих протоках и желчном пузыре, вызывают повреждение эпителия из-за длительной воспалительной реакции, приводя к персистирующему холангиту и холестазу [24]. При этом изменения в клеточном составе крови и в костном мозге появляются в организме одними из первых, что говорит не только о местном, но и о системном действии антигенов паразита. Однако наиболее сильное повреждение протока происходит в результате реакции иммунитета человека на возбудителя.

На ранних стадиях заболевания в ответ на механическое повреждение эпителиальных клеток внутрипеченочных желчных протоков и на секрецию продуктов метаболизма паразита-антигена включаются защитные иммунные механизмы организма хозяина, приводящие к повреждению гепатоцитов и микрососудов печени, что приводит к избыточному синтезу фибрина [24, 25]. В хронической стадии заболевания гельминты при перемещении в протоке с помощью присосок захватывают и отрывают эпителий желчевыводящих путей, запуская тем самым регенераторно-гиперпластическую реакцию эпителия, что осуществляется путем образования фибрина, который формирует каркас для последующего клеточного деления [26]. Эти процессы можно рассматривать как промоторный фактор в механизме холангиокарцерогенеза.

По данным исследования, проведенного на эндемичной территории в Южной Африке, в Центре исследования печени университета Кейптауна были получены результаты, показывающие повышение общего количества связанных с фибрином и фибриногеном антигенов у пациентов с циррозом печени (от 121 до 641 нг/мл) и гепатоцеллюлярной карциномой (от 416 до 8786 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (38 до 186 нг/мл) [27]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования для более детального изучения механизмов синтеза фибрина и фибриногена при персистирующей форме хронического воспаления желчевыводящих путей и его роли в канцерогенезе первичного рака печени.

Немаловажную роль в неопластических процессах, предшествующих холангиокарциноме и возникающих на фоне паразитарных заболеваний, играет изменение биохимического состава протоковой желчи,

проявляющееся повышением концентрации деконъюгированных первичных и вторичных желчных кислот, усиливающих активацию процессов перекисного окисления липидов, приводящих к повреждению мембраны клеток протокового эпителия [28–30].

Одним из наиболее часто встречающихся гельминтозов на территории РФ является описторхоз. У проживающих на эндемичных территориях поражение желчевыводящих путей в 22 % случаев обусловлено описторхозной инвазией [31].

Население Обь-Иртышского бассейна проживает на наиболее неблагоприятной территории по описторхозу, там имеется высокий риск заражения *O. felineus*, особенно среди населения, использующего в пищу рыбопродукты, приготовленные без соответствующей кулинарной обработки [32, 33]. Следует отметить, что коренное население — ханты, по данным различных литературных источников, инвазируется *O. felineus* более 300 раз в году. Паразитарное заболевание приобретает форму суперинвазивного описторхоза гиперэндемичного очага, который характеризуется своеобразным развитием патологического процесса [34–36].

Эпидемиологически установлено, что в Обь-Иртышском бассейне значительно возрастает частота первичных холангиокарцином по сравнению с другими регионами, где население значительно ниже инвазировано гельминтами *Opisthorchis felineus*, что позволяет рассматривать данный гельминтоз как факультативный предрак печени [28]. Для него характерен высокий уровень продукции мононуклеарами периферической крови интерлейкина-6 (IL-6). Генетический анализ полиморфизмов гена рецептора IL-6 при описторхозе показал, что полиморфизм аллели 48892 A/C (Asp358Ala) в экзоне 9 (rs8192284) ассоциирован с повышенным риском развития холангиокарциномы, что позволяет рассматривать его в качестве канцерогена первой группы [37, 38].

В случае инвазии *O. felineus* также увеличивается риск развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и статистически чаще имеется тенденция к низкой дифференцировке опухоли [39].

На данный момент, по данным многочисленных источников, не существует исследований, которые отражают истинные показатели заболеваемости населения России гельминтозами и другими паразитарными заболеваниями печени.

Современный период развития научного направления, занимающегося вопросами паразитологии, характеризуется изучением не только пато- и морфогенеза, но также влиянием биотических и абиотических факторов окружающей среды на заболеваемость населения.

Такой подход позволяет выделять эндемичные районы по паразитарным заболеваниям и своевременно проводить в этих очагах первичную профилактику, тем самым уменьшая частоту новых случаев возникновения первичного рака печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что заболеваемость первичным раком печени сохраняет тенденцию роста во всем мире, данная тема остается глобальной проблемой здравоохранения. Важность изучения патогенеза рака печени состоит в быстропрогрессирующем характере и крайне неблагоприятном прогнозе данного заболевания.

Из сведений различных источников следует, что пациенты при отсутствии специализированного лечения живут в среднем 6 месяцев с момента установления диагноза, а после хирургического лечения лишь единицы переживают пятилетний рубеж [40]. Хотя в последние годы достигнут значительный прогресс в лечении рака печени, общая пятилетняя выживаемость пациентов существенно не улучшилась.

Это в основном связано с неудовлетворительными показателями ранней диагностики, высокой частотой рецидивов и метастазирования, со сложным микроокружением опухоли, обусловленным этиологически индуцированным клеточным воспалением и высокой степенью гетерогенности самой опухоли.

Диагноз «первичный рак печени» нередко выставляется с помощью неинвазивных методов: рентгенологических, с применением гепатоспецифического контрастирующего препарата, и лабораторных показателей, включая онкомаркер АФП. Однако, учитывая возможности современных методов лечения в онкологии, в клинической практике все больше растет потребность в инвазивных методах диагностики рака печени — биопсии с последующим молекулярно-генетическим исследованием опухолевого субстрата [41].

Современные возможности медицины и моделирование злокачественных опухолей на животных дают возможность изучения патогенеза первичного рака печени с целью получения надежных биомаркеров для улучшения ранней диагностики и внедрения новых методов лечения ГЦР для улучшения результатов общей выживаемости при этой патологии.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Петкав В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Антипин А.С., Волконский М.В., Филиппова В.М. и др. Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):75–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 3 Чекмазов И.А., Иваников И.О., Сапронов Г.В., Кириллова Н.Ч., Виноградова Н.Н. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(1):5–15. DOI: 10.17116/dokgastro201980115
- 4 So R., Chen J., Mehta A.J., Liu S., Strak M., Wolf K., et al. Long-term exposure to air pollution and liver cancer incidence in six European cohorts. *Int J Cancer*. 2021;149(11):1887–97. DOI: 10.1002/ijc.33743
- 5 Curtis M., Kenny H.A., Ashcroft B., Mukherjee A., Johnson A., Zhang Y., et al. Fibroblasts mobilize tumor cell glycolysis to promote proliferation and metastasis. *Cell Metab*. 2019;29:141–55.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.007
- 6 Wu K., Lin K., Li X., Yuan X., Xu P., Ni P., et al. Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2020;11:1731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01731
- 7 Liu Q., Li J., Zhang W., Xiao C., Zhang S., Nian C., et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation. *Cell*. 2021;184(22):5559–76.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.001
- 8 He X., Shi L., Wu J. Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(6):1089–98. DOI: 10.1080/03007995.2017.1421527
- 9 Smith B.W., Adams L.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;48:97–113. DOI: 10.3109/10408363.2011.596521
- 10 Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(4):32–8.
- 11 Sun Y., Demagney H., Schoonjans K. Emerging functions of the nuclear receptor LXR-1 in liver physiology and pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(8):166–145. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166145
- 12 Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(6):442–8. DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1974
- 13 Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–33. DOI: 10.1002/hep.29466
- 14 Karaoglu D.A., Uner M., Simsek C., Gure A.O., Demirkol-Canli S. Transcriptomic analysis of hepatitis B infected liver for prediction of hepatocellular carcinoma. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):188. DOI: 10.3390/biology12020188
- 15 Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю., Кейян В.А., Салиев К.Г., Сбикина Е.С. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. Терапевтический архив. 2020;92(8):73–8. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770
- 16 Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н., Игнатъева М.Е., Будацкренова Л.И. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в республике Саха (Якутия). Журнал инфектологии. 2019;11(4):79–84. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84
- 17 Chen T., Qian G., Fan C., Sun Y., Wang J., Lu P., et al. Qidong hepatitis B virus infection cohort: a 25-year prospective study in high risk area of primary liver cancer. *Hepatoma Res*. 2018;4:4. DOI: 10.20517/2394-5079.2017.50
- 18 Xia L., Tian D., Huang W., Zhu H., Wang J., Zhang Y., et al. Upregulation of IL-23 expression in patients with chronic hepatitis B is mediated by the HBx/ERK/NF-κB pathway. *J Immunol*. 2012;188(2):753–64. DOI: 10.4049/jimmunol.1101652
- 19 Pan X., Wang G. Correlations of IL-23R gene polymorphism with clinicopathological characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients after interventional therapy. *Genomics*. 2019;111(4):930–5. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.05.023
- 20 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
- 21 Bayard Q., Meunier L., Peneau C., Renault V., Shinde J., Nault J.C., et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. *Nat Commun*. 2018;9(1):5235. DOI: 10.1038/s41467-018-07552-9
- 22 Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сковородникова П.А. Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР. Злокачественные опухоли. 2016;(4, Спец. вып. 1):40–5. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45
- 23 Лысак М.М., Дарвин В.В., Яковлев Д.С. Эпидемиологические аспекты заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом на территории Российской Федерации. Обзор. В кн.: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Сургут; 2017. С. 323–326.
- 24 Sripa B., Thinkhamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., et al. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;6(5):e16541–9. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001654
- 25 Августиневич Д.Ф., Орловская И.А., Топоркова Л.Б., Вишневская Г.Б., Катохин А.В., Львова М.Н. и др. Экспериментальный описторхоз: исследование состава форменных элементов крови, гемопоэза и стартил-рефлекса у лабораторных животных. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):155–64. DOI: 10.18699/VJ16.143
- 26 Николаева В.Д. Хирургическая патология органов гепатопанкреатобилиарной зоны при описторхозе. Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. 2021;1(02):35–9.
- 27 Kruskal J.B., Robson S.C., Franks J.J., Kirsch R.E. Elevated fibrin-related and fibrinogen-related antigens in patients with liver disease. *Hepatology*. 1992;16(4):920–3. DOI: 10.1002/hep.1840160411
- 28 Федоров Н.М., Рыбка А.Г., Зотов П.Б. Влияние экзоненной микрофлоры гепатобилиарной системы на биохимический состав желчи и процессы перекисного окисления липидов мембран соматических клеток при хроническом описторхозе. Сибирский научный медицинский журнал. 2021;41(5):25–30. DOI: 10.18699/SSMJ20210503
- 29 Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):16–29. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
- 30 Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., Меньшенина А.П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017;(4-2):10–9.
- 31 Онищенко С.В., Дарвин В.В., Лысак М.М. Острый холангит у больных, проживающих в эндемическом очаге описторхоза. Анналы хирургической гепатологии. 2009;14(2):38–43.
- 32 Апсолохова О.Д., Однокурцев В.А. Паразитарные болезни рыб Якутии и их влияние на заболеваемость населения гельминтозами. Якутский медицинский журнал. 2009;4:103–5.
- 33 Козлова И.И., Остапенко Н.А., Сисин Е.И., Ежова О.А., Гузеева Т.М. К вопросу о проблеме описторхоза в гиперэндемическом очаге. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2017;3:14–9.
- 34 Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018;3:14–8.
- 35 Беляева М.И., Степанова Т.Ф., Мефодьев В.В., Пустовалова В.Я. Оценка зараженности рыб семейства карповых метацеркариями описторха в гиперэндемическом очаге Западной Сибири. Здоровье население и среда обитания. 2018;2:32–4.
- 36 Степанова Т.Ф., Пустовалова В.Я., Беляева М.И. Медицинская миграциология в аспекте проблемы описторхоза. Тюмень; 2016.
- 37 Федорова М.Г., Комарова Е.В., Цыплихин Н.О. Некоторые особенности патогенеза и патоморфологии органов при различных заболеваниях, ассоциированных с острым и

- хроническим описторхозом (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022;1:79–92. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-1-8
- 38 Косырева А.Н., Бахштановская И.В., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б., Зматракова Е.А., Ожирельева И.В. Биохимические показатели метаболических процессов у больных хроническим описторхозом с наличием генетических полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию остеопороза. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):58–63. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-58-63
 - 39 Райн В.Ю., Персидский М.А., Малахова Е.В., Анучина И.В., Халикова А.А., Тимофеева Я.Е. и др. Препараты рака поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;22(1):118–21. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-1-118-121
 - 40 Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–50. DOI: 10.1002/hep.29913
 - 41 Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308
- ## REFERENCES
- 1 Petkau V.V., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Antipin A.S., Volkonsky M.V., Filippova V.M., et al. Lenvatinib therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):75–88 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88
 - 2 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
 - 3 Chekmazov I.A., Ivanikov I.O., Sapronov G.V., Kirillova N.Ch., Vinogradova N.N. Liver cancer: etiology, pathogenesis, results of long-term clinical and epidemiological observation. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1):5–15 (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro201980115
 - 4 So R., Chen J., Mehta A.J., Liu S., Strak M., Wolf K., et al. Long-term exposure to air pollution and liver cancer incidence in six European cohorts. *Int J Cancer*. 2021;149(11):1887–97. DOI: 10.1002/ijc.33743
 - 5 Curtis M., Kenny H.A., Ashcroft B., Mukherjee A., Johnson A., Zhang Y., et al. Fibroblasts mobilize tumor cell glycogen to promote proliferation and metastasis. *Cell Metab*. 2019;29:141–55.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.007
 - 6 Wu K., Lin K., Li X., Yuan X., Xu P., Ni P., et al. Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2020;11:1731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01731
 - 7 Liu Q., Li J., Zhang W., Xiao C., Zhang S., Nian C., et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation. *Cell*. 2021;184(22):5559–76.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.001
 - 8 He X., Shi L., Wu J. Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(6):1089–98. DOI: 10.1080/03007995.2017.1421527
 - 9 Smith B.W., Adams L.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;48:97–113. DOI: 10.3109/10408363.2011.596521
 - 10 Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–8 (In Russ.).
 - 11 Sun Y., Demagny H., Schoonjans K. Emerging functions of the nuclear receptor LXR-1 in liver physiology and pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(8):166–145. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166145
 - 12 Bogomolov P.O., Kokina K.Yu., Mayorov A.Yu., Mishina E.E. Genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Current Pediatrics*. 2018;17(6):442–8 (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1974
 - 13 Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–33. DOI: 10.1002/hep.29466
 - 14 Karaoglu D.A., Uner M., Simsek C., Gure A.O., Demirkol-Canli S. Transcriptomic analysis of hepatitis B infected liver for prediction of hepatocellular carcinoma. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):188. DOI: 10.3390/biology12020188
 - 15 Anisyan A.V., Sandler Y.G., Khaimenova T.Y., Keyan V.A., Saliev K.G., Sbikina E.S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(8):73–8 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770
 - 16 Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Andreev M.N., Ignatieva M.E., Budatsyrenova L.I. Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the republic of Sakha (Yakutia). *Journal Infectology*. 2019;11(4):79–84 (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84
 - 17 Chen T., Qian G., Fan C., Sun Y., Wang J., Lu P., et al. Qidong hepatitis B virus infection cohort: a 25-year prospective study in high risk area of primary liver cancer. *Hepatology*. 2018;44:4. DOI: 10.20517/2394-5079.2017.50
 - 18 Xia L., Tian D., Huang W., Zhu H., Wang J., Zhang Y., et al. Upregulation of IL-23 expression in patients with chronic hepatitis B is mediated by the HBx/ERK/NF- κ B pathway. *J Immunol*. 2012;188(2):753–64. DOI: 10.4049/jimmunol.1101652
 - 19 Pan X., Wang G. Correlations of IL-23R gene polymorphism with clinicopathological characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients after interventional therapy. *Genomics*. 2019;111(4):930–5. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.05.023
 - 20 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
 - 21 Bayard Q., Meunier L., Peneau C., Renault V., Shinde J., Nault J.C., et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. *Nat Commun*. 2018;9(1):5235. DOI: 10.1038/s41467-018-07552-9
 - 22 Lazarevich N.L., Krivtsova O.M., Skovorodnikova P.A. Molecular and genetic features of the clinical prognosis of the hepatocellular carcinoma. *Malignant tumours*. 2016;4(1S):40–5 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45
 - 23 Lysak M.M., Darvin V.V., Yakovlev D.S. Epidemiological aspects of morbidity of echinococcosis and alveococcosis on the territory of the Russian Federation. Overview. In: *Fundamental and applied problems of human health in the North. Surgut*; 2017. P. 323–326 (In Russ.).
 - 24 Sripa B., Thinkhamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., et al. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;6(5):e16541–9. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001654
 - 25 Avgustinovich D.F., Orlovskaya I.A., Toporkova L.B., Vishnivetskaya G.B., Katokhin A.V., Lvova M.N., et al. Experimental opisthorchiasis: a study of blood cells, hematopoiesis and startle reflex in laboratory animals. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(2):155–64 (In Russ.). DOI: 10.18699/VJ16.143
 - 26 Nikolaeva V.D. Surgical pathology of the organs of hepatopancreatobiliary zone in opisthorchiasis. *Bulletin of operative surgery and topographic anatomy*. 2021;1(02):35–9 (In Russ.).
 - 27 Kruskal J.B., Robson S.C., Franks J.J., Kirsch R.E. Elevated fibrin-related and fibrinogen-related antigens in patients with liver disease. *Hepatology*. 1992;16(4):920–3. DOI: 10.1002/hep.1840160411
 - 28 Shkurupiy V.A., Karpov M.A., Klochin V.D. Effect of oxidized dextran on rat hepatocytes in toxic hepatitis of mixed etiology. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(5):25–30 (In Russ.). DOI: 10.18699/SSMJ20210503
 - 29 Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free-radical oxidation: a pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):16–29 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
 - 30 Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V., Nerodo G.A., Maximova N.A., Menshenina A.P., et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Bulletin of higher education institutes. North Caucasus region. Natural sciences*. 2017;(4-2):10–9 (In Russ.).
 - 31 Onischenko S.V., Darvin V.V., Lisak M.M. Acute cholangitis in residents of opisthorchosis endemic area. *Annals of HPB Surgery*. 2009;14(2):38–43 (In Russ.).
 - 32 Apsolihova O.D., Odnokurtsev V.A. Parasitic diseases of Yakutia fishes and their impact on the helminthes morbidity of population. *Yakut Medical Journal*. 2009;4:103–5 (In Russ.).
 - 33 Kozlova I.I., Ostapenko N.A., Sisin E.I., Ezhova O.A., Guzeva T.M. On the problem of opisthorchiasis in a hyperendemic focus. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2017;3:14–9 (In Russ.).

