

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 14, № 2, 2024
Vol. 14, No. 2, 2024

16+

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Kreativnaâ hirurgiâ i onkologiâ

Том 14, № 2, 2024

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, директор Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума Российского общества урологов, председатель Башкортостанского отделения Российского общества урологов, член правления Общества онкологов Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, директор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, президент Ассоциации онкологов Республики Башкортостан, член правления Общества онкологов Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Плечев Владимир Вячеславович,

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Ответственный секретарь

Липатов Олег Николаевич,

д.м.н., профессор, заведующий курсами онкологии и патологической анатомии Института развития образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, председатель правления Общества онкологов Республики Башкортостан, член правления Ассоциации онкологов Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

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)

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@bashgmu.ru

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017
Периодичность: 4 выпуска в год

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, оформление макета, 2024
Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 License

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 14, No. 2, 2024

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 of Bashkir State Medical University, Director of the Institute of Urology and Clinical Oncology of Bashkir State Medical University, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Chairman of the Society of Urology of the Republic of Bashkortostan, Member of the Board of the Society of Oncology of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician 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 and Clinical Morphology of Bashkir State Medical University, President of the Oncologists Association of the Republic of Bashkortostan, Member of the Board of the Society of Oncology of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Vladimir V. Plechev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital and Cardiovascular Surgery of Bashkir State Medical University, Member of the Presidium of the Association of Surgeons of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Executive Editor

Oleg N. Lipatov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Institute for Educational Development

of Bashkir State Medical University, Chairman of the Board of the Society of Oncology of the Republic of Bashkortostan, Member of the Board of the Oncologists Association of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Editorial Board

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

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

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

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@bashgmu.ru

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

Frequency: Quarterly

© Bashkir State Medical University,

Ufa, layout design, 2024

Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Лифанова А.Д., Гражданкин А.А., Лутфарахманов И.И.
Стрессовый ответ и анальгезия во время и после робот-ассистированной тазовой эквисцерации 105
- Беглярзаде С.А., Тамразов Р.И., Мусаев Э.Р., Вонг Ч.
Профиль экспрессии циркулярных РНК при раке шейки матки и построение регуляторной сети
«циркулярные РНК — микроРНК — матричные РНК» 116
- Кит О.И., Закондырин Д.Е., Гринь А.А., Росторгуев Э.Е., Пржедецкий Ю.В., Сакун П.Г., Вошедский В.И.,
Матевосян Б.В., Шепеля Т.С.
Метастатическое поражение позвоночника с минимальной эпидуральной компрессией:
хирургическое лечение или стереотаксическая лучевая терапия? 127
- Каганов О.И., Логинова Ю.Г., Моряттов А.А., Козлов С.В., Орлов А.Е., Братченко И.А., Джураев Б.Б.
Оптическая неинвазивная диагностика новообразований кожи с использованием рамановской
спектроскопии 136
- Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р., Викторов В.В., Гараев Р.Р., Шайбаков Д.Г., Бадретдинов А.Ф.,
Гильмутдинов А.Р., Бакиров С.Х.
Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром при COVID-19:
диагностика, профилактика, лечение 142
- Никольшина Я.О., Редькин А.Н., Перова А.В.
Ранние результаты объемно-модулированной лучевой терапии с симультанным интегрированным
бустом (SIB-VMAT) в сочетании с темозоломидом в послеоперационном лечении глиобластомы Grade 4 153
- Галимов О.В., Ханов В.О., Сафаргалина А.Г., Байков Д.Э., Хафизов М.М., Нагаев Ф.Р.
Способ диагностики саркопии у больных с морбидным ожирением 158

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Павлов В.Н., Мусаев Э.Р., Чмутин Г.Е., Вонг Ч.
Механизмы метастазирования в позвоночник: новые перспективы 163
- Тимербулатов Ш.В., Абдуллин У.М., Викторов В.В., Плечев В.В., Гафарова А.Р.
Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром. Обзор литературы 174
- Рахматуллина И.Р., Кудашкина Н.В., Фролова В.Ю., Озиева М.Х., Садыков Б.И.
Механизмы онкопротективных эффектов фитостеролов. Обзор литературы 180

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Рудаков Д.А., Суров Д.А., Соловьев И.А., Балюра О.В., Бромберг Б.Б., Сизоненко Н.А., Есаян И.Л.,
Нгуен В.Т.
Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в циторедуктивном хирургическом
лечении больной перитонеальным канцероматозом 186
- Тимербулатов М.В., Сакаев Э.М., Щекин С.В., Щекин В.С., Ирнazarов Ф.Р., Ахиярова А.А.
Лапароскопическое удаление внеорганной забрюшинной кисты больших размеров 194

РАЗНОЕ

- Рахматуллина И.Р.
Рецензия на учебник «Онкология 2.0» под редакцией профессора Ш.Х. Ганцева 200

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 14, No. 2, 2024

ORIGINAL ARTICLES

- 105..... Lifanova A.D., Grazhdankin A.A., Lutfarakhmanov I.I.
Stress response and analgesia during and after robotic-assisted pelvic exenteration
- 116..... Begliarzade S.A., Tamrazov R.I., Musaev E.R., Wang Ch.
Circular RNA expression profile in cervical cancer and construction of the circular RNA-microRNA-messenger RNA regulatory network
- 127..... Kit O.I., Zakondyrin D.E., Grin A.A., Rostorguev E.E., Przhedetskiy Y.V., Sakun P.G., Voshedskii V.I., Matevosian B.V., Shepelya T.S.
Metastatic spinal lesion with minimal epidural compression: surgical treatment or stereotactic radiotherapy?
- 136..... Kaganov O.I., Loginova I.G., Moryatov A.A., Kozlov S.V., Orlov A.E., Bratchenko I.A., Dzhuraev B.B.
Raman spectroscopy in optical non-invasive diagnostics of skin neoplasms
- 142..... Hasanov A.G., Fayazov R.R., Viktorov V.V., Garaev R.R., Shaybakov D.G., Badretdinov A.F., Gilmutdinov A.R., Bakirov S.K.
Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in COVID-19: diagnosis, prevention, treatment
- 153..... Nikulshina Ya.O., Redkin A.N., Perova A.V.
Early results of simultaneous integrated boost volumetric modulated arc therapy (SIB-VMAT) combined with temozolomide in the postoperative treatment of Grade 4 glioblastoma
- 158..... Galimov O.V., Khanov V.O., Safargalina A.G., Baikov D.E., Khafizov M.M., Nagaev F.R.
Method of diagnosing sarcopenia in morbidly obese patients

REVIEWS

- 163..... Beylerli O.A., Gareev I.F., Pavlov V.N., Musaev E.R., Chmutin G.E., Wang Ch.
Mechanisms of spinal metastases: new perspectives
- 174..... Timerbulatov Sh.V., Abdullin U.M., Viktorov V.V., Plechev V.V., Gafarova A.R.
Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. Literature review
- 180..... Rakhmatullina I.R., Kudashkina N.V., Frolova V.Yu., Ozieva M.Kh., Sadykov B.I.
Mechanisms of cancerprotective effects of phytosterols. Literature review

CLINICAL CASES

- 186..... Rudakov D.A., Surov D.A., Soloviev I.A., Balura O.V., Bromberg B.B., Sizonenko N.A., Esayan I.L., Nguyen V.Th.
Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy in cytoreductive surgical treatment of peritoneal carcinomatosis patient
- 194..... Timerbulatov M.V., Sakaev E.M., Shchekin S.V., Shchekin V.S., Irnazarov F.R., Akhiyarova A.A.
Laparoscopic removal of a large extraorgan retroperitoneal cyst

MISCELLANEA

- 200..... Rakhmatullina I.R.
Review of the "Oncology 2.0" textbook under the editorship of professor Sh.Kh. Gantsev

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-105-115>



Стрессовый ответ и анальгезия во время и после робот-ассистированной тазовой эквисцерации

А.Д. Лифанова, А.А. Гражданкин, И.И. Лутфарахманов*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Лутфарахманов Ильдар Ильдусович, e-mail: an-rean@bashgmu.ru

Лифанова Алена Дмитриевна — аспирант, кафедра анестезиологии и реаниматологии, orcid.org/0000-0002-2534-7794

Гражданкин Александр Александрович — кафедра анестезиологии и реаниматологии, orcid.org/0000-0002-5874-8543

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия (ТЭАА) и опиоидная внутривенная мультимодальная анальгезия (ММА) позволяют адекватно контролировать периоперационную боль, но сравнительные данные отсутствуют. **Целью** исследования было сравнить оба метода анестезии по стрессовому ответу во время и после робот-ассистированной тазовой эквисцерации (РАТЭ). **Материалы и методы.** Сто двенадцать пациентов были поровну разделены на 2 группы. Сывороточный кортизол определяли при индукции анестезии и 2, 24, 48 часов спустя. Эффективность анальгезии сравнивали с помощью 10-балльной числовой шкалы боли. Потребление обезболивающих средств и побочные эффекты были зарегистрированы в течение 1–3 дней после операции. **Результаты.** Уровень кортизола увеличился через 2 часа после разреза кожи в группе ММА и только через 24 часа в группе ТЭАА ($p < 0,050$). Послеоперационный уровень кортизола был значительно ниже в группе ТЭАА ($p = 0,001$). Числовые оценки болевого синдрома были значительно меньше в группе ТЭАА (1,7 [1,0–3,2] против 2,7 [2,1–4,2]; 1,9 [1,0–3,3] против 3,5 [3,5–5,0]; 3,7 [3,0–4,8] против 4,2 [3,7–4,7] соответственно; $p < 0,050$). Пациентам группы ТЭАА вводили меньше опиоидов (4,3 против 13,9 мг; 7,0 против 19,9 мг; 10,9 против 16,5 мг соответственно; $p < 0,050$). Не было существенной разницы в частоте дыхательной депрессии между двумя группами пациентов. **Обсуждение.** Результаты нашего исследования показали, что периоперационная реакция на стресс была снижена при добавлении ТЭАА к протоколу анестезии. Пациенты группы ТЭАА получили меньшие дозы анальгетиков. Аналогичные краткосрочные послеоперационные результаты были отмечены в обеих группах. **Заключение.** По сравнению с опиоидной ММА ТЭАА обеспечивала лучшую анальгезию и аналогичные профили побочных эффектов и представляется приемлемым методом подавления стрессового ответа и обезболивания у пациентов, перенесших РАТЭ.