- 34 Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Opisthorchoz: complications and problems of treatment. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018;3:14–8 (In Russ.).
- 35 Belyaeva M.I., Stepanova T.F., Mefodyev V.V., Pustovalova V.Ya. Assessment of the infestation cyprinids by metacercaria of opisthorchis in hyperendemic nidus of the Western Siberia. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2018;2:32–4 (In Russ.).
- 36 Stepanova T.F., Pustovalova V.Ya., Belyaeva M.I. Medical migrationology in the aspect of the problem of opisthorchiasis. Tumen; 2016 (In Russ.).
- 37 Fedorova M.G., Komarova E.V., Tsyplikhin N.O. Some features of the pathogenesis and pathomorphology of organs in various diseases associated with acute and chronic opisthorchiasis (a review of literature). *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;1:79–92 (In Russ.). DOI: 10.21685/2072-3032-2022-1-8
- 38 Kosyreva A.N., Bakshtanovskaya I.V., Stepanova T.F., Zmatrakova E.A., Ozhirelyeva I.V. Metabolic biochemical parameters in chronic opisthorchiasis patients with genetic polymorphisms associated with osteoporosis susceptibility. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):58–63 (In Russ.). DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-58-63
- 39 Rayn V.U., Persidskiy M.A., Malakhova E.V., Anuchina I.V., Khalikova A.A., Timofeeva Ya.E., et al. Precursors of pancreatic cancer in background of chronic opisthorchiasis. *Medical science and education of Ural*. 2021;22(1):118–21 (In Russ.). DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-1-118-121
- 40 Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–50. DOI: 10.1002/hep.29913
- 41 Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308

Этапное хирургическое лечение больных опухолевым поражением печени и оптимальный способ формирования викарной гипертрофии ремнанта. Обзор литературы

Пельц Владислав Александрович — к.м.н., кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0001-8230-6676

Тропин Валентин Евгеньевич — хирургическое отделение № 2, orcid.org/0000-0002-1103-7162

Павленко Владимир Вячеславович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0001-9439-2049

Краснов Аркадий Олегович — к.м.н., хирургическое отделение № 2, orcid.org/0000-0001-7617-6422

В.А. Пельц^{1,2,}, В.Е. Тропин², В.В. Павленко¹, А.О. Краснов²*

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Россия, Кемерово

² Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, Россия, Кемерово

*** Контакты:** Пельц Владислав Александрович, e-mail: vpel_C@rambler.ru

Аннотация

Эволюция печеночной хирургии на современном этапе развития медицины требует от специалистов в ходе проводимого лечебно-диагностического процесса вырабатывать ориентированную на пациента рациональную хирургическую тактику и использовать современные методы в диагностике и прогнозировании пострезекционной печеночной недостаточности при хирургическом лечении опухолей печени резекционным способом, тем самым формируя подходы, способствующие уменьшению рисков развития тяжелых послеоперационных осложнений, связанных с недостаточным объемом остающейся после обширной резекции доли печени. В обзорной статье рассмотрены проблемные вопросы диагностики и лечения опухолевого поражения печени, а также даны современные представления об актуальности своевременной профилактики развития пострезекционной печеночной недостаточности. Рассмотрены способы оценки рисков развития осложнений и неблагоприятного исхода при планировании и выполнении обширных резекций печени. Дано определение понятию пострезекционной печеночной недостаточности. Освещены основные механизмы формирования викарной гипертрофии. В статье рассмотрены наиболее часто применяемые способы для формирования викарной гипертрофии паренхимы, остающейся после обширной резекции печени, их преимущества и недостатки. Рассмотрены основные возможные причины неудач при формировании стратегии двухэтапных резекций печени. На основании критического анализа имеющихся современных источников литературы определены возможные пути дальнейшего улучшения результатов обширных резекций печени.

Ключевые слова: опухолевое поражение печени, новообразования печени, обширная резекция печени, печеночная недостаточность, портэмболизация, ALLPS, метастазы новообразований

Для цитирования: Пельц В.А., Тропин В.Е., Павленко В.В., Краснов А.О. Этапное хирургическое лечение больных опухолевым поражением печени и оптимальный способ формирования викарной гипертрофии ремнанта. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):238–243. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-238-243>

Staged Surgical Treatment for Patients with Liver Tumors and Optimal Method of Vicarious Hypertrophy of the Liver Remnant: Literature Review

Vladislav A. Pelts^{1,2*}, Valentin E. Tropin², Vladimir V. Pavlenko¹, Arkadiy O. Krasnov²

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

² M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vladislav A. Pelts, e-mail: vpel_C@rambler.ru

Vladislav A. Pelts — Cand. Sci. (Med.), Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0001-8230-6676

Valentin E. Tropin — Surgery Unit No. 2, orcid.org/0000-0002-1103-7162

Vladimir V. Pavlenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0001-9439-2049

Arkadiy O. Krasnov — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 2, orcid.org/0000-0001-7617-6422

Abstract

The evolution of hepatic surgery at the present stage of medical development requires specialists to develop patient-oriented rational surgical tactics and use modern methods for the diagnosis and prediction of post-resection liver failure in the surgical treatment of liver tumors by resection, thereby forming approaches that reduce the risks of severe postoperative complications associated with insufficient liver remnants remaining after extensive resection. The paper reviews the problematic issues of diagnosis and treatment of liver tumors, as well as provides current views on the relevance of timely prevention of post-resection liver failure. The study considers methods for assessing the risks of complications and adverse outcome when planning and performing extensive liver resections, defines the concept of post-resection liver failure, and highlights the main mechanisms of vicarious hypertrophy. The paper examines the most commonly used methods for vicarious hypertrophy of the parenchyma remaining after extensive liver resection, their advantages, and disadvantages. The main possible causes of failures in developing a strategy for two-stage liver resections are analyzed. A critical analysis of available contemporary literature enabled the authors of the paper to identify possible ways to further improve the results of extensive liver resections.

Keywords: liver tumor, liver neoplasms, extensive liver resection, liver failure, portembolization, ALLPS, neoplasm metastasis

For citation: Pelts V.A., Tropin V.E., Pavlenko V.V., Krasnov A.O. Staged surgical treatment for patients with liver tumors and optimal method of vicarious hypertrophy of the liver remnant: literature review. Creative surgery and oncology. 2023;13(3):238–243. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-238-243>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современный уровень развития медицины, по-прежнему сохраняются трудности диагностики опухолей печени, доброкачественных, а также злокачественных, которые могут быть как первичными, так и метастатическими, что ведет к проблемам своевременности проведения лечения и поискам рационального применения тех или иных хирургических приемов и методик [1–13]. Заболеваемость синхронными и метастатическими метастазами колоректального рака в печень растет, а количество больных с билобарным поражением печени не снижается [1, 2, 5, 7, 8, 10]. Сказанное о метастатическом поражении печени также актуально и для первичных злокачественных новообразований печени [10, 14]. В настоящее время в ситуации, когда необходимо выполнить обширную резекцию печени (подразумевающую удаление трех и более ее сегментов), следует рассчитывать тем или иным способом объем остатка печени — так называемого ремнанта (пользоваться методиками волюметрии печени), а также учитывать прогнозируемую травматичность операции и возможные риски развития жизнеугрожающих осложнений в послеоперационном периоде [2, 3, 5, 6, 9, 13, 17, 18]. Оперативное лечение остается единственным способом, применяя который можно добиться длительной медианы выживаемости у больных злокачественными опухолями печени [3–5, 7–9, 15, 16]. Успешная «одноэтапная» резекция печени является «идеальной» задачей хирургического лечения при опухолевом поражении печени, однако последующая низкая выживаемость и большое количество послеоперационных осложнений не позволяют распространять эту практику на большинство случаев хирургической курации.

Современное состояние диагностики и лечения опухолевых поражений печени

Степень риска развития осложнений послеоперационного периода при выполнении обширных резекций печени определяется имеющимися расчетными методиками (УЗИ, КТ, МРТ-волюметрией, ICG-клиренс-тестом, статической и динамической гепатобилиосцинтиграфией и различными прогностическими шкалами (определение морфологического индекса тяжести и т. п.)) достаточно достоверно.

Этот аспект всегда следует рассматривать как определяющий фактор принятия решения о способе хирургического лечения в дооперационном периоде, с тем чтобы эффективно профилактировать развитие пострезекционной печеночной недостаточности как наиболее опасного и трудно корригируемого осложнения обширной резекции печени [1, 6, 9, 14, 16, 17, 19–25].

Адекватно выполненные мероприятия по диагностике рисков развития и в последующем адекватная профилактика пострезекционной печеночной недостаточности позволяют в большинстве случаев избежать неблагоприятных исходов послеоперационного периода [9, 14, 16, 17, 19, 25].

Рассматривая проблемы оптимизации прогностических моделей пострезекционной печеночной

недостаточности, а также выбор наилучшего способа ее профилактики, необходимо определить ее как понятие, указав диагностические критерии, а также степени тяжести ее прогноза [6, 19, 25, 26].

Пострезекционная печеночная недостаточность — это тяжелое, трудно корригируемое осложнение, которое является следствием недостаточной точности предоперационной оценки функционального резерва печени или внепланового расширения объема резекции, и ее частота может достигать 36%, а в 60–75% наблюдений может приводить к неблагоприятному исходу. Также ее можно определить как выпадение одной или более функций печени (синтетической, секреторной, детоксикационной и других), что проявляется повышением уровня билирубина крови, снижением уровня альбумина крови, гипокоагуляцией и повышением лактата сыворотки крови, появлением признаков печеночной энцефалопатии [16, 19, 20, 24, 25, 27].

Этапная резекция печени с первичной эмболизацией или лигированием долевой воротной вены при начале лечения позволяет уменьшить частоту пострезекционной печеночной недостаточности до незначимых параметров в ходе лечения, а комбинация методики дополнительным разделением паренхимы печени позволяет уменьшить сроки достижения приемлемых размеров ремнантом для проведения радикальной обширной резекции печени [9, 28, 29]. Говоря о резекционной хирургии печени и обширных резекциях печени, следует отметить вопросы безопасности выполнения операции. Это условие соблюдается, если предполагаемый остающийся объем печени составляет не менее 30% при нормальной ее функции и 40% при нарушенной функции при паренхиматозном ее поражении (при стеатогепатозе, циррозе, изменениях паренхимы печени после проведения системной или регионарной химиотерапии) [9, 24, 28].

Механизмы развития гипертрофии ремнанта рассмотрены к сегодняшнему дню достаточно подробно, тем не менее для понимания проблемы необходимо остановиться на сути протекающих процессов в печени, приводящих к ее гипертрофии, более подробно. Перевязка ветвей воротной вены и сопутствующих печеночных протоков резко увеличивает дегенеративные изменения в отключенной доле и ускоряет гипертрофию контрлатеральной доли печени. В эксперименте было доказано, что именно кровоток по воротной вене ответственен за регенерацию печени [10, 12, 30, 31]. Многие исследователи отмечают, что окклюзия правой ветви воротной вены сопровождается быстрым ростом опухоли из-за компенсаторного увеличения притока артериальной крови в пораженную долю печени после редукции портального кровотока, что создает благоприятные условия для роста опухолей, которые имеют преимущественно артериальное кровоснабжение. Еще одним фактором является индуцированный редукцией портального кровотока выброс цитокинов и стимуляторов роста, активирующих не только процессы регенерации, но и увеличение опухоли. Следующей причиной является местный ответ гепатоцитов. В результате кратковременной ишемии в клетках отключенной доли

начинается экспрессия генов, гемоксигеназы-1, ингибитора активатора плазминогена-1, продукты которых участвуют в процессах ремоделирования и репарации паренхимы печени, и эти протеины способствуют росту опухоли. Беря во внимание внутрипеченочное прогрессирование опухоли после редукции портального кровотока, следует отметить, что вопросы эффективности формирования викарной гипертрофии с одновременным уменьшением риска распространения опухоли на здоровую ткань печени крайне актуальны. Следует также указать причины отказа от этапного хирургического лечения: это прогрессирование заболевания и недостаточная гипертрофия планируемого остатка печени [10, 12, 19, 31].

Существует несколько методик, позволяющих увеличить объем остающейся паренхимы печени: портово-венная эмболизация, симультанная портальная и печеночная венозная эмболизация, открытое лигирование долевой воротной вены, лапароскопическое лигирование долевой воротной вены, лапароскопическая рентгенэндоваскулярная эмболизация долевой воротной вены, сочетание окклюзии воротной вены с разделением ткани печени и последующей резекцией печени (ALPPS), ALPPS без разделения паренхимы с применением радиочастотной и микроволновой абляции, лапароскопическая ALLPS и ее варианты, воротно-кавальное разобщение рентгенэндоваскулярное с или без окклюзией правой печеночной артерии (суть метода состоит в частичной или полной сосудистой изоляции планируемой к резекции доли печени), воротно-кавальное разобщение правой доли печени лапаротомное (суть метода состоит в полной сосудистой изоляции планируемой к резекции доли печени), сочетание рентгенэндоваскулярной окклюзии воротной вены и правой печеночной вены с ALLPS, сочетание рентгенэндоваскулярной окклюзии правой печеночной вены с ALLPS.

Каждая из перечисленных методик, обладая рядом индивидуальных преимуществ, имеет и значимые недостатки применения, которые требуют дальнейшего уточнения и изучения.

«Эталонным» по травматичности и количеству осложнений способом этапного хирургического лечения опухолей печени следует считать ALLPS. Также следует отметить, что, несмотря на то что частота завершенных резекций при ALPPS увеличивается и превышает таковую при классических двухэтапных резекциях печени, вынужденный отказ от второго этапа хирургического лечения в силу прогрессирования заболевания достигает 15–25% [2, 9, 11, 28, 32–37].

Рядом авторов отмечено, что операция ALPPS сопряжена с высокой частотой осложнений (до 65%) и летальности (12–25%). В связи с этим проводится активный поиск методов уменьшения травматичности операции [1, 3, 18, 28, 33, 38].

Рассматривая возможные недостатки методов формирования викарной гипертрофии печени, можно констатировать следующее: использование ALPPS ограничено высоким риском развития осложнений, зачастую препятствующих выполнению второго этапа.

Применение рентгенэндоваскулярных операций ограничено возможными рисками развития нефропатии, непереносимостью контрастных сред и крупными размерами опухолевого поражения, что приводит к отсутствию акустического окна для пункции внутрипеченочной ветви воротной вены [28, 39].

Лапаротомные вмешательства на сосудистых элементах воротного тракта печени избыточно травматичны и создают трудности для мобилизации сосудистых элементов ворот печени при последующих этапных резекциях печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании собственного прочтения данных литературы можно считать, что одним из путей решения проблемы пострезекционной печеночной недостаточности в случае проведения обширной резекции печени является выполнение программированной стимуляции викарной гипертрофии остающегося фрагмента печени в кратчайшие календарные сроки. Оптимальными способами в рутинной клинической практике представляются следующие: портово-венная эмболизация, лапароскопическое лигирование долевой воротной вены, воротно-кавальное разобщение правой доли печени.

Тем не менее выбор наилучшего способа формирования викарной гипертрофии печени при обширных ее резекциях требует дополнительного обоснования и углубленного изучения [9, 36, 37]. Диагностические критерии рисков развития пострезекционной печеночной недостаточности требуют дальнейшего изучения.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Мелехина О.В., Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Цвиркун В.В., Кулезева Ю.В., Старостина Н.С. и др. Хирургические методы профилактики печеночной недостаточности после обширной резекции печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(3):47–55. DOI: 10.16931/1995-5464.2016347-55
- 2 Albati N.A., Korairi A.A., Al Hasan I., Almodhaiberi H.K., Algarni A.A. Outcomes of staged hepatectomies for liver malignancy. *World J Hepatol*. 2019;11(6):513–21. DOI: 10.4254/wjh.v11.i6.513
- 3 Heinrich S., Watzka F., Lang H. Integrative concepts for liver surgery. *Visc Med*. 2020;36(5):351–8. DOI: 10.1159/000511043
- 4 Zhang L., Yang Z., Zhang S., Wang W., Zheng S. Conventional two-stage hepatectomy or associating liver partitioning and portal vein ligation for staged hepatectomy for colorectal liver metastases? A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol*. 2020;10:1391. DOI: 10.3389/fonc.2020.01391
- 5 Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Ионцев В.И. Осложнения после обширных резекций печени. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;3(51):261–6.
- 6 Восканян С.Э., Чучуев Е.С., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Башков А.Н., Журбин А.С. и др. Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) в лечении очаговых образований печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;2:39–44. DOI: 10.17116/hirurgia2018239-44

- 7 Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C., Jonas E., Freedman J. Colorectal cancer liver metastases — a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):78. DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x
- 8 Патютко Ю.И., Иванов А.А., Подлужный Д.В., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Магомедов М.М. Повторные резекции печени у больных колоректальным раком с метастазами. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(4):56–64. DOI: 10.16931/1995-5464.2019456-64
- 9 Шабунин А.В., Парфенов И.П., Бедин В.В., Тавобиллов М.М., Греков Д.Н., Карпов А.А. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:5–12. DOI: 10.17116/hirurgia20200315
- 10 Андреев А.А., Лаптиева А.Ю., Остроушко А.П. Репаративная регенерация после оперативного лечения первичных опухолей и метастатического поражения печени. *Многопрофильный стационар*. 2018;5(2):100–4.
- 11 Слободяник Е.В. Результаты предоперационной эмболизации воротной вены в лечении злокачественных новообразований печени. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2018;37(1 S1-2):233–6.
- 12 Рагулина Н.В., Ионин В.П., Калининкова М.О., Хадиева Е.Д. Изучение морфологических изменений в паренхиме печени после эмболизации ветвей воротной вены. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019;20(4(100)):73–77.
- 13 Шабунин А.В., Парфенов И.П., Бедин В.В., Тавобиллов М.М., Греков Д.Н., Дроздов П.А. и др. Сравнение паренхим-сберегающих и обширных резекций в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2019;1:42–49.
- 14 Ликарь Ю.Н., Ахаладзе Д.Г., Румянцев А.Г. Гепатобилиарная скинтиграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(1):62–9. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-62-69
- 15 Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Цвиркун В.В., Казаков И.В., Ким П.П., Ванькович А.Н. и др. Ближайшие и отдаленные результаты лапароскопических и робот-ассистированных резекций печени. Оценка опыта специализированного центра. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(1):38–46. DOI: 10.16931/1995-5464.2018138-46
- 16 Каприн А.Д., Сидоров Д.В., Рубцова Н.А., Леонтьев А.В., Ложкин М.В., Петров Л.О. и др. Прогнозирование и профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу первичных и метастатических опухолей. *Исследования и практика в медицине*. 2016;3(2):13–21. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-2
- 17 Тарасенко С.В., Жучкова У.В., Копейкин А.А., Рахмаев Т.С., Баконина И.В. Применение неинвазивного метода оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени у пациентов со злокачественными новообразованиями печени. *Наука молодых (Erguditio Juvenium)*. 2018;6(2):242–51.
- 18 Навматула А.Ю., Цикоридзе М.Ю., Альмухаметова Ф.Р., Царегородцев А.Е., Братов О.З., Савчук С.А. и др. Двухэтапная резекция печени по методике ALPPS. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021;16(3):36–41. DOI: 10.25881/20728255_2021_16_3_36
- 19 Загайнов Е.М., Серегин А.А., Зайцев А.И., Комаров Д.В., Шарабрин Е.Г., Рыхтик П.И. и др. Современные методы стимуляции викарной гипертрофии фрагмента печени перед обширной резекцией: оценка эффективности и пути улучшения результатов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(3):25–33. DOI: 10.16931/1995-5464.2016325-33
- 20 Коваленко Ю.А., Тупикин К.А., Вишневецкий В.А., Чжао А.В. Способ послеоперационного прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности: патент 2609731 С. Российская Федерация. От 02.02.2017.
- 21 Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Кудрявцева А.В., Железняк И.С., Котив Б.Н., Алентьев С.А. и др. Применение КТ-волюметрии и клиренс-теста с индоцианином зеленым для определения показаний к предоперационной эмболизации воротной вены. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(3):34–46. DOI: 10.16931/1995-5464.2016334-46
- 22 Плеханов А.Н., Товаршинов А.И. Способ прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности у больных с очаговыми образованиями печени: патент 2488113 С1. Российская Федерация. От 20.07.2013.
- 23 Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Косик А.А., Хлобыстин Р.Ю. Оценка риска развития пострезекционной печеночной недостаточности. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2021;2:33–6. DOI: 10.35177/1994-5191-2021-2-33-36
- 24 Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Девятов А.В., Сайдазимов Е.М., Нишанов М.Ш., Хакимов Ю.У. Результаты резекционных вмешательств на печени на фоне хронической диффузной гепатопатии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015;8(2):142–50.
- 25 Алиханов Р.Б., Ефанов М.Г., Субботин В.В., Новикова Е.В., Щадрина К.В., Булдаков М.Ю. Лечение пострезекционной печеночной недостаточности тяжелой степени. Анализ специализированного центра. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;12:88–92. DOI: 10.17116/hirurgia202012188
- 26 Ремезов М.Б., Верлянюк М.С., Лаптиева А.Ю., Остроушко А.П. Современные подходы к классификации печеночной недостаточности. *Многопрофильный стационар*. 2022;9(2):70–7.
- 27 Дунаевская С.С., Косик А.А., Наркевич А.Н. Факторы риска развития пострезекционной печеночной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;2:17–21. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16607
- 28 Yamazaki S., Takayama T. Current topics in liver surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(2):146–159. DOI: 10.1002/ags3.12233
- 29 Olthof P.B., Van Gulik T.M., Groot Koerkamp B., Aldrighetti L., Alikhanov R., Cescon M., et al. Portal vein embolization is associated with reduced liver failure and mortality in high-risk resections for perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(7):2311–8. DOI: 10.1245/s10434-020-08353-5
- 30 Майбородин И.В., Фигуренко Н.Ф., Майбородина В.И., Оноприенко Н.В. Некоторые аспекты регенерации печени после резекции в клинике и эксперименте. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;4:47–52. DOI: 10.17116/hirurgia202004147
- 31 Андреев А.А., Остроушко А.П., Лаптиева А.Ю., Глухов А.А. Репаративная регенерация печени после сегментарной резекции (литературный обзор). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;5–6:183–90. DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190
- 32 Heil J., Schadde E. Simultaneous portal and hepatic vein embolization before major liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(5):1295–305. DOI: 10.1007/s00423-020-01960-6
- 33 Sparrelid E., Hasselgren K., Røskov B.L., Larsen P.N., Schultz N.A., Carling U., et al. How should liver hypertrophy be stimulated? A comparison of upfront associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) and portal vein embolization (PVE) with rescue possibility. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(1):1–8. DOI: 10.21037/hbsn.2019.10.36
- 34 Plewe J.M., Wabitsch S., Krenzien F., Haber P., Denecke T., Gebauer B., et al. Single-incision laparoscopic surgery portal vein embolization before extended hepatectomy. *J Minim Access Surg*. 2019;16(2):185–9. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_211_18
- 35 Baili E., Tsilimigras D.I., Moris D., Sahara K., Pawlik T.M. Technical modifications and outcomes after Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) for primary liver malignancies: A systematic review. *Surg Oncol*. 2020;33:70–80. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.01.010
- 36 Are C., Iacovitti S., Prete F., Crafa F.M. Feasibility of laparoscopic portal vein ligation prior to major hepatectomy. *HPB (Oxford)*. 2008;10(4):229–33. DOI: 10.1080/13651820802175261
- 37 Sparrelid E., Olthof P.B., Dasari B.V.M., Erdmann J.I., Santol J., Starlinger P., et al. Current evidence on posthepatectomy liver failure: comprehensive review. *BJS Open*. 2022;6(6):zrac142. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac142
- 38 Щербя А.Е., Ефимов Д.Ю., Кирковский Л.В., Юрлевич Д.И., Руммо О.О. Эмболизация воротной вены и ALPPS как хирургические методы профилактики пострезекционной печеночной недостаточности. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(3):56–63. DOI: 10.16931/1995-5464.2016356-63
- 39 Заманов Э.Н., Ефанов М.Г. Прогнозирование и профилактика тяжелых осложнений при радикальном хирургическом лечении воротной холангиокарциномы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022;27(1):64–71. DOI: 10.16931/1995-5464.2022-1-64-71

REFERENCES

- 1 Melekhina O.V., Efanov M.G., Alikhanov R.B., Tsvirkun V.V., Kuleznyova Yu.V., Starostina N.S., et al. Surgical methods for liver failure prevention after advanced hepatectomies. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016;21(3):47–55 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2016347-55
- 2 Albat N.A., Korairi A.A., Al Hasan I., Almodhaiberi H.K., Algarni A.A. Outcomes of staged hepatectomies for liver malignancy. *World J Hepatol*. 2019;11(6):513–21. DOI: 10.4254/wjh.v11.i6.513

- 3 Heinrich S., Watzka F., Lang H. Integrative concepts for liver surgery. *Visc Med.* 2020;36(5):351–8. DOI: 10.1159/000511043
- 4 Zhang L., Yang Z., Zhang S., Wang W., Zheng S. Conventional two-stage hepatectomy or associating liver partitioning and portal vein ligation for staged hepatectomy for colorectal liver metastases? A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2020;10:1391. DOI: 10.3389/fonc.2020.01391
- 5 Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Iontsev V.I. Complications after extensive liver resections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2015;3(51):261–6 (In Russ.).
- 6 Voskanyan S.Ae., Chuchuev E.S., Artem'ev A.I., Zabezhinskiy D.A., Bashkov A.N., Zhurbin A.S., et al. Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) in focal liver diseases management. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2018;2:39–44 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2018239-44
- 7 Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C., Jonas E., Freedman J. Colorectal cancer liver metastases — a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018;18(1):78. DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x
- 8 Patyutko Y.I., Ivanov A.A., Podluzhny D.V., Kotelnikov A.G., Polyakov A.N., Magomedov M.M. Repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2019;24(4):56–64 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2019456-64
- 9 Shabunin A.V., Parfenov I.P., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Karpov A.A. Specific complications of liver resection and their prevention. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;3:5–12 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20200315
- 10 Andreeva A.A., Laptieva A.U., Ostroushko A.P. Reparative regeneration after surgical treatment of primary tumors and metastatic liver disease. *Mnogoprofilnyy stacionar.* 2018;5(2):100–4 (In Russ.).
- 11 Slobodyanik E.V. Results of preoperative embolization of the portal vein in the treatment of liver malignancies. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2018;37(1 S1-2):233–6 (In Russ.).
- 12 Ragulina N.V., Ionin V.P., Kalinnikova M.O., Hadieva E.D. Study of morphological changes in liver parenchyma after embolization of portal vein branches. *Medical science and education of the Urals.* 2019;20(4(100)):73–7 (In Russ.).
- 13 Shabunin A.V., Parfenov I.P., Bedin V.V., Grekov D.N., Tavobilov M.M., Drozdov P.A., et al. Comparison of parenchyma-saving and extensive resections in the treatment of patients with metastasis of colorectal cancer to the liver. *Herald of surgical gastroenterology.* 2019;1:42–9 (In Russ.).
- 14 Likar Yu.N., Akhaladze D.G., Rumyantsev A.G. Hepatobiliary scintigraphy in the preoperative assessment of the future remnant liver function (literature review and own examples). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2020;7(1):62–9 (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-62-69
- 15 Efanov M.G., Alikhanov R.B., Tsvirkun V.V., Kazakov I.V., Kim P.P., Vankovich A.N., et al. Early and long-term outcomes of laparoscopic and robot-assisted liver resections. Specialized center's experience. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2018;23(1):38–46 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2018138-46
- 16 Kaprin A.D., Sidorov D.V., Rubtsova N.A., Leontyev A.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., et al. Prediction and prevention of liver failure after major liver primary and metastatic tumors resection. *Research and Practical Medicine Journal.* 2016;3(2):13–21 (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-2
- 17 Tarasenko S.V., Juchkova U.V., Kopeykin A.A., Rachmaev T.S., Bacolina I.V. The use of a non-invasive method for assessing the functional state of residual liver parenchyma in patients with malignant neoplasm of the liver. *Science of the Young (Eruditio Juvenium).* 2018;6(2):242–51 (In Russ.).
- 18 Navmatulya A.Yu., Cikoridze M.Yu., Al'muhametova E.R., Caregorodcev A.E., Bratov O.Z., Savchuk S.A., et al. Two-stage liver resection ALPPS. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2021;16(3):36–41 (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2021_16_3_36
- 19 Zagainov E.M., Seregin A.A., Zaytsev A.I., Komarov D.V., Sharabrin E.G., Rykhtik P.I., et al. Modern methods of liver fragment vicarious hypertrophy stimulation prior to advanced resections: assessment of efficiency and ways to improve the results. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2016;21(3):25–33 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2016325-33
- 20 Kovalenko Yu.A., Tupikin K.A., Vishnevskij V.A., Chzhao A.V. Method of postoperative prediction of post-resection liver failure: Russian Federation patent 2609731 C 2017 February 02.
- 21 Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Kudryavtseva A.V., Zheleznyak I.S., Kotiv B.N., Alentyev S.A., et al. The results of cr-volumetry and clearance test with indocyanine green as indications for preoperative portal vein embolization. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2016;21(3):34–46 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2016334-46
- 22 Plekhanov A.N., Tovarshinov A.I. Method for prediction of postresection hepatic failure in patients with focal hepatic lesions: Russian Federation patent 2488113 C1 2013 July 20.
- 23 Vinnik Yu.S., Dunaevskaya S.S., Kosik A.A., Hlobystin R.Yu. Risk assessment of post-sectional liver failure. *Far Eastern Medical Journal.* 2021;2:33–6 (In Russ.). DOI: 10.35177/1994-5191-2021-2-33-36
- 24 Nazyrov F.G., Akbarov M.M., Devyatov A.V., Saydazimov Yu.M., Nishanov M.Sh., Khakimov Yu.U. The Analysis of Influence of Chronic Diffuse Liver Pathology at the Risk of Intra- and Postoperative Complications in the Resectional Interventions on the Liver. *Vestnik of experimental and clinical surgery.* 2015;8(2):142–50 (In Russ.).
- 25 Alikhanov R.B., Efanov M.G., Subbotin V.V., Novikova E.V., Shchadrina K.V., Buldakov M.Yu. Treatment of severe post-resection liver failure. Analysis of the specialized center. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;12:88–92 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202012188
- 26 Remezov M.B., Verlyanko M.S., Laptieva A.U., Ostroushko A.P. Modern approaches to the classification of liver failure. *Mnogoprofilnyy stacionar.* 2022;9(2):70–7 (In Russ.).
- 27 Dunaevskaya S.S., Kosik A.A., Narkevich A.N. Risk factors of postresection hepatic insufficiency. *Journal of New Medical Technologies.* 2020;2:17–21 (In Russ.). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16607
- 28 Yamazaki S., Takayama T. Current topics in liver surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(2):146–59. DOI: 10.1002/ags3.12233
- 29 Olthof P.B., Van Gulik T.M., Groot Koerkamp B., Aldrichetti L., Alikhanov R., Cescon M., et al. Portal vein embolization is associated with reduced liver failure and mortality in high-risk resections for perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(7):2311–8. DOI: 10.1245/s10434-020-08353-5
- 30 Maiborodin I.V., Figurenko N.F., Maiborodina V.I., Onoprienko N.V. Liver regeneration after resection in clinical and experimental conditions. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;4:47–52 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202004147
- 31 Andreev A.A., Ostroushko A.P., Laptiyova A.Yu., Glukhov A.A. Reparative liver regeneration after segmental resection (literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya.* 2018;5–6:183–90 (In Russ.). DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190
- 32 Heil J., Schadde E. Simultaneous portal and hepatic vein embolization before major liver resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(5):1295–305. DOI: 10.1007/s00423-020-01960-6
- 33 Sparrelid E., Hasselgren K., Røskov B.I., Larsen P.N., Schultz N.A., Carling U., et al. How should liver hypertrophy be stimulated? A comparison of upfront associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) and portal vein embolization (PVE) with rescue possibility. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(1):1–8. DOI: 10.21037/hbsn.2019.10.36
- 34 Plewe J.M., Wabitsch S., Krenzien F., Haber P., Denecke T., Gebauer B., et al. Single-incision laparoscopic surgery portal vein embolisation before extended hepatectomy. *J Minim Access Surg.* 2019;16(2):185–9. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_211_18
- 35 Baili E., Tsilimigras D.I., Moris D., Sahara K., Pawlik T.M. Technical modifications and outcomes after Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) for primary liver malignancies: A systematic review. *Surg Oncol.* 2020;33:70–80 DOI: 10.1016/j.suronc.2020.01.010
- 36 Are C., Iacovitti S., Prete F., Crafa F.M. Feasibility of laparoscopic portal vein ligation prior to major hepatectomy. *HPB (Oxford).* 2008;10(4):229–33. DOI: 10.1080/13651820802175261
- 37 Sparrelid E., Olthof P.B., Dasari B.V.M., Erdmann J.I., Santol J., Starlinger P., et al. Current evidence on posthepatectomy liver failure: comprehensive review. *BJS Open.* 2022;6(6):zrac142. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac142
- 38 Shcherba A.E., Efimov D.Yu., Kirkovsky L.V., Yurlevich D.I., Rummo O.O. Portal vein embolization and alpps for prevention of post-hepatectomy liver failure. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2016;21(3):56–63 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2016356-63
- 39 Zamanov E.N., Efanov M.G. Prediction and prevention of severe complications following radical surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2022;27(1):64–71 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2022-1-64-71

Хирургическое лечение тромбоза бранши эндопротеза брюшной аорты

Гилемханов Альберт Радикович — кафедра госпитальной хирургии, отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-9362-8694

Плечев Владимир Вячеславович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0002-6716-4048

Бакиров Анвар Акрамович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Сафин Руслан Фанилевич — отделение сосудистой хирургии

Абдрахманов Рустам Эрнстович — кафедра госпитальной хирургии, отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения

Благодаров Сергей Игоревич — кафедра госпитальной хирургии, отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения

Ибрагимов Теймур Рамиз оглы — кафедра хирургических болезней и новых технологий, отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0001-7509-4345

Гилемханова Ильмира Марказовна — аспирант, кафедра нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-9476-6792

А.Р. Гилемханов^{1,2,}, В.В. Плечев¹, А.А. Бакиров¹, Р.Ф. Сафин², Р.Э. Абдрахманов^{1,2}, С.И. Благодаров^{1,2}, Т.Р. Ибрагимов^{1,2}, И.М. Гилемханова¹*

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

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

*** Контакты:** Гилемханов Альберт Радикович, e-mail: albert-fx30d@mail.ru

Аннотация

Введение. Эндоваскулярное вмешательство при аневризме аорты было предложено в начале 1990-х гг. Наибольшее преимущество EVAR заключается в его менее инвазивном характере, который позволяет укоротить время послеоперационного выздоровления. Уровень операционной летальности 3,3 % (95 % ДИ 2,9–3,6); однако, по данным последних исследований, произошло быстрое улучшение результатов и достижение более низких показателей смертности, порядка 1,4 %. Частота такого осложнения, как тромбоз бранши эндопротеза, — 6,4 % в течение первых 30 дней, согласно исследованию DREAM. В исследовании EVAR сообщалось о частоте 2,6 % после первого года наблюдения. Считается, что изгиб стента и малые диаметры дистальной аорты (менее 20 мм) являются наиболее распространенными причинами тромбоза эндопротеза. **Цель исследования.** Выявление причин развития осложнений после протезирования брюшного отдела аорты стент-графтом и выбор оптимальной тактики лечения. **Материалы и методы.** Представлен случай лечения пациента 71 года с поздним осложнением после эндопротезирования брюшной аорты при аневризме инфраренального отдела аорты. Пациент поступил в стационар 05.01.2020 в экстренном порядке по поводу появления болей в левой нижней конечности. Пациент 03.12.2019 перенес эндопротезирование брюшного отдела аорты. При ангиографии от 06.01.2020 выявлен тромбоз левой бранши стент-графта. Выполнена тромбэктомия из левой бранши стент-графта, левой подвздошной артерии, баллонная дилатация левой бранши стент-графта. **Результаты и обсуждение.** Эндоваскулярное протезирование брюшного отдела аорты является методом первого выбора для пациентов с благоприятной анатомией аорты и пациентов с выраженной отягощенностью коморбидной патологией. Несмотря на успехи в технологии эндоваскулярного протезирования брюшного отдела аорты, процедура EVAR сопровождается почти пятикратным увеличением 30-дневной частоты реинтервенций по сравнению с открытыми операциями: 9,8 % в исследовании EVAR I и 18 % — в EVAR II. **Заключение.** Гибридная тактика операции с созданием междисциплинарной команды из сосудистых и эндоваскулярных хирургов позволила нам устранить само осложнение, возникшее после EVAR, и причину, вызвавшую его.