Ключевые слова: тазовая эквисцерация, робот-ассистированная хирургия, стрессовый ответ, кортизол, торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия, периоперационный период, мультимодальная анальгезия

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Лифанова А.Д., Гражданкин А.А., Лутфарахманов И.И. Стрессовый ответ и анальгезия во время и после робот-ассистированной тазовой эквисцерации. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):105–115. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-105-115>

Поступила в редакцию: 03.04.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 13.05.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Stress Response and Analgesia During and after Robotic-Assisted Pelvic Exenteration

Alyona D. Lifanova — Postgraduate Student, Department of Anaesthesiology and Resuscitation, orcid.org/0000-0002-2534-7794

Alexander A. Grazhdankin — Department of Anaesthesiology and Resuscitation, orcid.org/0000-0002-5874-8543

Ildar I. Lutfarakhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anaesthesiology and Resuscitation, orcid.org/0000-0002-5829-5054

Alyona D. Lifanova, Alexander A. Grazhdankin, Ildar I. Lutfarakhmanov*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Ildar I. Lutfarakhmanov, e-mail: an-rean@bashgmu.ru

Abstract

Introduction. Thoracic epidural analgesia or thoracic epidural anaesthesia (TEA) and opioid-based intravenous multimodal analgesia (MMA) provide adequate control of perioperative pain, however, comparative data are still to be gathered. **Aim.** To compare both anesthesia techniques in terms of stress response during and after robotic-assisted pelvic exenteration (PE). **Materials and methods.** 112 patients were divided into 2 equal groups. A level of serum cortisol was measured at induction of anesthesia and in 2, 24, and 48 hours. The efficacy of analgesia was compared using a 10-point numeric pain scale. Analgesic administration and side effects were reported for 1–3 postoperative days. **Results.** Cortisol levels increased 2 hours after skin incision in the MMA group and only in 24 hours in the TEA group ($p < 0.050$). Postoperative cortisol levels were significantly lower in the TEA group ($p = 0.001$). Numeric pain scores were significantly lower in the TEA group (1.7 [1.0–3.2] vs. 2.7 [2.1–4.2]; 1.9 [1.0–3.3] vs. 3.5 [3.5–5.0]; 3.7 [3.0–4.8] vs. 4.2 [3.7–4.7], respectively; $p < 0.050$). Patients in the TEA group received less opioid administration (4.3 mg vs. 13.9 mg; 7.0 mg vs. 19.9 mg; 10.9 mg vs. 16.5 mg, respectively; $p < 0.050$). The two groups of patients were detected with no significant difference in the incidence of respiratory depression. **Discussion.** According to the study results, perioperative stress response was reduced with TEA being added to the anesthesia protocol. Patients in the TEA group received lower doses of analgesics. Both groups produced similar short-term postoperative outcomes. **Conclusion.** As compared to opioid-based MMA, TEA provided more effective analgesia and similar side effect profiles. Therefore, TEA appears to be an acceptable method for stress response suppression and pain management in patients undergoing robotic-assisted PE.

Keywords: pelvic exenteration, robot-assisted surgery, stress response, cortisol, thoracic epidural analgesia, thoracic epidural anesthesia, perioperative period, multimodal analgesia

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Lifanova A.D., Grazhdankin A.A., Lutfarakhmanov I.I. Stress response and analgesia during and after robotic-assisted pelvic exenteration. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(2):105–115. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-105-115>

Received: 03.04.2024

Revised: 13.05.2024

Accepted: 15.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующие, рецидивирующие и метастатические злокачественные опухоли органов малого таза являются мучительным заболеванием для пациентов. Достижения в области тазовой онкологии и хирургические инновации изменили границы тазовых операций [1]. Агрессивные хирургические методы, включая расширенную тазовую эквисцерацию и циторедуктивную хирургию, улучшили общую выживаемость [2, 3]. После одобрения в 2001 году хирургической системы Da Vinci роботизированная хирургия быстро распространилась по различным хирургическим специальностям, заменив обычные открытые или лапароскопические доступы [4]. Роботизированный подход выгоден благодаря увеличенному трехмерному зрению замкнутых пространств и шарнирному движению инструментов, позволяющему выполнять сложные хирургические вмешательства в ограниченных анатомических пространствах малого таза и забрюшинной области [5, 6]. Клиника БГМУ является одним из ведущих специализированных центров роботизированной хирургии в России, в которой проводятся робот-ассистированные тазовые эквисцерации (РАТЭ) при злокачественных опухолях органов малого таза [7].

Периоперационное ведение пациентов, подвергшихся РАТЭ, требует тесного сотрудничества междисциплинарных команд. Следующие шесть периоперационных клинических областей имеют решающее значение: предоперационная оценка и подготовка; анестезиологическое обеспечение; периоперационное ведение; прогнозирование возможного массивного кровотечения; реакция на стресс и послеоперационная интенсивная терапия; и управление болью [8]. В 2000 году было предложено рассматривать боль в качестве жизненно важного признака, а недостаточное обезболивание в качестве нарушения одного из основных прав человека. После этого было отмечено увеличение использования опиоидов при послеоперационной внутривенной мультимодальной аналгезии (ММА) с увеличением числа побочных эффектов [9]. Послеоперационное обезболивание должно быть продолжением интраоперационной аналгезии, с использованием опиоид-сберегающего подхода, где это возможно. В нынешнюю эпоху ускоренной реабилитации после операции минимизация назначения опиоидов связана с более ранним восстановлением функции желудочно-кишечного тракта, более короткой продолжительностью пребывания в стационаре и меньшим числом осложнений.

В последние годы торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия (ТЭАА) все чаще применяется в лапароскопической хирургии. При использовании в послеоперационном периоде ТЭАА позволяет снизить послеоперационную летальность из-за сопутствующего уменьшения серьезных сердечных, дыхательных и желудочно-кишечных осложнений. Однако ТЭАА может привести к гипотонии, неполному блоку и серьезным неврологическим осложнениям. Чем старше пациент, тем больше разница в болевых ощущениях между эпидуральной анестезией и режимом назначения опиоидов [10]. Наиболее эффективной ТЭАА будет пациентам,

перенесшим операции на брюшной полости или малом тазу. Таким образом, решение об использовании ТЭАА по сравнению с другими методами анестезии/анальгезии должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, относительных противопоказаний и типа выполненной операции. Цель нашего исследования заключалась в том, чтобы сравнить два метода анестезии/анальгезии по реакции на стресс во время и после РАТЭ. Нулевая гипотеза состояла в том, что ТЭАА способна обеспечить адекватный ответ на периоперационный стресс без увеличения частоты неблагоприятных событий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это одноцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 года). Исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (номер утверждения: 10/05.12.2018).

Пациенты и параметры

Все пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с физическим статусом I–III Американского общества анестезиологов (ASA), которые отвечали критериям включения и невключения, были последовательно включены в исследование после получения информированного согласия. Поточковая диаграмма исследования в соответствии с рекомендациями CONSORT представлена на рисунке 1. Пациенты были рандомизированы в группы ТЭАА ($n = 56$) или внутривенной ММА ($n = 56$) в соотношении 1:1 с использованием компьютерной генерации (<https://www.randomization.com>). Соккрытие распределения обеспечивалось путем помещения заданий в запечатанные непрозрачные последовательно пронумерованные конверты, которые вскрывались только по прибытии пациента в операционную. Анестезиолог был осведомлен о групповом распределении из-за различий между методами анестезии; однако он не участвовал в наборе пациентов, сборе данных или статистическом анализе.

Операция

У всех пациентов операции выполнял один хирург с использованием Xi и Si поколений хирургической системы DaVinci (Intuitive Surgical Inc., США). Пять роботизированных «рук» и два вспомогательных порта использовали в стандартной конфигурации для робот-ассистированной цистэктомии с фронтальной постановкой для обеспечения трансперитонеального доступа. Пациенты были уложены в положении Тренделенбурга под углом 30–40°; пневмоперитонеум был достигнут инфузией углекислого газа под давлением 15–20 мм рт. ст. Тип выполненной РАТЭ определяли местоположением, размерами опухоли и вовлечением тазовых органов. Тотальную РАТЭ осуществляли резекцией прямой и сигмовидной кишки, репродуктивных органов, мочевого пузыря и нижних мочевыводящих путей. Заднюю РАТЭ осуществляли резекцией прямой кишки и репродуктивных органов с обходом мочевого пузы-