Ключевые слова: эндопротезирование брюшной аорты, тромбоз бранши, аневризма брюшного отдела аорты, стент-графт, тромбэктомия, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Гилемханов А.Р., Плечев В.В., Бакиров А.А., Сафин Р.Ф., Абдрахманов Р.Э., Благодаров С.И., Ибрагимов Т.Р., Гилемханова И.М. Хирургическое лечение тромбоза бранши эндопротеза брюшной аорты. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):244–248. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-244-248>

Surgical Treatment for Branched Endograft Thrombosis of the Abdominal Aorta

Albert R. Gilemkanov^{1,2*}, Vladimir V. Plechev¹, Anvar A. Bakirov¹, Ruslan F. Safin², Rustam E. Abdrakhmanov^{1,2}, Sergey I. Blagodarov^{1,2}, Teymur R. Ibragimov^{1,2}, Ilmira M. Gilemkanova¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Albert R. Gilemkanov, e-mail: albert-fx30d@mail.ru

Abstract

Introduction. Endovascular intervention was firstly introduced for repairing aortic aneurysms in the early 1990s. The greatest advantage of endovascular aneurysm repair (EVAR) is its minimally-invasive character, thus implying shorter post-operative period. The operative mortality rate comprises 3.3 % (95 % CI 2.9–3.6); however, according to recent studies, the rate has declined to 1.4 % due to a rapid improvement in outcomes. According to the DREAM-trial, the incidence of a branched endograft thrombosis accounts for 6.4% within the first 30 days. The EVAR trial reports an incidence of 2.6% after the first year of follow-up. Stent bending and small distal aortic diameters (less than 20 mm) are believed to be the most common causes of endograft thrombosis. **Aim.** To identify the causes of complications following the abdominal aortic stent-graft repair and to determine the optimal treatment strategy. **Materials and methods.** The paper presents a case of 71-year-old patient with late complication after endovascular abdominal aortic repair of an infrarenal aortic aneurysm. The patient was admitted to the hospital on January 05, 2020 as an emergency due to the pain in the left lower limb. On December 03, 2019 the patient underwent endovascular abdominal aortic repair. Angiography of January 06, 2020 revealed thrombosis of the left branch of the stent graft. Thrombectomy of the branched left stent graft, left iliac artery and balloon dilatation of the branched left stent-graft were performed. **Results and discussion.** Endovascular abdominal aortic repair stands as the first choice for patients with appropriate aortic anatomy and those with significant comorbidity. Despite the significant progress in endovascular abdominal aortic repairing, the EVAR procedure is followed by a nearly fivefold increase in the 30-day reintervention rate as compared to open surgery which comprises 9.8 % according to the EVAR-I, and 18 %, according to the EVAR-II trials. **Conclusion.** Our multidisciplinary team consisted of vascular and endovascular surgeons managed to perform hybrid surgery, thus eliminating the EVAR-associated complication together with its cause.

Keywords: endovascular aortic aneurysm repair, thrombosis of a branch, abdominal aortic aneurysm, stent graft, thrombectomy, postoperative complications

For citation: Gilemkanov A.R., Plechev V.V., Bakirov A.A., Safin R.F., Abdrakhmanov R.E., Blagodarov S.I., Ibragimov T.R., Gilemkanova I.M. Surgical treatment for branched endograft thrombosis of the abdominal aorta. Creative surgery and oncology. 2023;13(3):244–248. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-244-248>

Albert R. Gilemkanov — Department of Hospital Surgery, Unit of Roentgen Endovascular Diagnostics and Treatment, orcid.org/0000-0002-9362-8694

Vladimir V. Plechev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0002-6716-4048

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery with Transplantology and X-ray Diagnostics Courses for Advanced Professional Education

Ruslan F. Safin — Vascular Surgery Unit

Rustam E. Abdrakhmanov — Department of Hospital Surgery, Unit of Roentgen Endovascular Diagnostics and Treatment

Sergey I. Blagodarov — Department of Hospital Surgery, Unit of Roentgen Endovascular Diagnostics and Treatment, orcid.org/0000-0001-7509-4345

Teymur R. Ibragimov — Department of Surgical Diseases and New Technologies, Unit of Roentgen Endovascular Diagnostics and Treatment, orcid.org/0000-0001-7509-4345

Ilmira M. Gilemkanova — Postgraduate Student, Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-9476-6792

ВВЕДЕНИЕ

Эндоваскулярное вмешательство при аневризме аорты было предложено в начале 1990-х гг. Наибольшее преимущество эндопротезирования брюшной аорты (EVAR) заключается в его менее инвазивном характере, который позволяет укоротить время послеоперационного выздоровления. Уровень операционной летальности 3,3 % (95 % ДИ 2,9–3,6); однако, по данным последних исследований, произошло быстрое улучшение результатов и достижение более низких показателей смертности, порядка 1,4 % [1].

Основные осложнения EVAR:

1. Эндоподтекание — это состояние, уникальное для стент-графтов, наличие кровотока вне просвета стента, внутри мешка аневризмы или смежного сосудистого сегмента. Частота возникновения эндоподтекания колеблется от 15 до 25 % в течение 30 дней после операции.
2. Миграция стент-графта — определяется как смещение стент-графта более чем на 10 мм. Частота составляет 1,4 % в течение первого года [2, 3], повышаясь до 2,6 % [4–6] в период последующего наблюдения.
3. Перелом стент-трансплантата наблюдался с частотой 4,6 % [4] в течение первого года, что было более распространено у ранних поколений стента графтов [7].
4. Тромбоз стент-графта.

Частота данного осложнения 6,4 % в течение первых 30 дней согласно исследованию DREAM [5]. В исследовании EVAR сообщалось о частоте 2,6 % [6] после первого года наблюдения. Считается, что изгиб стента и малые диаметры дистальной аорты (менее 20 мм) являются наиболее распространенными причинами тромбоза эндопротеза. Менее распространенные причины включают в себя сложную анатомию аорто-подвздошного сегмента, включая извилистый, узкий и кальцинированный доступ, небольшой диаметр дистальной бранши. Если тромбоз стент-графта обнаружен на ранней стадии, может быть эффективна чрескожная баллонная эмболектomia с помощью катетера

Фогарти. Оперативное лечение тромбоза стент-графта заключается в бедренно-бедренном перекрестном шунтировании для восстановления кровотока в конечности. Иногда используется тромбэктомия и установка стента, реже — тромболизис [8].

5. Стеноз стент-графта и перегиб эндопротеза в течение первого года с частотой 5,5 % [7] и с частотой 0,8 % в течение периода наблюдения [6].

6. Инфицирование стент-графта. Частота осложнений составляет 0,6 % в течение 30 дней и 0,2 % в течение года и более.

Цель исследования: выявление причин развития осложнений после протезирования брюшного отдела аорты стент-графтом и выбор оптимальной тактики лечения. Ниже представлен клинический случай лечения пациента с тромбозом левой бранши билатерального стент-графта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдение

Пациент Я. поступил в отделение сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники Башкирского государственного медицинского университета 05.01.2020 с жалобами на боли в состоянии покоя в левой нижней конечности. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с 2017 года, когда во время диспансеризации на УЗИ выявлена аневризма брюшного отдела аорты. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), диагностировано аневризматическое расширение брюшного отдела аорты 48×52 мм. Пациент был госпитализирован в ГБУЗ «Республиканский кардиоцентр», где 03.12.2019 выполнено эндопротезирование брюшного отдела аорты бифуркационным стент-графтом Endurant II 32 мм (Medtronic, США) с применением эндоваскулярной системы Aptus HELI-FX. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. В позднем послеоперационном периоде на 30-й день произошел тромбоз левой бранши стент-графта. 05.01.20 пациент в экстренном порядке

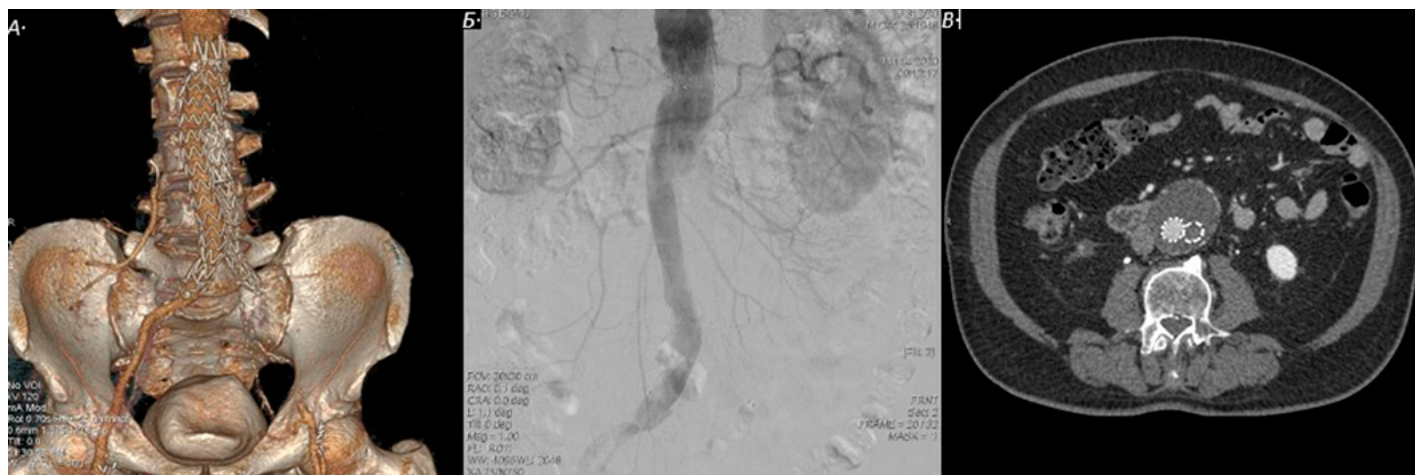


Рисунок 1. Тромбоз левой бранши стент-графта: А — 3D КТ-ангиография брюшного отдела аорты, Б — транскатетерная ангиография брюшного отдела аорты, В — аксиальный срез МСКТ

Figure 1. Thrombosis of the left branch of the stent graft. А — 3D CT-angiography of the abdominal aorta, Б — transcatheter angiography of the abdominal aorta, В — MSCT axial view

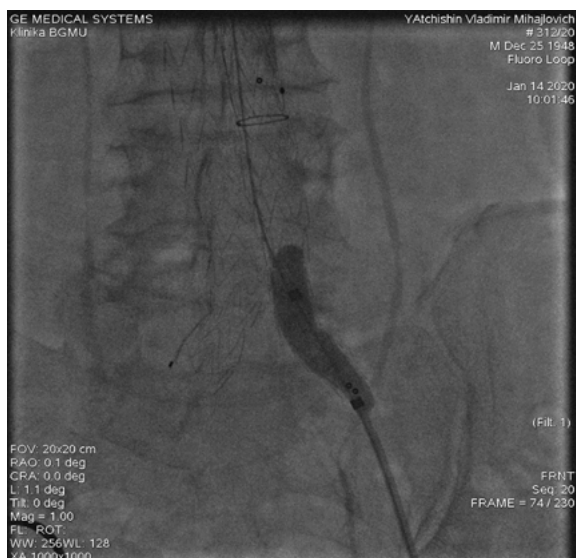


Рисунок 2. Постдилатация дистальной части левой бранши стент-графта баллонным катетером Abbott Armada 10,0×60,0 см

Figure 2. Postdilation of the left branch distal part of the stent graft using Abbott Armada balloon catheter, 10.0×60.0 cm



Рисунок 3. Контрольная ангиография

Figure 3. Control angiography

был госпитализирован в Клинику БГМУ, где по данными ангиографии выявлена окклюзия левой бранши стент-графта от устья с восстановлением в наружную подвздошную артерию (рис. 1).

14.01.2020 выполнена операция: тромбэктомия из левой бранши стент-графта, левой подвздошной артерии, баллонная дилатация левой бранши стент-графта под спинальной анестезией. Под местной анестезией пунктирована правая плечевая артерия. Выполнена ангиография. Ниже устья правой почечной артерии визуализируется тело стент-графта, признаков подтекания контрастного вещества за пределы стент-графта не визуализируется. Левая бранша стент-графта окклюзирована от устья. Паховым доступом тупым, острым путем выделена общая бедренная артерия. Поперечная артериотомия. Катетером Фогарти 7Fg произведена попытка тромбэктомии. Катетер 7Fg проходит на 17 см, далее непреодолимое препятствие.

Через артериотомную рану выполнена постдилатация дистальной части левой бранши стент-графта баллонным катетером Abbott Armada 10,0×60,0 см. Катетером Фогарти 7Fg произведена тромбэктомия из левой бранши стент-графта, получены рыхлые тромботические массы (рис. 2). Магистральный кровоток восстановлен. Выполнен ангиографический контроль, отмечается остаточный стеноз проксимальной и дистальной части левой бранши стент-графта (рис. 3). Выполнена постдилатация левой бранши стент-графта на всем протяжении. Артериотомическое отверстие ушито проленом 6.0. Выполнена контрольная ангиография: в зоне тромбэктомии и баллонной пластики кровоток TIMI 3, признаков диссекции, дислокации стент-графта нет. Длительность операции: 2 часа 25 минут. Пациент доставлен в общую палату. На 15-е сутки выписан в удовлетворительном состоянии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоваскулярное протезирование брюшного отдела аорты является методом первого выбора для пациентов с благоприятной анатомией аорты и пациентов с выраженной отягощенностью коморбидной патологией. Несмотря на успехи в технологии эндоваскулярного протезирования брюшного отдела аорты, процедура EVAR сопровождается почти пятикратным увеличением 30-дневной частоты реинтервенций по сравнению с открытыми операциями: 9,8 % в исследовании EVAR I и 18 % — в EVAR II [9]. Реинтервенции на инфраренальном отделе аорты показаны при увеличении аневризмы при наличии или отсутствии эндолика, миграции или отсоединении модулей стент-графта, тромбозе тела эндопротеза или его браншей, инфекции зоны эндопротеза и разрыве аневризмы.

Протезирование брюшной аорты после EVAR более сложное, чем при стандартной плановой операции, и обусловлено периаортальной воспалительной реакцией или включением стент-трансплантата в стенку сосуда [10]. По данным систематического обзора с участием 8304 пациентов средняя совокупная смертность после поздней конверсии составила 23 % [11]. Половина от всех окклюзий бранш стент-графтов приходится на первые 30 дней, 71 % выпадает на срок в течение 6 месяцев [12, 13] и 100 % окклюзий — на срок до 2 лет с момента операции [14]. В нашем случае тромбоз бранши произошел через 30 дней после EVAR.

Faure и соавт. в многоцентровом исследовании выявил наиболее значимые причины данного осложнения: дистальная посадочная зона графта в наружной подвздошной артерии, диаметр наружной подвздошной артерии менее 10 мм, максимальный диаметр аневризмы менее 59 мм, выраженная ангиуляция стент-графта, коррекция эндоликов [15]. В представленном нами

клиническом случае при интраоперационной ангиографии выявлен гемодинамически значимый стеноз дистальной и проксимальной частей бранши стент-графта, что, по нашему мнению, и стало причиной тромбоза бранши. Стенозы бранши эндографта устранены баллонной ангиопластикой с хорошим ангиографическим результатом. Пациент выписан на 15-е сутки после госпитализации в отделение, при выписке рекомендована двойная дезагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очень важным в лечении пациентов с одним из основных осложнений после эндоваскулярного протезирования инфраренального отдела аорты — тромбозом бранши является выбор тактики реинтервенции. Особенностью данного клинического случая является применение системы эндоваскулярной фиксации стент-графта Aptus HELI-FX при эндопротезировании брюшного отдела аорты, что снизило риск дислокации эндопротеза при тромбэктомии из левой бранши стент-графта, левой подвздошной артерии, и баллонная дилатация левой бранши стент-графта. Гибридная тактика операции с созданием междисциплинарной команды из сосудистых и эндоваскулярных хирургов позволила нам устранить само осложнение, возникшее после EVAR (тромбэктомия), и причину, вызвавшую его (баллонная дилатация зоны максимального стеноза бранши стент-графта). Период наблюдения за пациентом составляет более 24 месяцев, по данным УЗИС кровотоков в подвздошных артериях магистрального типа.

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

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.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ascoli Marchetti A., Oddi F.M., Tonidandel L., Ranucci A., Caruso C., Battistini M., et al. Successful conversion strategy in patient submitted to EVAR demanding open surgery: comparative analysis 1997-2011 vs 2012-2020. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(4):1641–7. DOI: 10.31083/j.rcm2204171
- Conti M., Ferrarini A., Finotello A., Salsano G., Auricchio F., Palombo D., et al. Patient-specific computational fluid dynamics of femoropopliteal stent-graft thrombosis. *Med Eng Phys.* 2020;86:57–64. DOI: 10.1016/j.medengphys.2020.10.011
- Doumenc B., Mesnard T., Patterson B.O., Azzaoui R., De Prévile A., Haulon S., et al. Management of type IA endoleak after EVAR by explantation or custom made fenestrated endovascular aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(4):571–8. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.10.033
- D'Oria M., Pipitone M., Riccitelli F., Mastrorilli D., Calvagna C., Zamolo F., et al. Custom-made unibody conical endografts for elective endovascular repair of saccular infrarenal abdominal aortic aneurysms with narrow aortic bifurcations—novel implementation of the aorto-aortic concept. *Ann Vasc Surg.* 2019;59:309.e5–309.e10. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.12.102
- Chaurasia A., Garg T., Ahuja R., Ferra M. Endovascular treatment of arteriovenous graft dysfunction as a result of graft delamination and fracture. *CVIR Endovasc.* 2021;4(1):1. DOI: 10.1186/s42155-020-00181-8
- Haidar H., Kapahnke S., Frese J.P., Omran S., Mueller V., Hinterser L., et al. Risk factors for elective and urgent open conversion after EVAR—a retrospective observational study. *Vascular.* 2022 Nov 22;17085381221141118. DOI: 10.1177/17085381221141118
- Oguslu U., Uyanik S.A., Çevik Cenkeri H., Atlı E., Yılmaz B., Gümüş B. Endovascular recanalization and remodeling of abdominal aorta stent graft chronic total occlusion after failed extra-anatomic bypass surgery. *Vascular.* 2022;30(5):1008–12. DOI: 10.1177/17085381211040905
- Kuroki M.T., Ferranti K., Aziz F., Radtka J. Recanalization of previously thrombosed type II endoleak with aneurysm sac expansion after systemic thrombolysis. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2018;4(3):262–4. DOI: 10.1016/j.jvscit.2018.05.008
- Rahim A.A., Ibrahim R., Yao L., Shen Cheok W., Ismail M. Re-intervention rate in endovascular vs open surgical repair for abdominal aortic aneurysms. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;69:102703. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102703
- Siribumrungwong B., Kurita J., Ueda T., Yasui D., Takahashi K.I., Sasaki T., et al. Outcomes of abdominal aortic aneurysm repairs: Endovascular vs open surgical repairs. *Asian J Surg.* 2022;45(1):346–52. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.06.015
- Wang E., Xie X., Xu D., Shu X., Zhao Y.F., Zhang Y., et al. Patients with symptomatic AAAs are more likely to develop lumen partial-thrombus after endovascular aortic repair than asymptomatic patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:848848. DOI: 10.3389/fcvm.2022.848848
- Stokmans R.A., Teijink J.A., Forbes T.L., Böckler D., Peeters P.J., Riambau V., et al. Early results from the ENGAGE registry: real-world performance of the Endurant Stent Graft for endovascular AAA repair in 1262 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(4):369–75. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.07.005
- Takeuchi Y., Morikage N., Mizoguchi T., Nagase T., Samura M., Ueda K., et al. Using bifurcated endoprosthesis after iliac artery recanalization for concomitant abdominal aortic aneurysm and chronic total occlusions of access routes. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):117–22. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.08.191
- Fujimura N., Imazuru T., Matsumura H., Shibata T., Furuyama T., Kaneko K., et al. Two-year results of a multicenter prospective observational study of the Zenith Spiral-Z limb deployed in the external iliac artery during endovascular aneurysm repair. *Circ J.* 2020;84(10):1764–70. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0195
- Faure E.M., El Batti S., Abou Rjeili M., Julia P., Alsac J.M. Mid-term outcomes of stent assisted balloon induced intimal disruption and relamination in aortic dissection repair (STABILISE) in acute type B aortic dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(2):209–15. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.04.008

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-249-253>



Клинические случаи успешного эндоскопического стентирования бронхов

В.С. Пантелеев^{1,2*}, М.А. Нартайлаков^{1,2}, А.С. Сафонов^{1,2}, Ю.В. Петров², М.П. Погорелова², Т.А. Шагабудинов²

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. Современным способом восстановления проходимости трахеи и бронхов при стенозах различной этиологии является их эндоскопическое стентирование, которое может быть как временным, так и максимально возможно продолжительным. **Материалы и методы.** Представлены два клинических случая успешного эндоскопического стентирования нижнедолевых бронхов легких с купированием дыхательной недостаточности. В первом случае причиной сдавления извне левого нижнедолевого бронха явилась гематома в результате разрыва ложной аневризмы аорты, в связи с чем первым этапом была стентирована аневризма, а вторым — сдавленный бронх. Во втором случае был стентирован правый нижнедолевой бронх по причине метастатического поражения легкого. В обоих случаях стенозирование бронхов сопровождалось ателектазом легких. **Результаты и обсуждение.** В обоих случаях стентирование было эффективным с восстановлением проходимости стенозированных бронхов и расправлением легких, что позволило купировать дыхательную недостаточность. В первом случае через 3 месяца после установки стента выявлена миграция его наружу, однако при дальнейшем динамическом наблюдении рецидива сужения бронха не отмечалось. Во втором случае наблюдение за пациентом в течение 6 месяцев после стентирования показало адекватное его функционирование. **Заключение.** Представленные клинические случаи показывают высокую эффективность и надежность эндоскопического стентирования стенозов бронхов различной этиологии, что позволяет справиться с дыхательной недостаточностью и тем самым улучшить качество жизни.

Ключевые слова: стеноз бронха, эндоскопическое стентирование, ателектаз легкого, саморасширяющиеся стенты, травма грудной клетки, гематома, новообразований метастазы

Для цитирования: Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Сафонов А.С., Петров Ю.В., Погорелова М.П., Шагабудинов Т.А. Клинические случаи успешного эндоскопического стентирования бронхов. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):249–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-249-253>

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

Сафонов Антон Сергеевич — к.м.н., кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Петров Юрий Владимирович — к.м.н., отделение эндоскопии

Погорелова Мария Павловна — к.м.н., отделение эндоскопии

Шагабудинов Тимур Айратович — отделение эндоскопии

Clinical Cases of Successful Endoscopic Bronchial Stenting

Vladimir S. Panteleev — 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

Anton S. Safonov — Cand. Sci. (Med.), Department of General Surgery with Transplantology and X-ray Diagnostics Courses for Advanced Professional Education

Yuri V. Petrov — Cand. Sci. (Med.), Endoscopy Unit

Maria P. Pogorelova — Cand. Sci. (Med.), Endoscopy Unit

Timur A. Shagabutdinov — Endoscopy Unit

Vladimir S. Panteleev^{1,2,}, Mazhit A. Nartaylakov^{1,2}, Anton S. Safonov^{1,2}, Yuri V. Petrov², Maria P. Pogorelova², Timur A. Shagabutdinov²*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Vladimir S. Panteleev, e-mail: w.s.panteleev@mail.ru

Abstract

Introduction. A comprehensive approach to restore the patency of the trachea and bronchi in stenoses of various origin consists in their endoscopic stenting, which can be both temporary and maximum continuous. **Materials and methods.** The study presents two clinical cases of successful endoscopic stenting of the lower lobar bronchi of the lungs with relief of respiratory failure. In the first case, the left inferior lobar bronchus was compressed from the outside by a hematoma from a ruptured false aortic aneurysm. Thus, the aneurysm was stented first, and the compressed bronchus — second. In the second case, the right inferior lobar bronchus was stented due to lung metastases. In both cases, bronchial stenosis was accompanied by pulmonary atelectasis. **Results and discussion.** In both cases, stenting was effective in restoring the patency of stenosed bronchi and expanding the lungs, which enabled respiratory failure to be stopped. In the first case, 3 months after the stenting, its outward migration was revealed, but no recurrence of bronchial narrowing was observed during further dynamic observation. In the second case, the follow-up of the patient for 6 months after stenting showed adequate functioning of the stent. **Conclusion.** The presented clinical cases demonstrate high efficacy and reliability of endoscopic stenting in bronchial stenoses of various origin to cope with the respiratory failure and thereby improve the quality of life.

Keywords: bronchial stenosis, endoscopic stenting, pulmonary atelectasis, self-expanding stents, thoracic injury, hematoma, neoplasm metastasis

For citation: Panteleev V.S., Nartaylakov M.A., Safonov A.S., Petrov Y.V., Pogorelova M.P., Shagabutdinov T.A. Clinical cases of successful endoscopic bronchial stenting. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):249–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-249-253>

ВВЕДЕНИЕ

Лечение стриктур трахеи и бронхов как врожденного, так и приобретенного генеза является сложной задачей, которая на сегодняшний день может быть решена несколькими способами, в зависимости от патологического процесса и его распространения, технического оснащения, квалификации хирурга и других возможностей [1, 2]. Значительную долю среди причин возникновения непроходимости дыхательных путей занимают злокачественные новообразования легких [3]. Наиболее травматичными и большими по объему являются резекционные и реконструктивные оперативные вмешательства при различной патологии, но они оправданы в случаях радикального хирургического лечения [4–7]. Другим способом удаления новообразований из трахеи и бронхов с целью восстановления проходимости является эндоскопическая (внутрипросветная) абляция, в том числе лазерная [8–10]. Однако эти операции не во всех случаях способны справиться с поставленной задачей — восстановление проходимости дыхательных путей. Одним из последних достижений современной медицины является эндоскопическое стентирование трахеобронхиального дерева на различных уровнях, позволяющее минимально инвазивным способом справиться с дыхательной недостаточностью механического характера различного генеза [11, 12]. Описаны случаи эндоскопического стентирования различных отделов трахеи и бронхов, как доброкачественной, так и злокачественной этиологии, с достижением стойкого эффекта, позволяющего расправить спавшееся легкое [13–16]. Однако апробированная и внедренная методика не является еще до конца совершенной и поэтому требует теоретических доработок, создания алгоритмов, определения четких показаний и противопоказаний с научным обоснованием накопленного опыта [17, 18]. Целью написания данной статьи явилась демонстрация технических возможностей эндоскопического стентирования стриктур долевых бронхов доброкачественной и злокачественной этиологии, в особенности первого редкого случая, с представлением клинических результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим случаи впервые успешно выполненных в Республиканской клинической больнице им. Г. Г. Куватова двух эндоскопических стентирований бронхов доброкачественной и злокачественной этиологии.

Первый случай: Пациент З., 30 лет. Из анамнеза выяснено, что три месяца назад попал в дорожно-транспортное происшествие (ДТП) с травмой грудной клетки и последующим появлением одышки. Через 3 месяца после ДТП отмечает ухудшение состояния в виде усиления одышки и появления болей в межлопаточной области, в связи с чем прошел обследование. Компьютерная томография с ангиографией выявили мешотчатую аневризму нисходящего отдела грудной аорты размерами 81×68×56 мм с признаками разрыва — 30 мм и формированием гематомы переднего средостения,

сдавливающей левый нижнедолевой бронх со щелевидным его сужением, а также уменьшением левого легкого в размерах. В связи с выявленными находками в условиях специализированной медицинской организации пациенту с интервалом в двое суток выполнено двухэтапное стентирование. *Первый этап* — стентирование грудного отдела аорты стент-графтом, что позволило предотвратить нарастание гематомы. *Второй этап* — стентирование левого нижнедолевого бронха саморасправляющимся стентом с целью восстановления проходимости по нему и расправления легкого. Оба оперативных пособия прошли по плану, без технических особенностей, а больной после стабилизации состояния и соответствующего лечения был выписан на амбулаторное лечение и наблюдение. Через 3 месяца после стентирования пациент обратился со специфической жалобой на то, что при кашле во время курения у него произошло отхождение наружу инородного тела (стент), однако возобновления одышки после этого он не отмечает. Проведена компьютерная томография, при которой выявляется значительное уменьшение в размерах гематомы средостения, а оба легких полностью расправлены.

Второй случай: Пациент А., 69 лет. Из анамнеза выяснено, что ранее перенес брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки по поводу рака. В последующем была лучевая стереотаксическая терапия области конгломерата паратрахеальных лимфоузлов. Больной начал предъявлять жалобы на одышку, в связи с чем была выполнена компьютерная томография, при которой выявлено прогрессирование заболевания, выражающееся в метастатическом поражении правого легкого с его ателектазом и обтурацией просвета нижнего долевого бронха. Проведена бронхоскопия, при которой выявлен полный стеноз опухолевого генеза правого нижнего долевого бронха, в связи с чем выполнена эндоскопическая биопсия (рис. 1). Гистологическая верификация биоптата путем проведения иммуногистохимии (ИГХ) показала, что имеется иммунофенотип метастаза аденокарциномы толстой кишки в легкое. В связи с выявленной опухолевой обтурацией бронха и дыхательной недостаточностью пациенту в срочном порядке выполнено эндоскопическое стентирование бронха саморасправляющимся стентом (рис. 2). Во время проведения пособия отмечалась контактная кровоточивость, которая прекратилась после полного раскрытия стента и расправления просвета бронха (рис. 3). В обоих случаях использовался нитиновый стент с максимально возможным раскрытием до 12 мм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первом случае произошло сдавление бронха гематомой больших размеров извне, что привело к ателектазу легкого и дыхательной недостаточности. Установленный в данном случае саморасправляющийся стент позволил надежно и достаточное время выполнять каркасную функцию в просвете бронха и тем самым обеспечивать функционирование подвергшейся ателектазу доли легкого. Отмечаем, что у этого

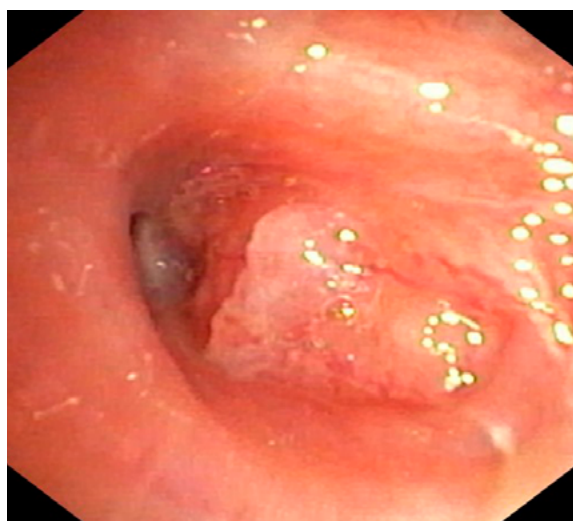


Рисунок 1. Опухолевый стеноз правого нижнедолевого бронха
Figure 1. Tumor-induced stenosis of the right inferior lobar bronchus

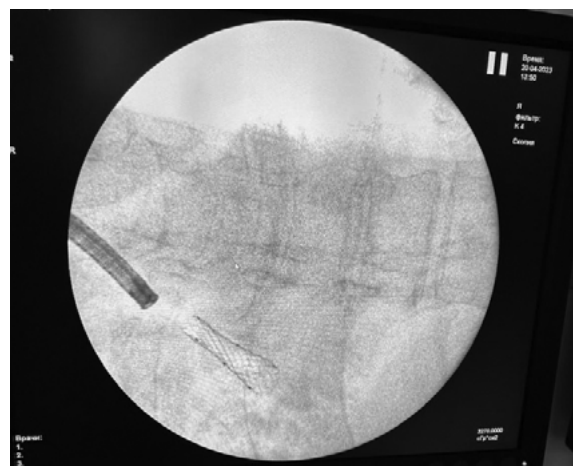


Рисунок 2. Эндоскопическое стентирование опухолевого стеноза бронха саморасправляющимся стентом
Figure 2. Endoscopic stenting of bronchial tumor-induced stenosis with a self-expanding stent

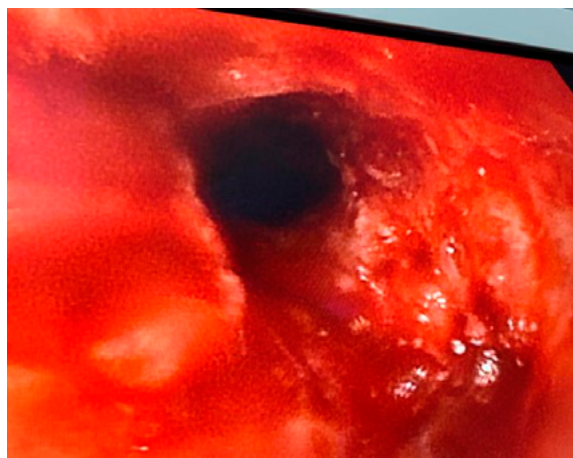


Рисунок 3. Восстановленный просвет правого нижнедолевого бронха после стентирования (отмечается контактная кровоточивость)
Figure 3. Restored lumen of the right inferior lobar bronchus after stenting (contact bleeding is observed)

пациента стент раскрылся полностью — 12 мм в диаметре. За 3 месяца произошла редукция гематомы средостения и поэтому прекратилось механическое давление на бронх, а, следовательно, и на стент, что и привело к ожидаемой его миграции, поскольку он уже не мог удерживаться в просвете, так как диаметр расправившегося бронха стал больше размеров самого стента. Положительный результат временного, но вполне достаточного функционирования стента был достигнут. Данный случай уникален тем, что пациенту выполнено двухэтапное минимально инвазивное стентирование вначале разорвавшейся аневризмы аорты с целью остановки кровотечения и последующей установки стента в просвет сдавленного бронха для полноценного функционирования легкого. Подобных клинических случаев, описанных в информационных источниках, нами найдено не было. **Во втором случае** стентирование, в отличие от первого, имело несколько другое предназначение и характеризовалось не только восстановлением просвета бронха, но и устойчивой имплантацией стента с максимально возможным длительным нахождением и функционированием его в области опухолевого стеноза бронха в связи с последней стадией злокачественного заболевания. Стент в данном случае расправился после установки не полностью, но вполне достаточно для обеспечения проходимости бронха — до 9 мм. Наблюдение за больным в течение 5 месяцев после стентирования не выявило отрицательной динамики в виде усиления дыхательной недостаточности. В данном случае стентирование было паллиативным и единственно возможным способом для восстановления жизненной емкости легких, что позволило надежно и длительно обеспечить облегчение состояния, улучшение качества и продление жизни пациента, о чем также авторы отмечают в своих работах [1, 11–16, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные случаи стентирования стенозов бронхов различной этиологии показали высокую эффективность примененной методики, позволяющей минимально инвазивным способом эффективно справиться с механическим блоком бронхов и купировать таким образом ателектаз легкого. Установка стента при сдавлении бронха извне оказалась более сложной по выполнению в связи с большим риском миграции стента дистальнее блока при его раскрытии, что потребовало применения прецизионной техники с использованием рентгенологического контроля. Благодаря этому манипуляцию удалось выполнить надежно, что и позволило стенту при полном его раскрытии функционировать необходимое время до редукции гематомы и полного расправления бронха. Во втором случае установка стента проходила несколько проще, поскольку имеющаяся стенозирующая злокачественная опухоль при выполнении стентирования сама не позволила мигрировать стенту дистальнее блока за счет высокой плотности опухолевой ткани, что подтверждается хотя и не полным, но вполне достаточным раскрытием стента.