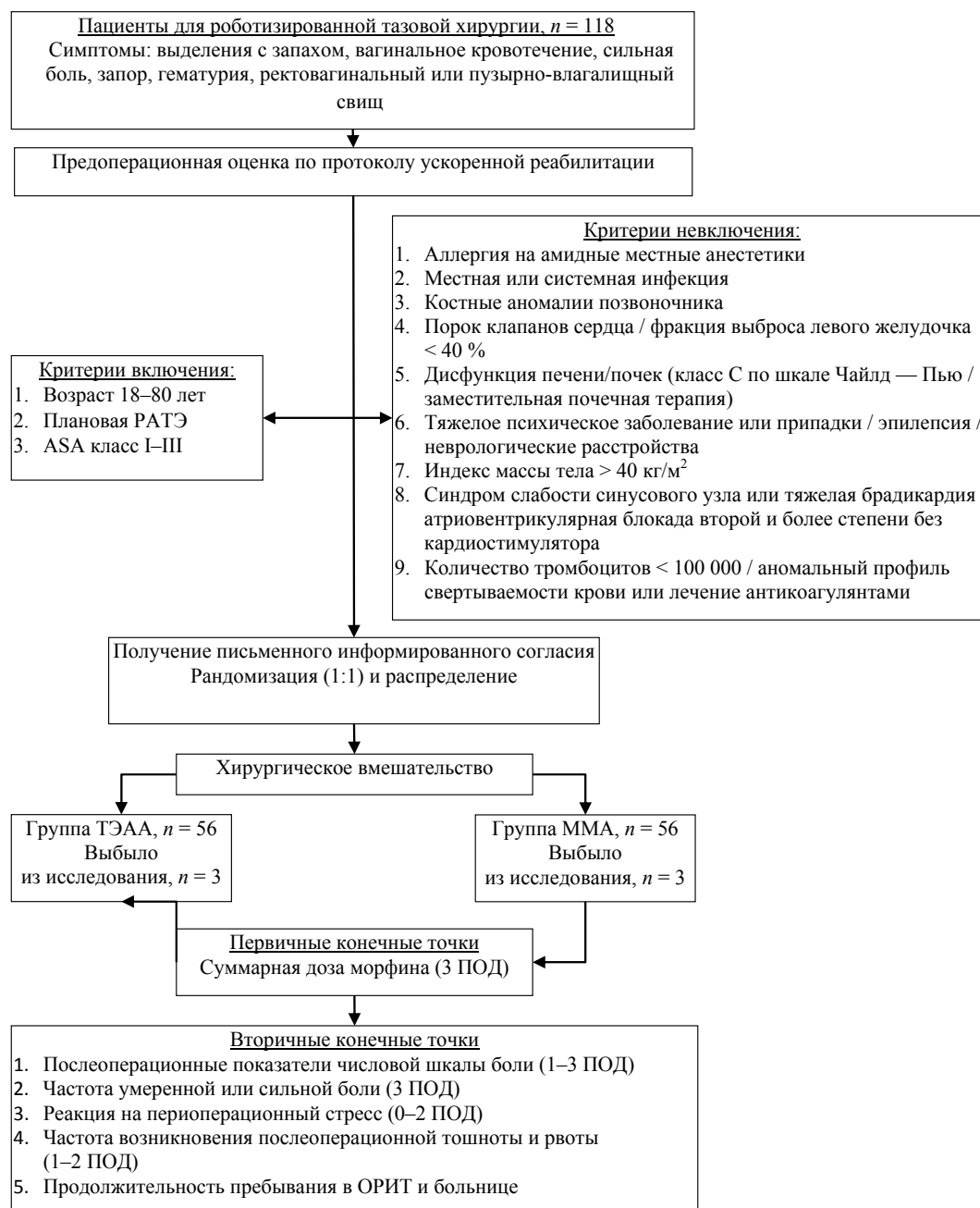


Рисунок 1. Поток-диаграмма исследования в соответствии со стандартами CONSORT

ASA — Американское общество анестезиологов; MMA — мультимодальная анальгезия; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПОД — послеоперационный день; РАТЭ — робот-ассистированная тазовая эквисцерация; ТЭАА — торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.

Figure 1. Schematic diagram of the research design according to CONSORT standards

ASA — the American Society of Anesthesiologists; MMA — multimodal analgesia; ОРИТ — Resuscitation and Intensive Care Unit; ПОД — postoperative day; РАТЭ — robotic-assisted pelvic exenteration; ТЭАА — thoracic epidural analgesia

ря. Супрелеваторную РАТЭ осуществляли удалением прямой кишки, мочевого пузыря и репродуктивных органов с сохранением функции сфинктера с колоректальным или коло-анальным анастомозом.

Общая анестезия

У всех пациентов применяли многофункциональный мониторинг по стандартам ASA (Datex AS/3, GE

Healthcare, США): электрокардиограмма в 5 отведениях, пульсоксиметрия (SpO_2), инвазивное артериальное и центральное венозное давление, биспектральный индекс (A-2000 SP, Aspect Medical Systems, США), мониторинг нейромышечной проводимости, капнография, мультигазовый анализатор и измерение температуры тела. После преоксигенации общую анестезию начинали болюсом 2 мг/кг пропофола и 2 мкг/кг фентанила.

Мышечная релаксация при интубации и хирургическом вмешательстве была достигнута 0,7 мг/кг болюсом рокурония бромидом с последующим периодическим введением 0,2 мг/кг. Искусственную вентиляцию легких проводили наркозным аппаратом Dräger Fabius GS (Drägerwerk AG, Германия) с дыхательным объемом от 6 до 8 мл/кг идеальной массы тела и положительным давлением в конце выдоха 5–10 см вод. ст. Фракцию кислорода во вдыхаемом воздухе и частоту дыханий корректировали таким образом, чтобы поддерживать SpO_2 95 % и парциальное давление углекислого газа во вдыхаемом воздухе в пределах 35–45 мм рт. ст. Общую анестезию поддерживали ингаляционным анестетиком севофлураном в кислородно-воздушной смеси (50–80 %) с титрованием концентрации в конце выдоха, рассчитанной для достижения минимальной альвеолярной концентрации 0,8–1,0 и значений биспектрального индекса 40–60. С целью анальгезии во время хирургического вмешательства использовали фентанил внутривенно в дозировке 50–100 мкг для поддержания артериального давления и частоты сердечных сокращений на уровне 20 % от базовых значений. Для поддержания объема циркулирующей крови пациентам вводили раствор Рингера со скоростью 10 мл/кг/ч. Для поддержания температуры в носоглотке 36–37 °C использовали согревающие одеяла. При ушивании кожи и возвращении пациента в горизонтальное положение инсuffляцию ингаляционного анестетика и введение фентанила прекращали. После операции пациентам выполняли экстубацию трахеи в операционной при соблюдении следующих объективных критериев: 1) ясное сознание с адекватной реакцией на вербальные команды; 2) адекватное спонтанное дыхание с частотой дыханий 10–20 в минуту; 3) регулярные движения грудной клетки с дыхательным объемом > 5 мл/кг; 4) SpO_2 > 95 % при фракции кислорода 50 %; 5) мышечная сила III или IV степени и наличие защитных рефлексов; 6) температура тела > 36,0 °C и разница тело/кожа < 5 °C; 7) стабильные гемодинамические параметры без или с минимальной инотропной/вазопрессорной поддержкой; 8) кровопотеря из дренажа < 100 мл/ч.

Методы анестезии

• Группа ТЭАА: за 1 ч до операции в асептических условиях эпидуральный катетер вводили с использованием местной анестезии через иглу Tuohy 18-го калибра (Pajunk, Германия) между Th8–Th9 или Th9–Th10 и проверяли правильность установки с помощью техники потери сопротивления. Катетер продвигали на 4–5 см в краниальном направлении. Около 500 мл раствора Рингера вводили внутривенно перед индукцией анестезии для увеличения объема крови. Потерю чувствительности проверяли с помощью игольчатого теста через 5 минут после введения 2 % лидокаина (3 мл). В зависимости от массы тела пациента в эпидуральное пространство вводили от 6 до 10 мл 0,375 % раствора ропивакаина или левобупивакаина. После ТЭАА жизненные показатели пациентов регулярно контролировали на предмет системной токсичности местного анестетика. Если у пациентов сохранялось

стабильное дыхание и кровообращение, не было нарушений движений нижних конечностей, учащенного сердцебиения, холодного пота и не было измененного психического состояния, ТЭАА продолжали инфузией 5 мл/ч 0,1 % ропивакаина или 0,125 % левобупивакаина. Скорость инфузии снижали, если возникал чрезмерный блок. ТЭАА прекращали по протоколу на 3 послеоперационный день (ПОД) или ранее в случае незначительного эффекта или осложнений.

• Группа ММА: 1,5 мг/кг болюс лидокаина вводили внутривенно до индукции анестезии с непрерывной инфузией 1,5 мг/кг/ч, которую прекращали через 4 часа после прибытия в ОРИТ. После хирургического этапа через эластомерный инфузионный насос использовали непрерывную инфузию 0,5 мг/мл морфина с контролируемым пациентом 2 мл болюса и 15 мин блокировки (20 мг морфина, разведенного в 50 мл физиологического раствора, номинальный поток 2 мл/ч). Решение о прекращении ММА принимали на основе эффекта обезболивания и неблагоприятных событий у пациентов.

• Обе группы: пациенты получали комбинацию внутривенных анальгетиков за 30 минут до окончания операции: 15 мг/кг парацетамола, 0,5 мг/кг (максимум 30 мг) кеторолака, 0,2 мг/кг морфина, затем плановое повторное введение 0,5–1 г парацетамола каждые 6–8 ч, максимум 4 г/день. Послеоперационную боль устраняли по требованию заданным объемом болюса. В интервале блокировки врачи или медсестры внутривенно вводили анальгетики неотложной помощи, такие как опиоиды (10 мг морфина), нестероидные противовоспалительные препараты (30 мг кеторолака с максимальной дозой 90 мг/день), или другие анальгетики до купирования боли.