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

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.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Freitas C., Martins N., Novais-Bastos H. The role of interventional bronchoscopy in the management of postintubation tracheal stenosis: A 20-year experience. *Pulmonology*. 2021;27(4):296–304. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.12.004
- Гольцман Е.В., Кучма О.А., Бондаренко Е.Н., Моисеенко Д.А. Врожденный стеноз трахеи (клиническое наблюдение). *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):298–301. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-298-301
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
- Auchincloss H., Mathisen D. Tracheal stenosis-resection and reconstruction. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(2):306–8. DOI: 10.21037/acs.2018.03.10
- Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Реконструктивные операции на бронхах и бифуркации трахеи при хирургическом и комбинированном лечении рака легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(5):5–12. DOI: 10.17116/onkolog202090515
- Паршин В.Д., Русаков М.А., Берикханов З.Г., Симонова М.С., Урсов М.А. Оценка эластичности трахеи и натяжения трахеального анастомоза при рубцовом стенозе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;2:32–9. DOI: 10.17116/hirurgia202102132
- Aydogmus U., Kis A., Ugurlu E. Superior strategy in benign tracheal stenosis treatment: surgery or endoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(8):756–63. DOI: 10.1055/s-0040-1715435
- Воронцовский А.Н., Данович А.Э. Неодимовый лазер в лечении ларинготрахеостеноза после трахеостомии у детей младшего возраста. *Новости хирургии*. 2021;29(1):38–44. DOI: 10.18484/2305-0047.2021.1.38
- Verret D.J., Jategaonkar A., Heilman S. Holmium laser for endoscopic treatment of benign tracheal stenosis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(3):203–7. DOI: 10.1055/s-0037-1604201
- Алхасов А.Б., Яцык С.П., Комина Е.И., Ратников С.А., Романова Е.А., Савельева М.С. Хирургическое лечение стенозов трахеи и бронхов. *Российский педиатрический журнал*. 2022;25(4):244.
- Takeno A., Masuzawa T., Murakami K., Iwata T., Yamamoto A., Kawai K., et al. Tracheo-bronchial airway stenting for airway stenosis due to inoperable advanced esophageal cancers. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018;45(13):2241–3. PMID: 30692344
- Cheng W.C., Shen M.F., Wu B.R., Chen C.Y., Chen W.C., Liao W.C., et al. The prognostic predictors of patients with airway involvement due to advanced esophageal cancer after metallic airway stenting using flexible bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2019;11(9):3929–40. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.108
- Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В. Эндоскопическое стентирование при злокачественных респираторно-дигестивных фистулах. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):53–6. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200484
- Крыловецкая М.А., Макарова М.В., Комаров И.Г., Малихова О.А., Черкас Л.В. Сгентирование центральных дыхательных путей в онкологии. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(4):55–60. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-55-60
- Мунтян И.Н., Порханов В.А., Бондарева И.Э., Рассовский А.И. Эндопротезирование трахеи при эндоскопическом лечении рубцовых стриктур. *Инновационная медицина Кубани*. 2017;8(4):42–5.
- Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Аникина М.С. Эндоскопическое лечение рубцовых стенозов трахеи. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2019;178(5):10–5. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-10-15
- Новиков В.Н., Ложкина Н.В. Алгоритм эндоскопического лечения сочетанного опухолевого поражения пищевода, трахеи и главных бронхов. *Поволжский онкологический вестник*. 2017;5(32):33–9.
- Wright C.D. Nonoperative endoscopic management of benign tracheo-bronchial disorders. *Thorac. Surg. Clin*. 2018;28:243–7. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.01.009

REFERENCES

- Freitas C., Martins N., Novais-Bastos H. The role of interventional bronchoscopy in the management of postintubation tracheal stenosis: A 20-year experience. *Pulmonology*. 2021;27(4):296–304. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.12.004
- Gol'tsman E.V., Kuchma O.A., Bondarenko E.N., Maisenko D.A. Congenital tracheal stenosis: case report. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):78–87 (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-298-301
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology, 2018 (In Russ.).
- Auchincloss H., Mathisen D. Tracheal stenosis-resection and reconstruction. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(2):306–8. DOI: 10.21037/acs.2018.03.10
- Kharchenko V.P., Chkhikvadze V.D. Reconstructive operations on the bronchi and tracheal bifurcation in the surgical and combined treatments of lung cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(5):5–12 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog202090515
- Parshin V.D., Rusakov M.A., Berikhanov Z.G., Simonova M.S., Ursov M.A. Assessment of tracheal elasticity and tracheal anastomosis tension in cicatricial stenosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;2(2):32–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202102132
- Aydogmus U., Kis A., Ugurlu E. Superior strategy in benign tracheal stenosis treatment: surgery or endoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(8):756–63. DOI: 10.1055/s-0040-1715435
- Voronetsky A.N., Danovich A.E. Neodymium laser in laringotracheostenosis treatment after tracheostomy in children. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(1):38–44 (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2021.1.38
- Verret D.J., Jategaonkar A., Heilman S. Holmium laser for endoscopic treatment of benign tracheal stenosis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(3):203–7. DOI: 10.1055/s-0037-1604201
- Alkhasov A.B., Yatsyk S.P., Komina E.I., Ratnikov S.A., Romanova E.A., Savelyeva M.S. Surgical treatment of postintubating stenosis of the larynx in children. *Russian Pediatric Journal*. 2022;25(4):244 (In Russ.).
- Takeno A., Masuzawa T., Murakami K., Iwata T., Yamamoto A., Kawai K., et al. Tracheo-bronchial airway stenting for airway stenosis due to inoperable advanced esophageal cancers. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018;45(13):2241–3. PMID: 30692344
- Cheng W.C., Shen M.F., Wu B.R., Chen C.Y., Chen W.C., Liao W.C., et al. The prognostic predictors of patients with airway involvement due to advanced esophageal cancer after metallic airway stenting using flexible bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2019;11(9):3929–40. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.108
- Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V. Endoscopic stenting for malignant respiratory-digestive fistulas. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):53–6 (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200484
- Krylovetskaya M.A., Makarova M.V., Komarov I.G., Malikhova O.A., Cherkes L.V. Central airway stenting in oncology. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022;12(4):55–60 (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-55-60
- Muntyan I.N., Porhanov V.A., Bondareva I.E., Rassovsky A.I. Endoprosthesis tracheal replacement in endoscopic treatment for cicatricial stenosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2017;8(4):42–5 (In Russ.).
- Drobazgin E.A., Chikinev Yu.V., Anikina M.S., Sudovikh I.E. Endoscopic treatment of cicatricial tracheal stenoses. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(5):10–5 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-10-15
- Novikov V.N., Lozhkina N.V. Algorithm for the endoscopic treatment of combined neoplastic lesions of esophagus, trachea and main bronchus. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2017;5(32):33–9 (In Russ.).
- Wright C.D. Nonoperative endoscopic management of benign tracheo-bronchial disorders. *Thorac. Surg. Clin*. 2018;28:243–7. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.01.009

Особенности течения радиоиндуцированного рака молочной железы. Клиническое наблюдение

Замилов Марат Мунирович — отделение нейроонкологии, orcid.org/0000-0003-0918-3993

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

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

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

Замилова Гузель Ильдаровна — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0009-0005-1017-2564

Нгуен Ан Хоа — отделение нейроонкологии, orcid.org/0009-0005-7538-7654

М.М. Замилов^{1,}, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Г.И. Замилова², А.Х. Нгуен¹*

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

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

*** Контакты:** Замилов Марат Мунирович, e-mail: zamartin@mail.ru

Аннотация

Введение. Наиболее часто лимфома Ходжкина регистрируется в молодом возрасте от 20 до 40 лет, и до появления современных препаратов химиотерапии лучевая терапия оставалась предпочтительной опцией выбора. В дальнейшем риск появления радиоиндуцированного рака молочной железы после проведения радиотерапии СОД от 38 Гр увеличивался в 4,5 раза. **Материалы и методы.** В публикации представлен клинический случай, демонстрирующий агрессивно протекавший рак молочной железы, развившийся через 43 года после проведенной лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина. **Результаты и обсуждение.** В 1990-е годы схемы химиотерапии для лечения лимфомы Ходжкина не обладали достаточной эффективностью для контроля заболевания, поэтому необходимой опцией являлось проведение лучевой терапии. Второе место в структуре смертности от лимфомы Ходжкина занимают вторичные радиоиндуцированные опухоли (26%). Появление новых, более эффективных схем химиотерапии привело к уменьшению риска развития вторичных опухолей и, в частности, рака молочной железы. **Заключение.** На сегодня с помощью современных методов химиотерапии и/или лучевой терапии удастся вылечить до 75 % пациентов с лимфомой Ходжкина. В дальнейшем диспансерном наблюдении необходимо учитывать высокий риск развития вторичных злокачественных новообразований, особенно рака легкого и молочной железы.

Ключевые слова: радиоиндуцированный рак, лимфома Ходжкина, рак молочной железы, вторичные радиоиндуцированные опухоли, лучевая терапия, химиотерапия, побочные эффекты лекарств

Для цитирования: Замилов М.М., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Замилова Г.И., Нгуен А.Х. Особенности течения радиоиндуцированного рака молочной железы. Клиническое наблюдение. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):254–259. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-254-259>

Features of the Course of Radioinduced Breast Cancer. Clinical Observation

Marat M. Zamilov^{1,*}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Shamil I. Musin^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev¹, Guzel I. Zamilova², Nguyen An Hoa¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Marat M. Zamilov, e-mail: zamartin@mail.ru

Abstract

Introduction. Hodgkin's lymphoma is most commonly reported in the young age of 20 to 40 years. Radiation therapy remained the first-choice option before the advent of modern chemotherapy agents. Thereafter, the risk of radioinduced breast cancer after radiotherapy with total radiation dose of 38 Gy or more increased 4.5-fold. **Materials and methods.** The presented clinical case demonstrates aggressive breast cancer that developed 43 years after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. **Results and discussion.** In the 1990s, chemotherapy regimens for Hodgkin's lymphoma were not effective enough to control the disease, therefore, radiotherapy was an indispensable measure. Secondary radioinduced tumors take the second place (26 %) in the structure of mortality from Hodgkin's lymphoma. The emergence of new, more effective chemotherapy regimens reduced the risk of secondary tumors and, in particular, breast cancer. **Conclusion.** At present, up to 75 % of patients with Hodgkin's lymphoma can be cured using modern methods of chemotherapy and radiation therapy. In follow-up care, it is necessary to consider the high risk of secondary malignant neoplasms, especially lung and breast cancer.

Keywords: radioinduced cancer, Hodgkin's lymphoma, breast cancer, secondary radioinduced tumors, radiation therapy, chemotherapy, drug side effects

For citation: Zamilov M.M., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaev A.V., Zamilova G.I., Nguyen A.H. Features of the course of radioinduced breast cancer. Clinical observation. Creative surgery and oncology. 2023;13(3):254–259. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-254-259>

Marat M. Zamilov — Neuro-Oncology Unit, orcid.org/0000-0003-0918-3993

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

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

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

Guzel I. Zamilova — Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0009-0005-1017-2564

An Hoa Nguyen — Neuro-Oncology Unit, orcid.org/0009-0005-7538-7654

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия является одним из важнейших инструментов в лечении злокачественных заболеваний. С начала XIX века постоянно изобретаются и модернизируются методы лучевой терапии, что приводит к увеличению показаний и возможностей для ее проведения. На сегодня около 60 % пациентов со злокачественными новообразованиями проводится лучевая терапия, как в комбинации с другими методами лечения, так и в монорежиме [1]. Несмотря на усовершенствование технической базы, которое привело к снижению лучевой токсичности, все же у большинства пациентов развиваются побочные эффекты, которые могут появиться как в первые несколько недель лечения (ранние осложнения), так и через несколько месяцев или лет (поздние осложнения). Также существует риск развития радиоиндуцированного рака, особенно

в группе пациентов, которые проходили лучевую терапию в молодом возрасте.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) обычно диагностируется у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет. С помощью современных методов химиотерапии и/или лучевой терапии удастся вылечить до 75 % пациентов [2–4].

По данным Стэнфордского университета, в структуре смертности больных от ЛХ второе место после прогрессирования (41 %) занимают вторичные опухоли (26 %), третье — сердечно-сосудистые заболевания (16 %) [2, 3, 5]. Среди вторичных опухолей наиболее часто развивается рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак. Дополнительным фактором риска развития вторичной опухоли является молодой возраст — менее 25 лет [6]. Рак молочной железы (РМЖ) чаще встречается по краю лучевого поля, риск развития выше у молодых пациенток: при облучении средостения в возрасте до 20 лет риск рака молочной железы в 18 раз выше популяционного, в возрасте 20–29 лет — в 6 раз, старше 30 лет — соответствует популяционному уровню. Интервал между установлением диагноза «лимфома Ходжкина» и развитием вторичного рака молочной железы составил 18,7 года, средний возраст женщин в момент постановки диагноза — 44 года [7].

В ретроспективном исследовании среди 12411 пациентов отмечается, что за срок наблюдения 15 лет кумулятивный риск развития вторичных опухолей составил 11,5 %, миелоидных лейкозов — 2,2 %, неходжкинских лимфом — 1,8 %, солидных опухолей — 7,5 % [8].

Высокий риск развития вторичных злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний, высокая летальность в течение 10 лет без прогрессирования основного заболевания делают лучевую терапию менее привлекательным вариантом лечения, поскольку необходимость достижения терапевтического эффекта не превышает по значимости последующие поздние осложнения [2].

Рак молочной железы в настоящее время является самой распространенной злокачественной опухолью у женского населения (11,7 %) и, несмотря на имеющийся прогресс в лечении этого заболевания, продолжает занимать лидирующие позиции среди причин женской смертности от злокачественных новообразований (рис. 1).

В мире ежегодно РМЖ диагностируется более чем у 2,26 млн женщин [10]. Около 6 % пациенток на момент постановки диагноза имеют метастазы, средняя продолжительность жизни таких больных составляет 24 мес., а 5-летняя выживаемость — менее 30 % [11]. Согласно данным GLOBOCAN (Международного агентства по изучению рака), летальность от рака молочной железы за 2020 год составляет 6,9 % (рис. 2).

Следует учитывать такие высокие показатели заболеваемости и смертности от рака молочной железы у женщин при планировании тактики лечения у пациентов с лимфомой Ходжкина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический пример пациентки С. В. Р., 1960 г. р., которой был установлен диагноз ЛХ в 1980 году. Пациентка перенесла 6 курсов химиотерапии в режиме



Рисунок 1. Распределение онкологической заболеваемости среди различных видов рака [9]
Figure 1. Distribution of cancer incidence among different types of cancer [9]

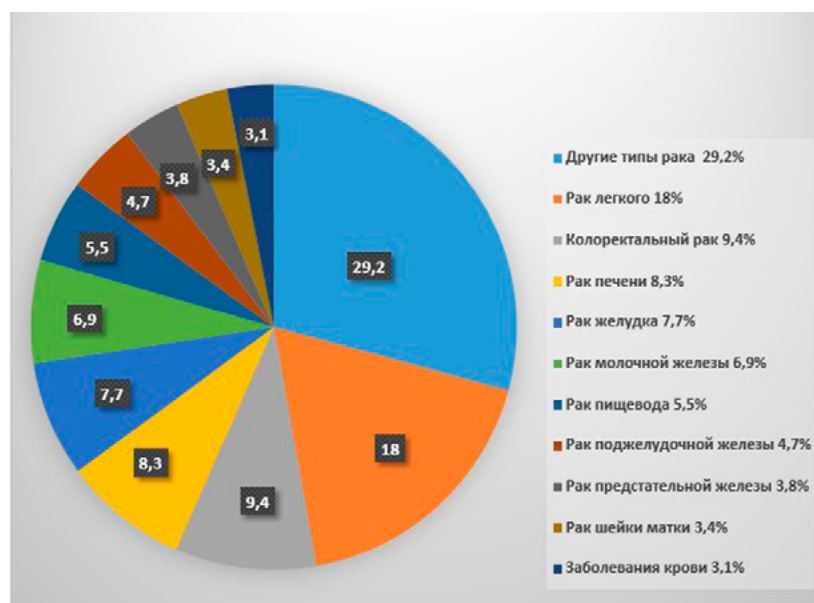


Рисунок 2. Распределение онкологической смертности среди различных видов рака [9]
Figure 2. Distribution of cancer mortality among different types of cancer [9]

ABVD (кумулятивная доза антрациклинов составила 510 мг доксорубина), также проведен курс лучевой терапии на область средостения, над- и подключичных лимфоузлов, подмышечных лимфоузлов СОД 36 Гр.

В дальнейшем пациентка в течение трех лет находилась на диспансерном учете без признаков рецидива заболевания, затем на диспансеризацию не являлась.

В июне 2021 г. самостоятельно обнаружила у себя опухоль в правой молочной железе, в сентябре обратилась к онкологу, направлена в онкологический диспансер, где и был верифицирован диагноз. В ноябре 2021 г. пациентка перенесла радикальную мастэктомию с биопсией сигнального лимфоузла по поводу рака правой молочной железы. Морфологически у пациентки выявлена инфильтрирующая карцинома молочной железы, протоковый тип, высокой степени злокачественности, В исследованных лимфоузлах метастазов карциномы не выявлено. Иммунофенотип опухоли представлен как люминальный В HER2 отрицательный (РЭ положительные, HER2 отрицательный, Ki67 (клон SP6) индекс пролиферативной активности 60 %).

Окончательный диагноз представлен как рак правой молочной железы T3N0M0 ст. IIb гр. III.

Так как пациентка уже получила кумулятивную дозу доксорубином в 1980 году, в декабре 2021 года пациентке проведен 1 курс адъювантной химиотерапии по схеме DC (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели). Лечение перенесла с нежелательными явлениями в виде тошноты, рвоты, выраженной нейтропении (нейтрофилы 0,8×10⁹/литр), от дальнейшего проведения химиотерапии отказалась. Консультирована химиотерапевтом, назначена антиэстрогенная терапия.

Получала гормональную терапию — тамоксифен 20 мг в сутки под контролем онколога по м/ж. Состояние оставалось стабильным на протяжении 6 месяцев. В мае 2022 года появились жалобы на боли в левом плече. В онкологическом диспансере проведено дообследование, по данным МРТ от 31.05.2022 года: определяется объемное образование лопатки 5×7×5 см с признаками литической деструкции (с распространением на суставную поверхность). Выраженные инфильтративно-воспалительные изменения прилежащих мышц 11×11 см. 14.06.2022 проведено оперативное вмешательство по удалению опухоли мягких тканей плечевого пояса. По результату гистологического исследования опухоль определена как метастаз рака молочной железы, умеренной степени злокачественности.

Через 3 недели пациентке начат курс химиотерапии паклитаксел 80 мг/м², с июня по август проведено 3 курса химиотерапии без выраженных нежелательных явлений. На контрольном осмотре у пациента появились жалобы на боли в левой руке, пальпируются увеличенные подмышечные лимфоузлы слева. По данным МРТ от 29.07.2022 обнаружено прогрессирование опухоли в мягких тканях левого плечевого пояса, метастазы в подмышечные лимфоузлы и трехглавую мышцу плеча (рис. 3).

1 августа проведен консилиум и с учетом прогрессирования заболевания пациентке назначен абемозицикл

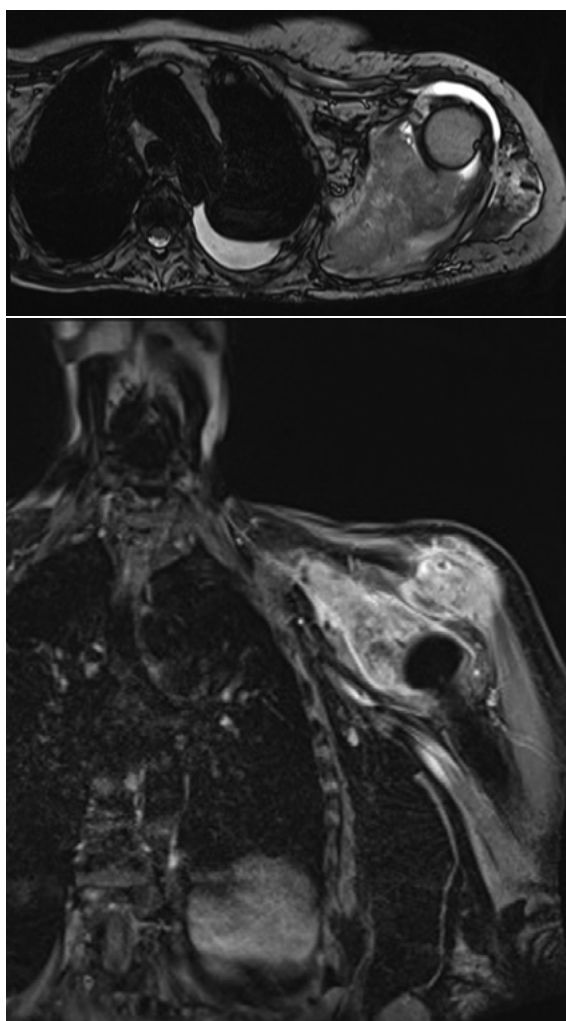


Рисунок 3. Состояние после удаления опухоли мягких тканей левого плечевого пояса. Левая лопатка видоизменена опухолью с бугристыми контурами размерами 135×76×109 мм, вовлекающими прилежащие мышцы. Тесно прилежит к акромиальному концу ключицы. В левой подмышечной области определяются увеличенные лимфатические узлы 28×20 мм

Figure 3. State after resection of the soft tissue tumor of the left shoulder girdle. The left shoulder scapula is modified by a tumor with bulging contours measuring 135×76×109 mm, involving adjacent muscles. It adheres closely to the acromial end of the clavicle. Enlarged lymph nodes 28×20 mm are detected in the left axillary region

150 мг 2 раза в сутки + фулвестрант 500 мг/м и курс лучевой терапии на метастатическую опухоль мягких тканей плечевого пояса с целью локального контроля и купирования болевого синдрома.

С 17.08.22 по 24.08.22 проведен курс лучевой терапии по паллиативной программе РОД 4 Гр/5 фр в неделю, СОД 24 Гр/6 фр на метастатический очаг (пораженная область плечевого пояса слева).

В конце августа у пациентки появились жалобы на головные боли, головокружение и изменение психоэмоционального фона. Проведено МРТ головного мозга, по данным которого диагностировано патологическое образование в левой лобной области размерами 21×30×32 мм, что расценено как метастаз в головной

мозг. На фоне ухудшения состояния пациентка госпитализирована в паллиативное отделение на симптоматическое лечение. После стабилизации состояния произведена смена режима химиотерапии на схему гемцитабин 750–1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни + карбоплатин AUC 3, проведен 1 курс в октябре 2022 года. После курса ХТ у пациентки наступило ухудшение состояния в виде нарастания слабости, очаговой неврологической симптоматики. 19.11.2022 пациентка скончалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1990-е годы лечение пациентов с ЛХ требовало проведения радикальных программ лучевой терапии, так как схемы химиотерапии не обладали достаточной эффективностью для контроля заболевания. Высокий уровень химиорезистентных форм при распространенных формах заболевания, низкая безрецидивная выживаемость диктовали необходимость использования (суб)радикальных программ лучевой терапии с высоким уровнем СОД от 36 Гр и выше. Риск появления радиоиндуцированного рака молочной железы после проведения радиотерапии СОД от 38 Гр в 4,5 раза выше по сравнению с группой получавших СОД менее 4 Гр. Постепенное увеличение доли пациентов, получавших только ХТ или комбинированное лечение для лечения ЛХ, за 20-летний срок наблюдения доказало меньший риск развития вторичных опухолей и, в частности, рака молочной железы [12, 13].

В Республике Башкортостан к концу 2021 года состояло на учете 17 436 пациенток с диагнозом РМЖ. Из них в 20,3 % случаях заболевание было I стадии, 53,3 % приходилось на II стадию, 19,9 % с III, и в 6,5 % — IV стадии [14]. Летальность на первом году с момента постановки диагноза составляет 4,4 %.

В нашем клиническом наблюдении у пациентки рак молочной железы развился спустя 43 года после лечения ЛХ. Опухоль верифицирована как люминальный тип В, который характеризуется высоким метастатическим потенциалом. Получить полноценную адъювантную химиотерапию пациентке не удалось по причине выраженных нежелательных явлений, поэтому получала антиэстрогенную терапию тамоксифеном.

Согласно исследованию Национального института рака штата Мэриленд, США (2018), наилучшая общая выживаемость (ОВ) среди пациенток с раком молочной железы наблюдалась в группе с ЭР положительный/HER2 отрицательный (92,5 % за 4-летний период), за которым следовала группа женщин с ЭР положительный/HER2 положительный (90,3 %), для группы с подтипом ЭР отрицательный/HER2 положительный ОВ составляла 82,7 %, и наихудшая выживаемость (77,0 %) наблюдалась в группе тройного негативного подтипа РМЖ [15].

Таким образом, наша пациентка входила в группу с высоким уровнем ОВ (92,5 %). Тем не менее время от постановки первичного диагноза РМЖ до времени появления рецидива составило 8 месяцев.

Вероятность возникновения метастазов в головном мозге при люминальном типе В составляет 10–15 %

случаев [16]. Следует отметить, что агрессивное течение РМЖ с люминальным типом В и отсутствие адекватного эффекта от всех видов лечения, вероятнее всего, связано с характером вторичного рака после предшествующей лучевой терапии. Учитывая относительную редкость таких клинических случаев, тема особенностей в лечении радиоиндуцированных опухолей требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня большинство пациентов с ЛХ приходится на возраст от 20 до 40 лет. С помощью системной химиотерапии и лучевой терапии удастся вылечить до 75 % пациентов. Принимая во внимание достаточно молодой возраст пациентов, следует учитывать вероятность развития вторичных опухолей в течение жизни, особенно рака легкого и молочной железы. В нашем клиническом наблюдении рак молочной железы развился через 43 года после лечения ЛХ (системная химиотерапия + лучевая терапия) и болезнь протекала агрессивно, не реагируя на все используемые схемы лечения. Такая группа пациентов после проведенной лучевой терапии требует ежегодного скрининга с целью исключения развития радиоиндуцированных опухолей.

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

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.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Abshire D., Lang M.K. The evolution of radiation therapy in treating cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2018;34(2):151–7. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.03.006
- 2 Даценко П.В., Паньшин Г.А. 30-летние результаты лучевой терапии и протокола СОПР (МОРР) при лимфоме Ходжкина. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014;3(4):30–37.
- 3 Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C., Shulman L.N., Krill E., Tarbell N.J., et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am.* 1995;1(1):33–42. PMID: 9166452
- 4 Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dores G.M., Schonfeld S.J., Lynch C.F., Storm H., et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1489–97. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0936
- 5 Меньшиков К.В., Пушкарев А.В., Султанбаев А.В., Пушкарев В.А., Шарифгалеев И.А. Радиоиндуцированная ангиосаркома влагалища: клинический случай. *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(2):143–8. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148
- 6 Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310–9. DOI: 10.1200/JCO.19.00129
- 7 van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M., Dahler E.C., van't Veer M.B., Noordijk E.M., et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and

- hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(13):971–80. DOI: 10.1093/jnci/95.13.971
- 8 Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann Oncol.* 1992;3 Suppl. 4:117–28. DOI: 10.1093/annonc/3.suppl_4.s117
 - 9 Kashyap D., Pal D., Sharma R., Garg V.K., Goel N., Koundal D., et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9605439. DOI: 10.1155/2022/9605439
 - 10 Wilkinson L., Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033. DOI: 10.1259/bjr.20211033
 - 11 Katsura C., Ogunmwoyoni I., Kankam H.K., Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022;83(2):1–7. DOI: 10.12968/hmed.2021.0459
 - 12 Eichenauer D.A., Becker I., Monsef I., Chadwick N., de Sanctis V., Federico M., et al. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica.* 2017;102(10):1748–57. DOI: 10.3324/haematol.2017.167478
 - 13 Mazonakis M., Lyraraki E., Damilakis J. Second cancer risk assessments after involved-site radiotherapy for mediastinal Hodgkin lymphoma. *Med Phys.* 2017;44(7):3866–74. DOI: 10.1002/mp.12327
 - 14 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с.
 - 15 Howlader N., Cronin K.A., Kurian A.W., Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
 - 16 Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J., Gnant M., Houssami N., Poortmans P., et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66. DOI: 10.1038/s41572-019-0111-2
 - 4 Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dores G.M., Schonfeld S.J., Lynch C.F., Storm H., et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1489–97. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0936
 - 5 Menshikov K.V., Pushkarev A.V., Sultanbaev A.V., Pushkarev V.A., Sharifgaliev I.A. Radiogenic vaginal angiosarcoma: a clinical case. *Creative surgery and oncology.* 2020;10(2):143–8 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148
 - 6 Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310–3319. DOI: 10.1200/JCO.19.00129
 - 7 van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M., Dahler E.C., van't Veer M.B., Noordijk E.M., et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(13):971–80. DOI: 10.1093/jnci/95.13.971
 - 8 Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann Oncol.* 1992;3 Suppl. 4:117–28. DOI: 10.1093/annonc/3.suppl_4.s117
 - 9 Kashyap D., Pal D., Sharma R., Garg V.K., Goel N., Koundal D., et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9605439. DOI: 10.1155/2022/9605439
 - 10 Wilkinson L., Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033. DOI: 10.1259/bjr.20211033
 - 11 Katsura C., Ogunmwoyoni I., Kankam H.K., Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022;83(2):1–7. DOI: 10.12968/hmed.2021.0459
 - 12 Eichenauer D.A., Becker I., Monsef I., Chadwick N., de Sanctis V., Federico M., et al. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica.* 2017;102(10):1748–57. DOI: 10.3324/haematol.2017.167478
 - 13 Mazonakis M., Lyraraki E., Damilakis J. Second cancer risk assessments after involved-site radiotherapy for mediastinal Hodgkin lymphoma. *Med Phys.* 2017;44(7):3866–74. DOI: 10.1002/mp.12327
 - 14 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds). The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the NMIC of Radiology; 2020. 239 p. (In Russ.).
 - 15 Howlader N., Cronin K.A., Kurian A.W., Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619–626. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
 - 16 Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J., Gnant M., Houssami N., Poortmans P., et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66. DOI: 10.1038/s41572-019-0111-2

REFERENCES

- 1 Abshire D., Lang M.K. The evolution of radiation therapy in treating cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2018;34(2):151–7. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.03.006
- 2 Datsenko P.V., Pan'shin G.A. Thirty-year results of radiotherapy and COPP (MOPP) protocol for Hodgkin's lymphoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2014;3(4):30–7 (In Russ.).
- 3 Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C., Shulman L.N., Krill E., Tarbell N.J., et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am.* 1995;1(1):33–42. PMID: 9166452

Отсроченное оперативное лечение травмы шейного отдела позвоночника у подростка

Карпов Денис Александрович — кафедра нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, отделение детской нейрохирургии, orcid.org/0000-0001-9972-5746

Шакуров Эмиль Фагитович — студент 6-го курса, orcid.org/0009-0002-3021-7852

Фархутдинов Тимур Альбертович — студент 6-го курса, orcid.org/009-0004-7577-7874

Кульманова Лейсан Ахнафовна — студент 6-го курса, orcid.org/0009-0001-6095-3634

Антонов Алексей Витальевич — к.м.н., отделение нейрохирургии, orcid.org/0000-0001-7385-5331

Стрепетков Евгений Владимирович — отделение ортопедии, orcid.org/0009-0003-2685-2447

Д.А. Карпов^{1,2*}, Э.Ф. Шакуров¹, Т.А. Фархутдинов¹, Л.А. Кульманова¹, А.В. Антонов³, Е.В. Стрепетков²

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

² Городская детская клиническая больница № 17, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

* **Контакты:** Карпов Денис Александрович, e-mail: karpovneurmd@gmail.com

Аннотация

Введение. Травма шейного отдела позвоночника является одним из наиболее инвалидирующих типов повреждений позвоночного столба и спинного мозга. При высоком уровне инвалидизации данный тип травмы является достаточно редким среди детей. Основными типами осложнений, встречаемых при данном типе травмы, являются нарушения регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, тетра- и парапарезы, нарушение работы тазовых органов. По данным литературы известно, что раннее оперативное вмешательство (менее 24 часов) является основным условием снижения посттравматических осложнений. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай отсроченного оперативного вмешательства (более 24 часов) у пациента Я., 17 лет, поступившего после дорожно-транспортной аварии. После проведения диагностических мероприятий по показаниям проведено отсроченное оперативное вмешательство на 3-и сутки: передний спондилодез на уровне C5–Th1 с установкой эндопротеза тела позвонков и фиксацией наkostной пластиной. **Результаты и обсуждение.** Приведенный случай подтверждает необходимость пациентам с сочетанной травмой спинного мозга и легкой черепно-мозговой травмой проведение полноценного комплекса диагностических исследований, включающего компьютерную томографию головного мозга и позвоночника при наличии компрессии и признаков повреждения спинного мозга, магнитно-резонансную томографию спинного мозга (при необходимости — головного мозга) на уровне повреждения. При отсутствии грубых структурных повреждений со стороны головного мозга для устранения явлений травматического и спинального шока показана срочная декомпрессия спинного мозга и стабилизация позвоночника. **Заключение.** Легкая черепно-мозговая травма не может считаться противопоказанием для отсроченной операции на шейном отделе позвоночника. Приведенный пример является показателем в рамках вопроса раннего оперативного лечения позвоночно-спинальной травмы, особенно шейного отдела позвоночника, без неврологического дебюта. Все диагностические мероприятия были выполнены в полном объеме. Несмотря на проведенное оперативное лечение и реабилитационные мероприятия, неврологический дефицит у пациента не был купирован полностью и сохранился спустя 1 год.

Ключевые слова: шейный отдел позвоночника, спинномозговая травма, компрессионный перелом, отсроченное оперативное вмешательство, спондилодез, неврологический дефицит, подростки

Для цитирования: Карпов Д.А., Шакуров Э.Ф., Фархутдинов Т.А., Кульманова Л.А., Антонов А.В., Стрепетков Е.В. Отсроченное оперативное лечение травмы шейного отдела позвоночника у подростка. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):260–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-260-265>

Delayed Surgical Treatment of Cervical Spine Injury in an Adolescent Patient

Denis A. Karpov^{1,2,*}, Emil F. Shakurov¹, Timur A. Farkhutdinov¹, Laysan A. Kulmanova¹, Alexey V. Antonov³, Evgeny V. Strepetkov²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² City Children's Clinical Hospital No. 17, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Denis A. Karpov, e-mail: karpovneurmd@gmail.com

Abstract

Introduction. Cervical spine injury is recognised as one of the most disabling types of vertebral column and spinal cord injuries. With a high level of disability, this type of injury remains quite rare among children. The main types of complications in this kind of injury include impaired regulations of the respiratory and cardiovascular systems, tetra- and paraparesis, and pelvic organ disorders. The analysis of recent publications indicated early surgery (in less than 24 hours) as the main condition for reducing post-traumatic complications. **Materials and methods.** The paper presents a clinical case of delayed surgery (in more than 24 hours) performed in a 17-year-old patient who was admitted to hospital after a traffic accident. After diagnostic measures, according to indications, a delayed surgery was performed on day 3: anterior spine fusion at the level of C5-Th1 with the installation of a vertebral body endoprosthesis and fixation with a bone plate. **Results and discussion.** The present case confirms the need for patients with combined spinal cord injury and mild traumatic brain injury to undergo a full range of diagnostic examinations including: brain and spine imaging, and, in the presence of compression and signs of spinal cord injury, MRI of the spinal cord (if necessary, the brain) at the level of injury. In the absence of gross structural damage to the brain, urgent decompression of the spinal cord and spine stabilization are indicated to eliminate the traumatic and spinal shock. **Conclusion.** Mild traumatic brain injury cannot be considered a contraindication for delayed cervical spine surgery. The present case is indicative of early surgical treatment of spinal injury, especially of the cervical spine, without neurological onset. All diagnostic measures were performed in full. Despite the surgical treatment and rehabilitation measures, the neurological deficit in the patient was not completely eliminated and persisted after 1 year.

Keywords: cervical spine, spinal injury, compression fracture, delayed surgery, spine fusion, neurological deficit, adolescents

For citation: Karpov D.A., Shakurov E.F., Farkhutdinov T.A., Kulmanova L.A., Antonov A.V., Strepetkov E.V. Delayed surgical treatment of cervical spine injury in an adolescent patient. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):260–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-260-265>

Denis A. Karpov — Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with a Course of Advanced Professional Education, Pediatric Neurosurgery Unit, orcid.org/0000-0001-9972-5746

Emil F. Shakurov — 6th Year Student, orcid.org/0009-0002-3021-7852

Timur A. Farkhutdinov — 6th Year Student, orcid.org/009-0004-7577-7874

Laysan A. Kulmanova — 6th Year Student, orcid.org/0009-0001-6095-3634

Alexey V. Antonov — Cand. Sci. (Med.), Neurosurgery Unit, orcid.org/0000-0001-7385-5331