Послеоперационное наблюдение

Полную блокаду определяли как двустороннюю потерю чувствительности в дерматомах T9–L4, так как этот диапазон охватывал все порты брюшного доступа и большую часть операционного поля. Если блок дерматомы не был определен, его считали неполным/отсутствующим. Дозу внутривенного опиоида регистрировали в миллиграммах (мг) морфина. В случае использования альтернативного опиоидного или адъювантного анальгетика дозу переводили в миллиграммовый эквивалент морфина в соответствии со степенью эффективности. Измерение боли проводили по числовой шкале боли (ЧШБ, баллы от 0 до 10, где 0 = отсутствие боли и 10 = сильнейшая боль, которую можно представить) в состоянии покоя и при движении (отдых определяли как положение лежа на спине, а движение определяли как шесть поочередных подъемов ног), измеренных в определенные моменты времени. Баллы ЧШБ ≤ 3 классифицировали как хороший обезболивающий эффект, тогда как ЧШБ > 3 классифицировали как неудовлетворительный анальгетический эффект. Вакуумные пробирки для сбора крови с гепарином использовали для взятия 3 мл крови через венозный доступ, когда пациенты поступали в операционную и в послеоперационном периоде (исходный уровень,

через 2 часа после разреза кожи на 2 и 3 ПОД). Собранные образцы крови центрифугировали на скорости 3000 об/мин в течение 5 минут и хранили при 4 °С. Уровень кортизола в плазме измеряли радиоиммунным анализом.

Частоту дыханий и SpO_2 непрерывно контролировали с помощью адгезивного датчика акустического дыхания и пульсоксиметра не менее чем через 24 часа после РАТЭ. Угнетение дыхания определяли как частоту дыханий < 10 в минуту продолжительностью не менее 25 секунд. Гипоксемию определяли как легкой степени тяжести при SpO_2 < 94 %, средней степени тяжести при < 90 %, тяжелой степени < 85 % продолжительностью > 20 секунд при дыхании комнатным воздухом. Эпизоды гипотензии определяли как события, которые были связаны с обезболиванием в соответствии с клинической документацией (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или < 30 % дооперационного значения). Седативный эффект измеряли по 4-балльной шкале от 0 до 3 (0 = полное бодрствование; 1 = легкая сонливость, реакция на словесную команду; 2 = умеренная сонливость, реакция на болевую стимуляцию; 3 = крайняя сонливость, отсутствие реакции на болевую стимуляцию). Чрезмерную седацию определяли у пациентов с замедленной или отсутствующей реакцией на громкие раздражители. Послеоперационную тошноту и рвоту (ПОТР) диагностировали у пациентов в течение первых 24 часов после операции. Для лечения назначали внутривенные противорвотные препараты (дексаметазон 8 мг или метоклопрамид 10 мг). Экстренное противорвотное средство ондансетрон гидрохлорид (16 мг) добавляли по мере необходимости.

Сбор данных и конечные точки

Мы собрали данные из анестезиологических протоколов, а именно: демографические данные пациентов, интраоперационное введение жидкости, оцененную кровопотерю, дозы используемых анальгетиков (фентанил и эпидуральный ропивакаин), объем аллогенного переливания крови, интраоперационное использование вазопрессоров и время операции. Данные о послеоперационной длительности госпитализации, дополнительном применении анальгетиков перед удалением эпидурального катетера, использовании противорвотных средств и послеоперационных респираторных и сердечно-сосудистых осложнениях были извлечены из электронных карт пациентов.

Первичные конечные точки включали интраоперационное потребление фентанила и послеоперационной ММА, а также количество пациентов, нуждающихся в дополнительной анальгезии на 1–3 ПОД. Вторичными конечными точками были: 1) ЧШБ в покое и движении в течение начального 6-часового периода (ранняя фаза), периода от 6 до 24 часов (средняя фаза) и периода от 24 до 72 часов (поздняя фаза) после операции; 2) концентрация кортизола в крови; 3) нежелательные явления, связанные с анальгезией, такие как ПОТР; угнетение дыхания с гипоксией или без нее; гемодинамическая нестабильность с потребностью в ино-

тропных и/или вазоактивных препаратах; чрезмерная седация; 4) длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре (дни).

Статистический анализ

Все статистические анализы провели с использованием программного обеспечения MedCalc® версии 20.105 для Windows (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Все сравнения были двусторонними, а статистическую значимость установили на уровне $p < 0,050$. Все данные представлены в виде медианы (25–75 % межквартильного интервала) для непрерывных переменных или число пациентов (проценты) для категоризованных переменных. Сравнение непрерывных переменных между группами проводили с помощью *U*-теста Манна — Уитни, сравнение качественных переменных с помощью χ^2 -теста или точного теста Фишера. Основным наблюдаемым результатом было кумулятивное потребление наркотиков, и на его основе был рассчитан размер выборки. Коэффициент вариации, равный 0,5, был допущен в расчетах мощности (программное обеспечение PASS, версия 15.0.1, NCSS LLC., США) из сообщенных значений межквартильного диапазона на основе пилотного исследования (по 10 пациентов в каждой группе). При статистической мощности 80 % ($1-\beta$) и уровне значимости $\alpha = 0,05$, по 52 пациента в каждой группе должны были показать 25 % сокращение потребления морфина в течение 72 часов в группе ТЭАА. Чтобы избежать 10 % возможного отсева, мы включили 118 пациентов и исключили пациентов из пилотного исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С сентября 2020 по декабрь 2022 года в исследование последовательно были включены 118 пациентов. Из-за интраоперационных или послеоперационных осложнений, не связанных с режимом обезбоживания, данные только 112 пациентов были доступны для анализа, из них поровну по 56 пациентов получили ТЭАА или ММА. Предоперационные и операционные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Медиана возраста пациентов составила 58,3 года (46,1–77,4 года), 46 % были мужчины, медиана индекса массы тела была 25,2 (18,1–31,6) кг/м², а медиана баллов по шкале ASA была 3 (2–3). Медиана времени операции составила 414 мин. Интраоперационная кровопотеря составила около 387 мл, а 5 пациентам требовалось переливание крови. Не было отмечено существенных различий по ключевым характеристикам между группами пациентов.

Эпидуральные катетеры устанавливали в межпозвоночные промежутки Т8–Т9 ($n = 31$; 55,4 %), Т9–Т10 ($n = 14$; 25,0 %) или Т10–Т11 ($n = 11$; 19,6 %). Распространенность сенсорного блока была достигнута от Т9 до L4. У восьми (14,3 %) пациентов было наибольшее количество дерматомов, достигавших Т6, и у всех пациентов наибольшее количество дерматомов в каудальном отделе достигало L4 (рис. 2).

Интраоперационное введение фентанила и кумулятивное введение наркотиков в течение первых 1–3 ПОД было значительно уменьшено с 0,38 до 0,16 мкг/кг/час и с 0,58 до 0,26 мкг/кг в группе ТЭАА в сравнении с груп-

Параметр	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Возраст, лет	57,3 (44,9–74,1)	58,9 (46,8–79,2)	0,631
Пол, мужской/женский	24/32	28/28	0,453
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 (18,3–29,8)	25,1 (17,9–30,1)	0,935
Шкала ASA, II/III	9/47	10/46	1,000
Время операции, мин	408 (298–546)	421 (299–569)	0,765
Оцененная кровопотеря, мл	399 (213–575)	375 (200–626)	0,748
Объем инфузии, мл	3900 (3050–5170)	4191 (3400–4951)	0,404

Таблица 1. Исходные и динамические переменные пациентов
Table 1. Baseline and dynamic variables of patients

Примечание: значения представлены в виде медианы с 25–75 % межквартильным интервалом или числа пациентов. ММА — мульти-модальная анальгезия; ТЭАА — торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия; ASA — Американское общество анестезиологов.
Note: values are presented as median with 25–75 % interquartile range or number of patients. MMA — multimodal analgesia; ТЭАА — thoracic epidural analgesia; ASA — the American Society of Anesthesiologists.

Параметр	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение p
Общая дозировка наркотиков			
Интраоперационное введение фентанила, мкг/кг/час	0,16 (0,08–0,17)	0,38 (0,32–0,40)	<0,001
Послеоперационное введение наркотиков, мг/кг	0,26 (0,14–0,71)	0,58 (0,50–0,94)	0,018
Повторное введение	6 (10,7)	15 (26,8)	0,030
Дозировка других анальгетиков			
Кеторолак, мг/кг	0,26 (0,16–0,34)	0,87 (0,44–0,98)	<0,001

Таблица 2. Периоперационные анальгетики
Table 2. Perioperative analgesia

Примечание: значения представлены в виде медианы с 25–75 % межквартильным интервалом или числа пациентов. ММА — мульти-модальная анальгезия; ТЭАА — торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.
Note: values are presented as median with 25–75 % interquartile range or number of patients. MMA — multimodal analgesia; ТЭАА — thoracic epidural analgesia.

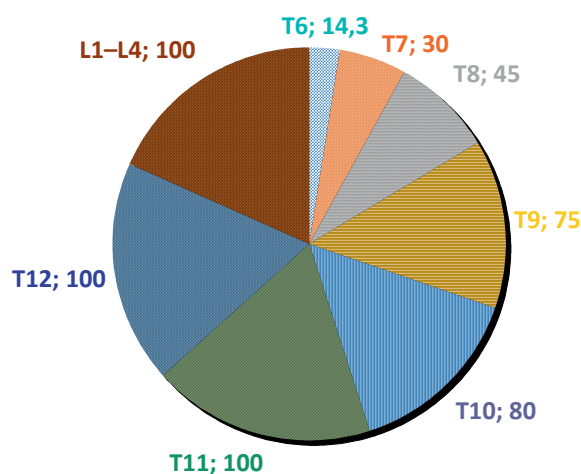


Рисунок 2. Распространенность дерматомного блока
Figure 2. Prevalence of dermatomal block

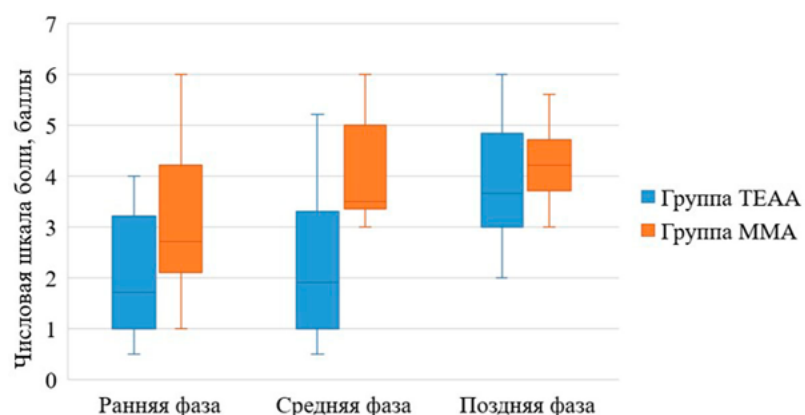


Рисунок 3. Сравнение числовой шкалы боли
Значения представлены в виде медианы с 25–75 % межквартильным интервалом. ММА — мульти-модальная анальгезия; ТЭАА — торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.
Figure 3. Comparison of numeric pain scales
Values are presented as median with 25–75 % interquartile range. MMA — multimodal analgesia; ТЭАА — thoracic epidural analgesia.

Переменные точки	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение <i>p</i>
Перед операцией, нмоль/л	164 (123–184)	154 (117–172)	0,341
Через 2 часа после разреза кожи, нмоль/л	169 (120–192)	213 (177–243)	0,001
1 ПОД, нмоль/л	222 (186–259)	278 (251–305)	0,001
2 ПОД, нмоль/л	192 (158–227)	278 (255–300)	0,001

Таблица 3. Сравнение концентрации кортизола в крови
Table 3. Comparison of blood cortisol concentration

Примечание: значения представлены в виде медианы с 25–75 % межквартильным интервалом или числа пациентов. ММА — мультимодальная анальгезия; ПОД — послеоперационный день; ТЭАА — торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.
Note: values are presented as median with 25–75 % interquartile range or number of patients. MMA — multimodal analgesia; ПОД — postoperative day; ТЭАА — thoracic epidural analgesia.

Параметр	Группа ТЭАА	Группа ММА	Значение <i>p</i>
ПОТР	7 (12,5)	5 (8,9)	0,539
Угнетение дыхания	2 (3,6)	4 (7,1)	0,442
Артериальная гипотензия	16 (28,6)	7 (12,5)	0,036

Таблица 4. Случаи возникновения неблагоприятных событий
Table 4. Incidence of adverse events

Примечание: значения представлены в виде числа и доли пациентов. ММА — мультимодальная анальгезия; ПОТР, послеоперационная тошнота и рвота; ТЭАА — торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия.
Note: the values are presented as the number and share of patients MMA — multimodal analgesia; ПОТР — postoperative nausea and vomiting; ТЭАА — thoracic epidural analgesia.

пой ММА соответственно (табл. 2). В течение 1–3 ПОД в общей сложности 50 (89,3 %) пациентов были удовлетворены ТЭАА, в то время как другие пациенты страдали от боли (ЧШБ > 3 баллов) и им требовалось введение внутривенных опиоидов по крайней мере один раз. Медиана баллов ЧШБ демонстрировала тенденцию к снижению по времени (рис. 3). В течение первых 1–3 ПОД медиана баллов ЧШБ была статистически значимо меньше в группе ТЭАА в сравнении с группой ММА ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,006$ соответственно). Как показано в таблице 3, периоперационные изменения концентрации кортизола в крови имели существенные различия между группами пациентов. Уровень кортизола увеличился через 2 часа после разреза кожи в сравнении с базовым уровнем в группе ММА и только через 24 часа после операции в группе ТЭАА. Послеоперационный уровень кортизола был значительно ниже в группе ТЭАА. На 2 ПОД уровень кортизола вернулся к базовому уровню в группе ТЭАА, но не в группе ММА. Мы не наблюдали осложнений ТЭАА, таких как системная токсичность, кровотечение, инфекция или неврологические нарушения. Частота ПОТР и приема противорвотных препаратов не показала существенных различий между группами пациентов (табл. 4). Респираторную депрессию наблюдали у 6 пациентов, без статистически значимой разницы между группами. У пациентов со средним артериальным давлением < 65 мм рт. ст. была диагностирована гипотензия, частота осложнения имела статистически значимую разницу между группами пациентов.

Медиана длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 2,6 (1,4–10,2) суток, поровну в обеих группах. Медиана длительности послеоперационной госпитализации в группе ТЭАА составила 9,5 (7,4–15,7) суток против 11,5 (8,9–16,0) суток в группе ММА, разница была статистически значимой ($p = 0,006$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Роботизированная хирургия благодаря увеличению, трехмерному изображению и лучшей визуализации анатомии уменьшает слепые манипуляции с опухолью и последующий выброс катехоламинов в кровоток. В недавнем систематическом обзоре минимально инвазивных и открытых тазовых эвисцераций были показаны хорошие периоперационные результаты, в частности снижение кровопотери и более короткая послеоперационная госпитализация [11]. При сравнении лапароскопического и роботизированного подходов отличием периоперационных параметров было меньшее рабочее время при робот-ассистированных операциях [12]. Таким образом, уменьшение кровопотери и более короткая госпитализация являются основными преимуществами минимально инвазивной хирургии, хотя частота осложнений сопоставима с открытым брюшным доступом. Анестезия при роботизированной хирургии затруднена из-за необходимости длительного крутого положения Тренделенбурга, что может привести к повреждению нервов и поставить под угрозу сердечно-сосудистую и дыхательную системы, а также потребовать регу-

лировки вентиляции из-за длительного пневмоперитонеума. У пациентов, которые подвергаются РАТЭ, может развиваться висцеральная боль из-за хирургического разреза и стимулирующего и растягивающего действия на органы брюшной полости и факторов пневмоперитонеума. ТЭАА и внутривенная ММА позволяют контролировать боль у пациентов после роботизированной хирургии, но сравнительные данные отсутствуют. Преимущества ТЭАА включают эффективность, уменьшение послеоперационного назначения опиоидов без системных побочных эффектов, как это происходит с ММА. Риски связаны с системной токсичностью местных анестетиков, которая влияет на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. В нашем исследовании эпидуральный катетер был установлен до операции и использовался в течение 2–3 ПОД, при том, что эпидуральные анестезии часто неэффективны в течение такого длительного периода [13]. Литературные обзоры показали высокую частоту неэффективности обезболивания в диапазоне от 13 до 48%, основными причинами которых были смещение катетера, неправильное положение, окклюзия и незапланированное удаление [14, 15].

В наше рандомизированное контролируемое исследование мы включили в общей сложности 112 взрослых пациентов, перенесших РАТЭ. Целью нашего исследования было сравнить два метода анестезии по реакции на операционный стресс. Кроме того, мы сравнили результаты с точки зрения длительности госпитализации, а также периоперационной безопасности. Результаты нашего исследования показали, что большинству пациентов ТЭАА может быть проведена безопасно и эффективно, что соответствует литературным данным [16]. У трети пациентов удалось избежать назначения внутривенных наркотиков, что указывает на то, что регионарная анестезия могла быть удовлетворительной во время и после РАТЭ. В нашем исследовании полный сенсорный блок был достигнут у 59% пациентов в первые 1–3 ПОД. Неполный сенсорный блок был ассоциирован только с более высокой потребностью во внутривенных наркотиках, что указывает на его ограниченную анальгетическую эффективность.

В соответствии с расположением троакаров плоскость соматической анестезии, необходимая для внутрибрюшинного доступа, составляла промежуток от T9 до L4; а боковая должна была достигать уровня задней подмышечной линии. Таким образом, уровень сенсорного блока, обеспечиваемый ТЭАА, удовлетворял потребность в анестезии при РАТЭ. В нашем исследовании было установлено, что жизненные показатели пациентов в группе ТЭАА существенно не изменились до и после разреза кожи и что введение фентанила в ходе операции было значительно сокращено. Это указывает на то, что предоперационная ТЭАА может снижать потребность в опиоидах во время операции.

Хотя наши результаты показали, что внутривенных опиоидов можно избежать при обеспечении регионарной анестезии после РАТЭ, ТЭАА не была эффективной у части пациентов, что могло быть вызвано

совокупным эффектом неадекватных блоков и проблем с катетерами, как ранее было описано в исследовании профиля осложнений эпидуральной анестезии после минимально инвазивных операций [17]. В нашем исследовании это привело к раннему прекращению ТЭАА у 25% пациентов, что меньше показателя в 43%, который был показан в исследовании эпидуральной анестезии в группе пациентов, перенесших абдоминальные и торакальные операции [18]. Наши результаты показали, что пациенты, перенесшие РАТЭ под ТЭАА, получили более низкие дозы анальгетиков, необходимых для купирования послеоперационной боли, чем пациенты без ТЭАА. Общая медиана вводимых наркотиков в течение первых 1–3 ПОД для пациентов обеих групп составила 36 мг морфина, а 21 пациенту (18,7%) были назначены дополнительные обезболивающие препараты. Наши результаты показали удовлетворительную эффективность ТЭАА и ММА, но, по мере того как пациенты с управляемой ММА получили больше морфина при равных баллах ЧШБ и равных профилях побочных эффектов в сравнении с пациентами группы ТЭАА, мы предполагаем повышение эффективности послеоперационной анестезии после РАТЭ.

Выводы нашего исследования, в котором изменения уровня кортизола в плазме использовались в качестве объективного показателя реакции на стресс, соответствуют результатам предыдущего исследования [19]. В частности, мы обнаружили, что реакция на стресс во время операции была снижена при добавлении ТЭАА к протоколу анестезии. Стимулы во время операции и послеоперационной реабилитации могут воздействовать на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему через пути спинного мозга и тем самым повышать уровень гормонов стресса [20]. Мы отметили, что ТЭАА в большей степени блокировала передачу болевых раздражителей от хирургического участка к центральной нервной системе и, таким образом, в большей степени ингибировала повышение уровня кортизола, вызванное операцией. В нашем исследовании мы обнаружили, что внутривенная ММА требовала более высокой дозировки опиоидов в сравнении с ТЭАА. Поэтому вопрос о том, будет ли возрастать риск неблагоприятных событий, связанных с опиоидами, также был в центре нашего исследования. Наши результаты показали, что ТЭАА уменьшила интраоперационную дозировку фентанила и степень послеоперационной боли у пациентов, подвергающихся РАТЭ, но она не могла улучшить побочные эффекты, связанные с опиоидами, потому что не было обнаружено существенной разницы в частоте ПОТР и дыхательной депрессии между двумя группами пациентов. Среди пациентов, получающих ММА, периодическая обструкция дыхательных путей чрезвычайно распространена и связана с типичной картиной изменений движений грудной клетки [21].

При условии, что обезболивающий эффект будет, по крайней мере, эквивалентен тому, что достигается с помощью опиоидной терапии, уменьшение количества вводимых опиоидов делает ТЭАА альтернативой при лечении острой послеоперационной боли

с уменьшением неблагоприятных респираторных событий, связанных с введением опиоидов.

Гипотония — нежелательный побочный эффект ТЭАА, но трудно определить, связана ли послеоперационная гипотония только с ТЭАА. Объединенный анализ 32 РКИ с общим числом 869 пациентов после широкого спектра хирургических вмешательств показал преимущества в оценке боли в пользу методов эпидуральной в сравнении с пациент-контролируемой анальгезией, но эти улучшения сопровождались увеличением риска угнетения дыхания и гипотонии [22]. Хотя частота побочных эффектов была меньше при ММА, чем при ТЭАА, обезболивающий эффект, частота побочных эффектов и исходы пациентов считаются сопоставимыми между ТЭАА и внутривенной ММА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что ТЭАА может быть частью стандартного протокола ускоренной послеоперационной реабилитации у пациентов, подвергающихся РАТЭ с полным сенсорным блоком в 41–80 % случаев продолжительностью до трех послеоперационных дней. Обезболивающие препараты в виде инъекционных опиоидов были необходимы у 11 % пациентов. Побочные эффекты, связанные с ТЭАА, были обнаружены у 41 % пациентов. Поскольку менее половины пациентов не нуждались в обезболивающих препаратах, наши результаты показывают, что изолированная ТЭАА может быть удовлетворительной после РАТЭ. Тем не менее другим пациентам действительно требовались неотложные обезболивающие препараты, что позволяет предположить, что ТЭАА была недостаточной у определенной части пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Solomon M.J. Redefining the boundaries of advanced pelvic oncology surgery. *Br J Surg*. 2021;108(5):453–5. DOI: 10.1093/bjs/znab047
- Kazi M., Sukumar V., Desouza A., Saklani A. State-of-the-art surgery for recurrent and locally advanced rectal cancers. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(6):1763–74. DOI: 10.1007/s00423-021-02285-8
- Lau Y.C., Brown K.G.M., Lee P. Pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer-how much more? *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(6):1207–14. DOI: 10.21037/jgo.2019.01.21
- Sheetz K.H., Clafin J., Dimick J.B. Trends in the adoption of robotic surgery for common surgical procedures. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918911. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18911
- Boustead G.B., Feneley M.R. Pelvic exenterative surgery for palliation of malignant disease in the robotic era. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(9):740–6. DOI: 10.1016/j.clon.2010.07.013
- Pruthi R.S., Stefaniak H., Hubbard J.S., Wallen E.M. Robot-assisted laparoscopic anterior pelvic exenteration for bladder cancer in the female patient. *J Endourol*. 2008;22(10):2397–402. DOI: 10.1089/end.2008.0108
- Павлов В.Н., Кабилов И.Р., Сафиуллин Р.И., Алексеев А.В., Капорова Е.С. Первый опыт робот-ассистированной эквисцерации малого таза при местно-распространенном раке шейки матки. *Уральский медицинский журнал*. 2018;9:86–9. DOI: 10.25694/URMJ.2018.09.27
- PelvEx Collaborative. Perioperative management and anaesthetic considerations in pelvic exenterations using Delphi methodology: results from the PelvEx Collaborative. *BJS Open*. 2021;5(1):zraa055. DOI: 10.1093/bjsopen/zraa055
- White P.F., Kehlet H. Improving pain management: are we jumping from the frying pan into the fire? *Anesth Analg*. 2007;105(1):10–12. DOI: 10.1213/01.ane.0000268392.05157.a8
- Guay J., Nishimori M., Kopp S. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database*

Syst Rev. 2016;7(7):CD001893. DOI: 10.1002/14651858.CD001893.pub2

- PelvEx Collaborative. Minimally invasive surgery techniques in pelvic exenteration: a systematic and meta-analysis review. *Surg Endosc*. 2018;32(12):4707–15. DOI: 10.1007/s00464-018-6299-5
- Bizzarri N., Chiantera V., Ercoli A., Fagotti A., Tortorella L., Conte C., et al. Minimally invasive pelvic exenteration for gynecologic malignancies: a multi-institutional case series and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(7):1316–26. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.12.019
- Rawal N. Epidural analgesia for postoperative pain: Improving outcomes or adding risks? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(1):53–65. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.001
- Heinink T.P., Baker B.G., Yates V.F., Addison D.C., Williams J.P. The effect of anaesthetist grade and frequency of insertion on epidural failure: a service evaluation in a United Kingdom teaching hospital. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:5. DOI: 10.1186/1471-2253-15-5
- Suksompong S., von Bormann S., von Bormann B. Regional catheters for postoperative pain control: review and observational data. *Anesth Pain Med*. 2020;10(1):e99745. DOI: 10.5812/aapm.99745
- Alagoz A., Sazak H., Tunc M., Ulus F., Kokulu S., Pehlivanoglu P., et al. Teaching practices of thoracic epidural catheterizations in different grade of anesthesia residents. *Braz J Anesthesiol*. 2016;66(1):1–6. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.07.010
- Kingma B.F., Visser E., Marsman M., Ruurda J.P., van Hillegersberg R. Epidural analgesia after minimally invasive esophagectomy: efficacy and complication profile. *Dis Esophagus*. 2019;32(8):116. DOI: 10.1093/dote/doy116
- Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S., Silbert B.S., Peyton P.J., Parsons R.W., et al. MASTER Anaesthesia Trial Study Group. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1276–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08266-1
- Li Y., Dong H., Tan S., Qian Y., Jin W. Effects of thoracic epidural anesthesia/analgesia on the stress response, pain relief, hospital stay, and treatment costs of patients with esophageal carcinoma undergoing thoracic surgery: A single-center, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14362. DOI: 10.1097/MD.00000000000014362
- Volk T., Schenk M., Voigt K., Tohtz S., Putzier M., Kox W.J. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1086–92. DOI: 10.1213/01.ANE.0000104586.12700.3A
- Drummond G.B., Bates A., Mann J., Arvind D.K. Characterization of breathing patterns during patient-controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth*. 2013;111(6):971–8. DOI: 10.1093/bja/aet259
- Salicath J.H., Yeoh E.C., Bennett M.H. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010434. DOI: 10.1002/14651858.CD010434.pub2

REFERENCES

- Solomon M.J. Redefining the boundaries of advanced pelvic oncology surgery. *Br J Surg*. 2021;108(5):453–5. DOI: 10.1093/bjs/znab047
- Kazi M., Sukumar V., Desouza A., Saklani A. State-of-the-art surgery for recurrent and locally advanced rectal cancers. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(6):1763–74. DOI: 10.1007/s00423-021-02285-8
- Lau Y.C., Brown K.G.M., Lee P. Pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer-how much more? *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(6):1207–14. DOI: 10.21037/jgo.2019.01.21
- Sheetz K.H., Clafin J., Dimick J.B. Trends in the adoption of robotic surgery for common surgical procedures. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918911. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18911
- Boustead G.B., Feneley M.R. Pelvic exenterative surgery for palliation of malignant disease in the robotic era. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(9):740–6. DOI: 10.1016/j.clon.2010.07.013
- Pruthi R.S., Stefaniak H., Hubbard J.S., Wallen E.M. Robot-assisted laparoscopic anterior pelvic exenteration for bladder cancer in the female patient. *J Endourol*. 2008;22(10):2397–402. DOI: 10.1089/end.2008.0108
- Pavlov V.N., Kabirov I.R., Safiullin R.I., Alekseyev A.V., Kapora Y.S. Robot-assisted pelvic evisceration for locally advanced cervical cancer. First experience. *Ural Medical J*. 2018;9:86–9 (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2018.09.27
- PelvEx Collaborative. Perioperative management and anaesthetic considerations in pelvic exenterations using Delphi methodology: results from the PelvEx Collaborative. *BJS Open*. 2021;5(1):zraa055. DOI: 10.1093/bjsopen/zraa055

- 9 White P.F., Kehlet H. Improving pain management: are we jumping from the frying pan into the fire? *Anesth Analg.* 2007;105(1):10–12. DOI: 10.1213/01.ane.0000268392.05157.a8
- 10 Guay J., Nishimori M., Kopp S. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD001893. DOI: 10.1002/14651858.CD001893.pub2
- 11 PelvEx Collaborative. Minimally invasive surgery techniques in pelvic exenteration: a systematic and meta-analysis review. *Surg Endosc.* 2018;32(12):4707–15. DOI: 10.1007/s00464-018-6299-5
- 12 Bizzarri N., Chiantera V., Ercoli A., Fagotti A., Tortorella L., Conte C., et al. Minimally Invasive Pelvic Exenteration for Gynecologic Malignancies: A Multi-Institutional Case Series and Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1316–26. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.12.019
- 13 Rawal N. Epidural analgesia for postoperative pain: Improving outcomes or adding risks? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35(1):53–65. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.001
- 14 Heinink T.P., Baker B.G., Yates V.F., Addison D.C., Williams J.P. The effect of anaesthetist grade and frequency of insertion on epidural failure: a service evaluation in a United Kingdom teaching hospital. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:5. DOI: 10.1186/1471-2253-15-5
- 15 Suksompong S., von Bormann S., von Bormann B. Regional catheters for postoperative pain control: review and observational data. *Anesth Pain Med.* 2020;10(1):e99745. DOI: 10.5812/aapm.99745
- 16 Alagoz A., Sazak H., Tunc M., Ulus F., Kokulu S., Pehlivanoglu P., et al. Teaching practices of thoracic epidural catheterizations in different grade of anesthesia residents. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66(1):1–6. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.07.010
- 17 Kingma B.F., Visser E., Marsman M., Ruurda J.P., van Hillegersberg R. Epidural analgesia after minimally invasive esophagectomy: efficacy and complication profile. *Dis Esophagus.* 2019;32(8):116. DOI: 10.1093/dote/doy116
- 18 Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S., Silbert B.S., Peyton P.J., Parsons R.W., et al.; MASTER Anaesthesia Trial Study Group. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1276–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08266-1
- 19 Li Y., Dong H., Tan S., Qian Y., Jin W. Effects of thoracic epidural anesthesia/analgesia on the stress response, pain relief, hospital stay, and treatment costs of patients with esophageal carcinoma undergoing thoracic surgery: A single-center, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14362. DOI: 10.1097/MD.00000000000014362
- 20 Volk T., Schenk M., Voigt K., Tohtz S., Putzier M., Kox W.J. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg.* 2004;98(4):1086–92. DOI: 10.1213/01.ANE.0000104586.12700.3A
- 21 Drummond G.B., Bates A., Mann J., Arvind D.K. Characterization of breathing patterns during patient-controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth.* 2013;111(6):971–8. DOI: 10.1093/bja/aet259
- 22 Salicath J.H., Yeoh E.C., Bennett M.H. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD010434. DOI: 10.1002/14651858.CD010434.pub2

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-116-126>

Профиль экспрессии циркулярных РНК при раке шейки матки и построение регуляторной сети «циркулярные РНК — микроРНК — матричные РНК»

Бегларзаде Сема Арзуман кызы — аспирант, кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии, orcid.org/0009-0002-2181-9245

Тамразов Расим Ильхам оглы — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, радиотерапии с курсом онкоурологии, orcid.org/0000-0002-6831-6971

Мусаев Эльмар Расим оглы — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-1241-3019

Вонг Чунлеи — профессор, отделение нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-2661-5922

С.А. Бегларзаде^{1,*}, Р.И. Тамразов², Э.Р. Мусаев³, Чунлеи Вонг⁴

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень

² Российский университет дружбы народов, Россия, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

⁴ Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, Харбин

* **Контакты:** Бегларзаде Сема Арзуман кызы, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Аннотация

Введение. Рак шейки матки (РШМ) остается наиболее распространенным раком у женщин во всем мире, и до сих пор для диагностики и прогнозирования РШМ отсутствуют эффективные и специфические биомаркеры. В последние годы большое внимание привлекло изучение потенциала циркулярных РНК (циркРНК) как новых диагностических, прогностических и терапевтических инструментов. В текущем исследовании мы провели углубленное биоинформатическое исследование по изучению регуляторной сети «циркРНК — микроРНК (миРНК) — матричной РНК (мРНК)», чтобы выявить важные молекулярные процессы и биологические пути, предположительно связанные с РШМ. **Материалы и методы.** В ходе исследования были собраны данные об экспрессии циркРНК (GSE102686), миРНК (GSE30656) и мРНК генов-мишеней (GSE9750), основанные на базе данных «Омнибус экспрессии генов» (англ. Gene Expression Omnibus, или GEO), в образцах плоскоклеточного рака шейки матки и нормального плоского эпителия шейки матки, разделив их на исследуемую и контрольную группы. Для более глубокого понимания функции циркРНК для их генов-мишеней был проведен анализ белок-белкового взаимодействия (PPI), Генной онтологии (GO — Gene Ontology) и анализ Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG). **Результаты.** В отношении РШМ было выявлено в общей сложности 105 дифференциально экспрессируемых циркулярных РНК (ДЭЦ), 144 дифференциально экспрессируемых микроРНК (ДЭМ) и 539 дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ). Одновременно анализ функционального обогащения GO и путей KEGG проводился для ДЭГ. Впоследствии благодаря базам данных по поиску циркРНК, миРНК и мРНК генов-мишеней, а также сетевому анализу PPI и функциональному обогащению мы обнаружили 3 ДЭЦ со значительно более высоким уровнем экспрессии (hsa_circ_0000745, hsa_circ_0084927 и hsa_circ_0002762), 6 ДЭМ с пониженным уровнем экспрессии (hsa-miR-145, hsa-miR-876-3p, hsa-miR-1229, hsa-miR-182, hsa-miR-520h и hsa-miR-1252) и 9 ключевых генов, таких как ANGPT2, COL11A1, MEST, KIF20A, CLN6, FNDC3B, USP18, DLGAP5 и CXCL9, что позволяет предположить их потенциально значительную роль при РШМ. **Заключение.** Понимание регуляторной сети «циркРНК — миРНК — мРНК» имеет большое значение в понимании онкогенеза РШМ, а также обнаружении новых циркРНК как главных регуляторных молекул в данной сети — это новое направление в диагностике и таргетной терапии РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, циркулярная РНК, микроРНК, матричные РНК, гены-мишени, биоинформатический анализ

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Бегларзаде С.А., Тамразов Р.И., Мусаев Э.Р., Вонг Ч. Профиль экспрессии циркулярных РНК при раке шейки матки и построение регуляторной сети «циркулярные РНК — микроРНК — матричные РНК». Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):116–126. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-116-126>

Поступила в редакцию: 21.03.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 29.04.2024

Принята к публикации: 30.04.2024

Circular RNA Expression Profile in Cervical Cancer and Construction of the Circular RNA-MicroRNA-Messenger RNA Regulatory Network

Sema A. Begliarzade^{1,*}, Rasim I. Tamrazov², Elmar R. Musaev³, Chunlei Wang⁴

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

* Correspondence to: Sema A. Begliarzade, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Sema A. Begliarzade — Post-graduate Student, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, orcid.org/0009-0002-2181-9245

Rasim I. Tamrazov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, Radiotherapy with a course of Oncology, orcid.org/0000-0002-6831-6971

Elmar R. Musaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Oncology, orcid.org/0000-0002-1241-3019

Chunlei Wang — Prof., Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-2661-5922

Abstract

Introduction. Cervical cancer (CC) remains the most common cancer in women worldwide. However, effective and specific biomarkers for the diagnosis and prognosis of cervical cancer are yet to be found. In recent years, the potential of circular RNAs (circRNAs) as new diagnostic, prognostic and therapeutic tools has received much attention. The current study involved an in-depth bioinformatics research to explore the circRNA-microRNA (miRNA)-messenger RNA (mRNA) regulatory network in order to identify important molecular processes and biological pathways supposedly associated with CC. **Materials and methods.** The study collected data on the expression of circRNA (GSE102686), miRNA (GSE30656) and mRNA of target genes (GSE9750), based on the Gene Expression Omnibus (GEO) database, in squamous cell carcinoma of the cervix samples and normal squamous epithelium of the cervix, dividing them into study and control groups. Protein-protein interaction (PPI), Gene Ontology (GO) analysis, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis were performed to further understand the function of circRNAs for their target genes. **Results.** A total of 105 differentially expressed circular RNAs (DECs), 144 differentially expressed microRNAs (DEMs), and 539 differentially expressed target genes (DEGs) were identified for cervical cancer. Concurrently, functional enrichment analysis of GO and KEGG pathways was performed for DEGs. Subsequently, searching databases for circRNA, miRNA and mRNA target genes, as well as PPI network analysis and functional enrichment revealed 3 DECs with significantly high expression levels (*hsa_circ_0000745*, *hsa_circ_0084927* and *hsa_circ_0002762*), 6 DEMs with reduced expression levels (*hsa-miR-145*, *hsa-miR-876-3p*, *hsa-miR-1229*, *hsa-miR-182*, *hsa-miR-520h* and *hsa-miR-1252*) and 9 key genes such as *ANGPT2*, *COL11A1*, *MEST*, *KIF20A*, *CLN6*, *FNDC3B*, *USP18*, *DLGAP5* and *CXCL9*, suggesting a potentially significant role in cervical cancer. **Conclusion.** Understanding the circRNA-miRNA-mRNA regulatory network is of great importance for evaluating the oncogenesis of CC, as well as discovering new circRNAs as the main regulatory molecules in this network. This is considered to be a new direction in the diagnosis and targeted therapy of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, circular RNA, microRNA, messenger RNA, target genes, bioinformatic analysis

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Begliarzade S.A., Tamrazov R.I., Musaev E.R., Wang Ch. Circular RNA expression profile in cervical cancer and construction of the circular RNA-microRNA-messenger RNA regulatory network. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(2):116–126. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-116-126>

Received: 21.03.2024

Revised: 29.04.2024

Accepted: 30.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) является третьим по распространенности видом рака среди женщин во всем мире, только в 2020 году было зарегистрировано более 600 000 новых случаев [1]. Плоскоклеточный рак шейки матки составляет более 85 % всех случаев. При этом 5-летняя выживаемость при локализованном РШМ составляет около 91,5 %, а после метастазирования 5-летняя выживаемость снижается практически до 16,5 % [2]. Удовлетворительный прогноз на ранних стадиях РШМ можно объяснить недавними достижениями в традиционных стратегиях лечения. Однако примерно у двух третей пациенток РШМ диагностируется на поздней стадии из-за отсутствия практических диагностических биомаркеров, что делает стандартные стратегии лечения неэффективными [1–3]. Поэтому крайне важно изучить новые методы диагностики и терапии, опираясь на молекулярно-генетические особенности РШМ.

Полногеномные исследования с использованием микрочипов и секвенирования нового поколения (NGS) выявили глобальные эпигеномные изменения, ответственные за онкогенез, и предоставили возможность перевести эти молекулярные изменения в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней у пациентов с РШМ. Тем не менее результаты полногеномного исследования потребовали перекрестной проверки, поскольку выявленные молекулы могут быть противоречивыми из-за: 1) гетерогенности опухоли, 2) используемых методик обнаружения, 3) типов и источников образцов и 4) алгоритмов, используемых для анализа данных [4, 5]. Следовательно, повторный анализ больших данных может дать новое представление о регуляторных факторах, молекулярных механизмах и сигнальных путях, которые могут изменяться при РШМ. Предыдущие анализы *in silico* показали, что повторный анализ больших данных из базы данных «Омнибус экспрессии генов» (англ. Gene Expression Omnibus, или GEO) может выявить надежные диагностические и прогностические маркеры, а также терапевтические мишени при онкологических заболеваниях [6–8].

Циркулярные РНК (циркРНК) представляют собой класс некодирующих РНК (нРНК) с кольцевой конформацией, образующихся из пре-матричной РНК (мРНК) путем обратного сплайсинга. В отличие от линейных РНК, циркРНК более стабильны и устойчивы к расщеплению ферментами. Некоторые из циркРНК более распространены, чем их линейные транскрипты. Кроме того, циркРНК присутствуют в различных геномах млекопитающих [9, 10]. Недавние исследования показали, что циркРНК играют все более важную роль в развитии многих заболеваний, и обнаружено, что aberrантная экспрессия циркРНК тесно связана с биогеономом и прогрессированием опухолей [11, 12]. Несмотря на многочисленные функции циркРНК при опухолях человека, еще многое предстоит узнать о функциях и механизмах циркРНК, участвующих в онкогенезе РШМ, чтобы эффективно и безопасно транслировать фундаментальные знания в клиническую практику.

В этом исследовании мы получили образцы профиля экспрессии циркРНК, микроРНК (миРНК) и мРНК из

базы данных GEO для пациентов с РШМ. С помощью языка программирования R были идентифицированы дифференциально экспрессируемые циркулярные РНК (ДЭЦ), дифференциально экспрессируемые микроРНК (ДЭМ) и дифференциально экспрессируемые гены-мишени (ДЭГ). Кроме того, были идентифицированы цели прогнозирования «циркРНК — миРНК» и «миРНК — мРНК». Затем путем их слияния была построена регуляторная сеть «циркРНК — миРНК — мРНК». Популярные методы обогащенного анализа, такие как анализ Белок-белкового взаимодействия (англ. Protein-Protein Interaction, или PPI), Онтология генов (англ. Gene Ontology, или GO) и анализ Киотской энциклопедии генов и геномов (англ. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, или KEGG), использовались для прогнозирования потенциальных сигнальных путей и регуляторных механизмов в онкогенезе РШМ. Это исследование предлагает новые диагностические и терапевтические инструменты, а также предпосылки для будущих исследований, которые могут улучшить наше понимание возможных молекулярных процессов РШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Идентификация дифференциально экспрессируемого профиля циркРНК, миРНК и мРНК генов

В настоящем исследовании использовали ключевые слова «рак шейки матки или РШМ» (ключевые слова исследования), «циркулярные РНК или циркРНК» (тип исследования), «Homo Sapiens» (организм) и «опухолевая ткань» (название атрибута) для извлечения данных из базы данных Национального центра биотехнологической информации по экспрессии генов (англ. National Center for Biotechnology Information, или NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE102686>; доступ в декабре 2023 г.). Данные дифференциально экспрессируемых циркулярных РНК (ДЭЦ), дифференциально экспрессируемых микроРНК (ДЭМ) и дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ) образцов РШМ и нормальных тканей были загружены из базы данных GEO, набора данных GSE102686, GSE30656 и GSE9750, которые основаны на микрочипе V1 GPL19978 Agilent-069978 Arraystar Human CircRNA (Agilent Technologies Inc., MD), GPL6955 Agilent-016436 Human miRNA Microarray 1.0 и GPL96[HG-U133A] Affymetrix Human Genome U133A Array. Эти образцы включали 5 образцов плоскоклеточного рака и 5 образцов нормального эпителия шейки матки из базы данных GSE102686, 10 образцов плоскоклеточного рака и 10 образцов нормального эпителия шейки матки из базы данных GSE30656 и 40 образцов плоскоклеточного рака и 24 образца нормального эпителия шейки матки из базы данных GSE9750 (табл. 1). ДЭЦ, ДЭМ и ДЭГ между РШМ и нормальной тканью проверяли с помощью инструмента GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/?acc=GSE102686>). Log₂-кратное изменение $|\log_2FC| > 1,0$ и скорректированное значение $p < 0,05$ были определены в качестве отправной точки для выбора ДЭЦ, ДЭМ и ДЭГ.

GSE	Платформа	Образцы	Исследуемая группа, n	Контрольная группа, n	Молекула
GSE102686	GPL19978	Плоскоклеточный рак и образцы плоского эпителия шейки матки	5	5	Циркулярные РНК (циркРНК)
GSE30656	GPL6955	Плоскоклеточный рак и образцы плоского эпителия шейки матки	10	10	МикроРНК (миРНК)
GSE9750	GPL96	Плоскоклеточный рак и образцы плоского эпителия шейки матки	40	24	Матричная РНК (мРНК) гена

Таблица 1. Подробная информация о данных Gene Expression Omnibus (GEO)
Table 1. Gene Expression Omnibus (GEO) data details

Построение сети взаимодействия «циркРНК — миРНК — мРНК»

Мы использовали базу данных circBase (<http://www.circbase.org/>) для анализа полученных ДЭЦ. CircBase — это база данных, связанная с поиском существующих циркРНК, в которой указывается краткая информация о циркРНК, такая как последовательность, ген и расположение в геноме [13]. Затем мы определили сеть взаимодействия «циркРНК — миРНК», используя базу данных circBank (<http://www.circbank.cn/index.html>) и базу данных CircInteractome (<https://circinteractome.nia.nih.gov/index.html>), где в сеть взаимодействия были включены миРНК с наивысшим баллом, контекст + процентиль оценки > 90 (англ. Context + percentile score) [13, 14]. Далее три алгоритма прогнозирования мишеней, такие как TargetScan (https://www.targetscan.org/vert_80/), miRDB (<https://mirdb.org/custom.html>) и RNA22 (<https://cm.jefferson.edu/rna22/>) были использованы для предсказания потенциальной целевой взаимосвязи между выбранными миРНК и областями 3'-нетранслируемой области (3'-НТО, англ. 3'-untranslated region, 3'-UTR) 3'-НТО мРНК генов-мишеней [15]. Высокая степень достоверности присваивается, когда совокупная взвешенная оценка контекста (англ. Cumulative weighted context++ score или «CWCS»), определенная TargetScan, равна -0,4 или ниже. Такие оценки предсказывают, что миРНК подавляет конкретную мишень мРНК гена по меньшей мере на 25 % относительно нормального уровня. Умеренная достоверность присваивается, когда CWCS находится в диапазоне от -0,2 до -0,4. Такие оценки предсказывают, что миРНК подавляет конкретную мишень мРНК на 13–25 % по сравнению с их нормальными уровнями. По опыту многих исследователей, прогнозируемая мРНК как мишень с рейтингом прогнозирования > 80, контекст ++ процентиль оценки (англ. Context ++ percentile score) из базы данных miRDB имеет подтверждающие доказательства о практической взаимосвязи между миРНК и 3'-НТО мРНК генов-мишеней.

Анализ обогащения путей GO и KEGG

Потенциальные функции ДЭЦ были дополнительно исследованы путем изучения мРНК генов-мишеней в регуляторной сети. Обогащение целевых мРНК по путям GO и KEGG анализировали и визуализировали с использованием программного обеспечения База данных для аннотации, визуализации и интегрированного обнаружения (англ. The Database for Annotation, Visualization

and Integrated Discovery, или DAVID). GO в основном используется для анализа функций мРНК, обогащенных клеточным компонентом (КК), молекулярной функцией (МФ) и биологическим процессом (БП). KEGG использовалась для анализа функций мРНК генов-мишеней, участвующих в нескольких сигнальных путях.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS (версия 16.0) и Graphpad Prism (версия 8.0). Для сравнения различных групп использовался независимый *t*-критерий или критерий хи-квадрат. Вероятность $p < 0,05$ (*) или $p < 0,001$ (**) считалась статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных ДЭЦ, ДЭМ и ДЭГ

В настоящем исследовании мы проанализировали наборы данных GSE102686, GSE30656 и GSE9750 из базы данных GEO с помощью инструмента GEO2R и обнаружили ДЭЦ при сравнении 5 образцов плоскоклеточного рака и 5 образцов нормального плоского эпителия