Evgeny V. Strepetkov — Orthopedics Unit, orcid.org/0009-0003-2685-2447

ВВЕДЕНИЕ

Травма шейного отдела позвоночника является одним из наиболее инвалидизирующих типов повреждения позвоночного столба и спинного мозга. Но при высоком уровне инвалидизации данный тип травмы является достаточно редким среди детей. Одно из крупнейших эпидемиологических исследований травм у детей в США оценивало Национальный реестр детских травм за последовательный 10-летний период и выявило, что из 75 172 травмированных детей только 1,5 % имели травму шейного отдела позвоночника (1098 пациентов). Исследование показало, что травмы верхнего шейного отдела позвоночника преобладали во всех возрастных группах (42 % в возрасте ≤ 8 лет; 58 % в возрасте > 8 лет), в то время как травмы нижнего шейного отдела позвоночника чаще встречались у детей старшего возраста (85 % у детей старше 8 лет). [1]. Среди всех изолированных случаев травм это исследование сообщает о частоте переломов шейного отдела позвоночника в 2,39 % в 2003 г., которая увеличилась до 3,08 % в 2006 г. и с тех пор стабилизировалась [2, 3]. Основными типами осложнений, встречаемых при данном типе травмы, являются нарушения регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, тетра- и парализы, нарушения работы тазовых органов. По данным зарубежных литературных источников, ранее оперативное вмешательство (менее 24 часов) является оптимальным для пациентов с травмой шейного отдела позвоночника и позволяет снизить объем неврологического дефицита [4–8]. Помимо раннего оперативного вмешательства также необходимо проведение КТ позвоночного столба для определения объема его повреждения. Для более точного определения объема повреждения спинного мозга требуется проведение МРТ спинного мозга в острейшем или остром периоде [9, 10]. Важной для полного восстановления пациентов со спинномозговой травмой (СМТ) является ранняя реабилитация. Реабилитация при травмах спинного мозга преследует две основные цели. Первая состоит в том, чтобы улучшить сохранившуюся функциональную составляющую и механику для произвольных движений. Поддержание мышечной силы ведет к повышению активности в повседневной жизни. Вторая цель — предотвратить вторичные осложнения, такие как пролежни и инфекции мочевыводящих путей, которые могут привести к септическому шоку и контрактурам суставов, мешающим повседневной жизни. Реабилитационные подходы играют важную роль в поддержании здоровой жизни пациентов с СМТ, но их эффективность при тяжелых сенсорных нарушениях и двигательных парализах ограничена. Одной из причин является то, что большинству пациентов с СМТ в острой фазе требуется отдых и они не могут проходить реабилитацию. Приоритетом в острой фазе является стабилизация позвонков после операции спондилодеза и контроль кровообращения во время спинального шока [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический случай отсроченного оперативного вмешательства. Пациент Я., 17 лет, поступил в августе 2021 года после дорожно-транспортного происшествия с жалобами на боль в конечностях преимущественно справа, выраженную головную боль, нарушения памяти. При осмотре пациента отмечались признаки легкой черепно-мозговой травмы: уровень сознания до 14 баллов (умеренное оглушение) по шкале комы Глазго, наличие мелкоразмашистого, вертикального нистагма, объем движений в конечностях без ограничений, мышечная сила до 4 баллов. Артериальное давление при поступлении 112/68 мм рт. ст. По данным КТ головного мозга признаки внутричерепного кровоизлияния отсутствовали. По шкале ASIA тип D. При проведении МРТ (рис. 1) и КТ головного мозга и шейного отдела позвоночника был установлен компрессионно-взрывной нестабильный перелом тел С6, С7 позвонков со смещением костных отломков в позвоночный канал и компрессией спинного мозга (травматическая миеломалиция, гематомия) на уровне С6–С7 сегментов спинного мозга по AOSpine тип А4 с сужением спинномозгового канала до 5,6 мм. Наложена жесткая шейная фиксация воротником «Филадельфия». Оперативное вмешательство было отсрочено на период первых 48 часов. Пациент для ранней предоперационной подготовки (купирование явлений травматического шока, подготовки расходного материала, подготовки к оперативному вмешательству) был госпитализирован в реанимационное отделение. В течение данного временного промежутка неврологический дефицит прогрессировал: тетраплегия, ограничение движений в кистях, снижение мышечной силы до 2 баллов в кистях, до 0 баллов в правой нижней конечности, до 3 баллов в левой нижней конечности, повышенная чувствительность в конечностях, нарушение функции тазовых органов, по шкале ASIA тип В. Было проведено оперативное вмешательство: передний спондилодез на уровне С5–Т1 с установкой эндопротеза тела позвонков и фиксацией наkostной пластиной (рис. 2). В ходе лечения пациент получал стандартную терапию, прошел реабилитационные мероприятия. Пациент находился в условиях стационара в течение 13 дней. При выписке отмечался регресс неврологического дефицита: увеличение объема движения нижних конечностей, улучшение контроля тазовых органов, неврологический дефицит верхних конечностей оставался без изменений (парализ по шкале Ашфорта до 3 баллов).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного оперативного вмешательства неврологический дефицит (дисфункция тазовых органов, выраженный тетрапарез, гипостезия) регрессировал не полностью и сохранился спустя год. Явлениями сохранившегося неврологического дефицита были: правосторонний гемипарез (по шкале Ашфорта до 1 балла), ограничение движений правой кисти (изменение по типу «рука акушера»), варусная деформация

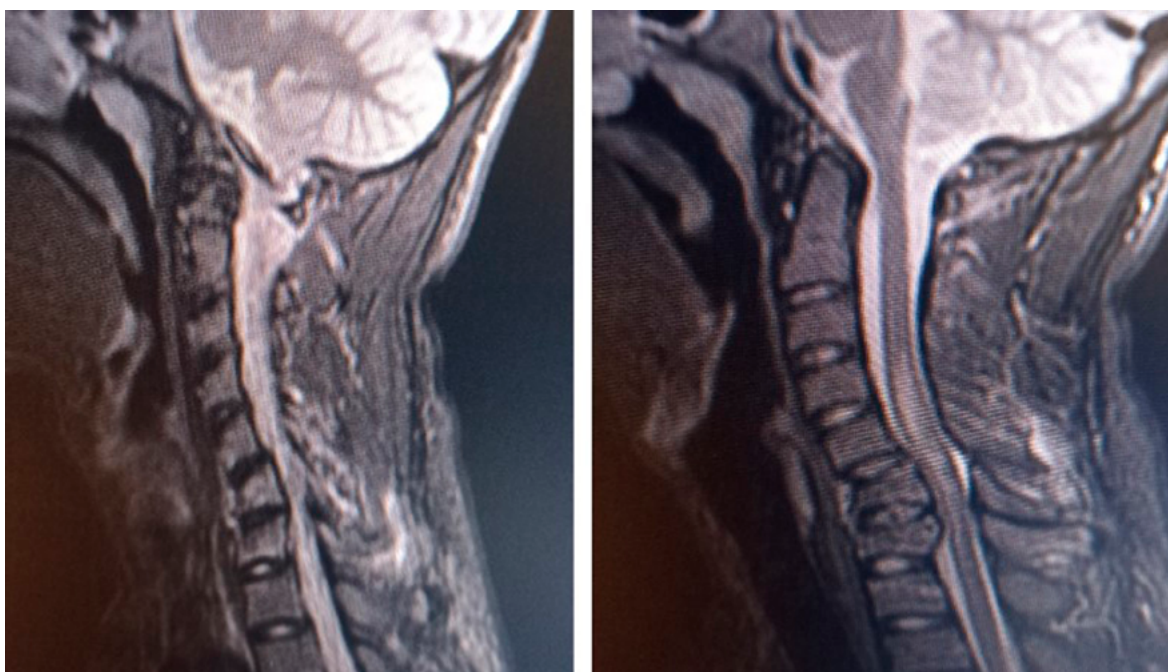


Рисунок 1. МРТ шейного отдела позвоночника (позвонки С6 и С7) до операции. В очаге повреждения выраженная гематомия и миеломалация травматического генеза

Figure 1. MRI of the cervical spine (C6 and C7 vertebrae) prior to surgery. Pronounced hematomyelia and myelomalacia of traumatic origin in the lesion

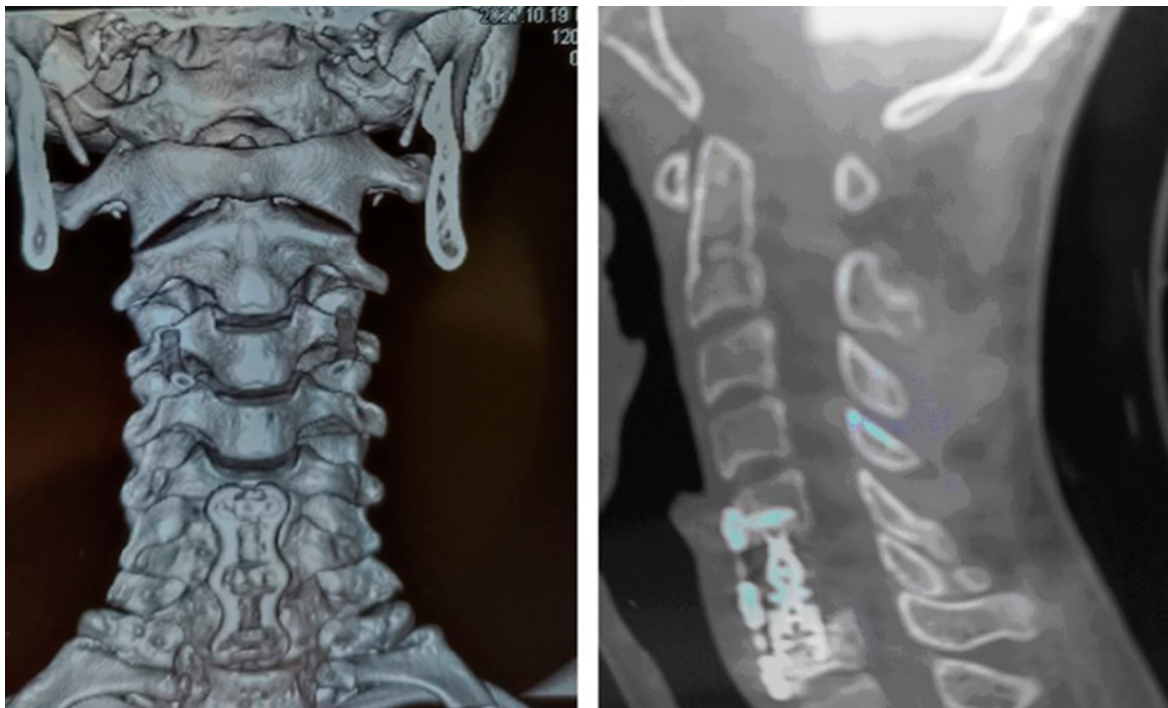


Рисунок 2. Контрольная КТ спинного мозга после операции

Figure 2. Control CT imaging of the spinal cord after surgery

стопы. Контрактур выявлено не было, при пассивном движении кисть и стопа разгибаются полностью. По шкале ASIA тип C.

Приведенный случай подтверждает необходимость пациентам с сочетанной травмой спинного мозга и легкой черепно-мозговой травмой проведение

полноценного комплекса диагностических исследований, включающего компьютерную томографию головного мозга и позвоночника при наличии компрессии и признаков повреждения спинного мозга, магнитно-резонансную томографию спинного мозга (при необходимости — головного мозга) на уровне повреждения.

При отсутствии грубых структурных повреждений со стороны головного мозга для устранения явлений травматического и спинального шока показана срочная декомпрессия спинного мозга и стабилизация позвоночника.

У пациентов с позвоночно-спинальной травмой оперативное вмешательство необходимо проводить в короткие сроки от момента травмы с целью устранения компрессии спинного мозга и восстановления анатомической целостности позвоночника для проведения мероприятий ранней реабилитации. Лечение должно включать в себя: комплексное исследование поврежденного участка (КТ и МРТ спинного мозга и позвоночного столба), полноценное оперативное вмешательство в ранние сроки от момента травмы (8–24 часа), симптоматическое неврологическое лечение, раннюю реабилитацию пациентов для улучшения исходов травмы [12–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение шейного отдела позвоночника у детей и подростков является достаточно редким типом травм. В рамках оказания медицинской помощи при сочетанной травме первостепенные мероприятия направлены на спасение жизни пациента. Нарастание неврологического дефицита при компрессии шейного отдела спинного мозга можно расценивать как ранние признаки восходящего отека, который может угрожать жизни. В таком случае черепно-мозговая травма и другая компенсированная соматическая патология не могут считаться противопоказанием для отсроченной операции на шейном отделе позвоночника.

Приведенный клинический пример является показательным в рамках вопроса раннего оперативного лечения позвоночно-спинальной травмы, особенно шейного отдела позвоночника, без неврологического дебюта. Все диагностические мероприятия были выполнены в полном объеме. Несмотря на проведенное оперативное лечение и проведенные реабилитационные мероприятия, неврологический дефицит у пациента не был купирован полностью и сохранился спустя 1 год. Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что комплексная терапия пациентов с повреждением шейного отдела позвоночника должна быть всеобъемлющей.

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

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.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Copley P.C., Tilliridou V., Kirby A., Jones J., Kandasamy J. Management of cervical spine trauma in children. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(5):777–89. DOI: 10.1007/s00068-018-0992-x
- 2 Poorman G.W., Segreto F.A., Beaubrun B.M., Jalai C.M., Horn S.R., Bortz C.A., et al. Traumatic fracture of the pediatric cervical spine: etiology, epidemiology, concurrent injuries, and an analysis of perioperative outcomes using the kids' inpatient database. *Int J Spine Surg.* 2019;13(1):68–78. DOI: 10.14444/6009
- 3 Payr S., Schuller A., Dangel T., Chocholka B., Binder H., Tiefenboeck T.M. Spine fractures in children and adolescents—frequency, causes, diagnostics, therapy and outcome—a STROBE-compliant retrospective study at a level 1 trauma centre in Central Europe. *Children (Basel).* 2021;8(12):1127. DOI: 10.3390/children8121127
- 4 Xue F., Zhan S.Z., Zhang D.Y., Jiang B.G. Early versus delayed surgery for acute traumatic cervical/thoracic spinal cord injury in Beijing, China: the results of a prospective, multicenter nonrandomized controlled trial. *Orthop Surg.* 2021;13(8):2246–54. DOI: 10.1111/os.13120
- 5 Скрябин Е.Г., Буксеев А.Н., Зотов П.Б., Курмангулов А.А., Аксельров М.А. Повреждения позвоночника у пациентов детского возраста с множественной и сочетанной травмой. *Политравма.* 2022;1:38–46. DOI: 10.24412/1819-1495-2022-1-38-46
- 6 Zebracki K., Melicosta M., Unser C., Vogel L.C. A primary care provider's guide to pediatric spinal cord injuries. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2020;26(2):91–9. DOI: 10.46292/sci2602-91
- 7 Sánchez J.A.S., Sharif S., Costa F., Rangel J.A.I.R., Anania C.D., Zileli M. Early management of spinal cord injury: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine.* 2020;17(4):759–84. DOI: 10.14245/ns.2040366.183
- 8 Parthiban J., Zileli M., Sharif S.Y. Outcomes of spinal cord injury: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine.* 2020;17(4):809–19. DOI: 10.14245/ns.2040490.245
- 9 Dearnaley D., Hinder V., Hijab A., Horan G., Srihari N., Rich P., et al. Observation versus screening spinal MRI and pre-emptive treatment for spinal cord compression in patients with castration-resistant prostate cancer and spinal metastases in the UK (PROMPTS): an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):501–13. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00092-4
- 10 Seif M., Curt A., Thompson A.J., Grabher P., Weiskopf N., Freund P. Quantitative MRI of rostral spinal cord and brain regions is predictive of functional recovery in acute spinal cord injury. *Neuroimage Clin.* 2018;20:556–63. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.08.026
- 11 Asano K., Nakamura T., Funakoshi K. Early mobilization in spinal cord injury promotes changes in microglial dynamics and recovery of motor function. *IBRO Neurosci Rep.* 2022;12:366–76. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.04.002
- 12 Copley P.C., Tilliridou V., Kirby A., Jones J., Kandasamy J. Management of cervical spine trauma in children. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(5):777–89. DOI: 10.1007/s00068-018-0992-x
- 13 Kononov N., Peev N., Zileli M., Sharif S., Kaprovoy S., Timonin S. Pediatric cervical spine injuries and SCIWORA: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine.* 2020;17(4):797–808. DOI: 10.14245/ns.2040404.202
- 14 Hasan S., Waheed M., Suhrawardy A.K., Braithwaite C., Ahmed L., Zakko P., et al. Pediatric upper cervical spine trauma: A 10-year retrospective review at a pediatric trauma center. *Cureus.* 2022;14(1):e20995. DOI: 10.7759/cureus.20995

REFERENCES

- 1 Copley P.C., Tilliridou V., Kirby A., Jones J., Kandasamy J. Management of cervical spine trauma in children. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(5):777–89. DOI: 10.1007/s00068-018-0992-x
- 2 Poorman G.W., Segreto F.A., Beaubrun B.M., Jalai C.M., Horn S.R., Bortz C.A., et al. Traumatic fracture of the pediatric cervical spine: etiology, epidemiology, concurrent injuries, and an analysis of perioperative outcomes using the kids' inpatient database. *Int J Spine Surg.* 2019;13(1):68–78. DOI: 10.14444/6009
- 3 Payr S., Schuller A., Dangel T., Chocholka B., Binder H., Tiefenboeck T.M. Spine fractures in children and adolescents—frequency, causes, diagnostics, therapy and outcome—a STROBE-compliant retrospective study at a level 1 trauma centre in Central Europe. *Children (Basel).* 2021;8(12):1127. DOI: 10.3390/children8121127
- 4 Xue F., Zhan S.Z., Zhang D.Y., Jiang B.G. Early versus delayed surgery for acute traumatic cervical/thoracic spinal cord injury in Beijing, China: the results of a prospective, multicenter nonrandomized controlled trial. *Orthop Surg.* 2021;13(8):2246–54. DOI: 10.1111/os.13120

- 5 Skryabin E.G., Bukseev A.N., Zotov P.B., Kurmangulov A.A., Akselrov M.A. Spinal injuries in children with multiple and combined trauma. *Pol-ytrauma*. 2022;1:38–46 (In Russ.). DOI: 10.24412/1819-1495-2022-1-38-46
- 6 Zebracki K., Melicosta M., Unser C., Vogel L.C. A primary care provider's guide to pediatric spinal cord injuries. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2020;26(2):91–9. DOI: 10.46292/sci2602-91
- 7 Sánchez J.A.S., Sharif S., Costa F., Rangel J.A.I.R., Anania C.D., Zileli M. Early management of spinal cord injury: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2020;17(4):759–84. DOI: 10.14245/ns.2040366.183
- 8 Parthiban J., Zileli M., Sharif S.Y. Outcomes of spinal cord injury: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2020;17(4):809–19. DOI: 10.14245/ns.2040490.245
- 9 Dearnaley D., Hinder V., Hijab A., Horan G., Srihari N., Rich P., et al. Observation versus screening spinal MRI and pre-emptive treatment for spinal cord compression in patients with castration-resistant prostate cancer and spinal metastases in the UK (PROMPTS): an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):501–13. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00092-4
- 10 Seif M., Curt A., Thompson A.J., Grabher P., Weiskopf N., Freund P. Quantitative MRI of rostral spinal cord and brain regions is predictive of functional recovery in acute spinal cord injury. *Neuroimage Clin*. 2018;20:556–63. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.08.026
- 11 Asano K., Nakamura T., Funakoshi K. Early mobilization in spinal cord injury promotes changes in microglial dynamics and recovery of motor function. *IBRO Neurosci Rep*. 2022;12:366–76. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.04.002
- 12 Copley P.C., Tilliridou V., Kirby A., Jones J., Kandasamy J. Management of cervical spine trauma in children. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(5):777–89. DOI: 10.1007/s00068-018-0992-x
- 13 Kononov N., Peev N., Zileli M., Sharif S., Kaprovoy S., Timonin S. Pediatric cervical spine injuries and SCIWORA: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2020;17(4):797–808. DOI: 10.14245/ns.2040404.202
- 14 Hasan S., Waheed M., Suhrawardy A.K., Braithwaite C., Ahmed L., Zakko P., et al. Pediatric upper cervical spine trauma: A 10-year retrospective review at a pediatric trauma center. *Cureus*. 2022;14(1):e20995. DOI: 10.7759/cureus.20995

266

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >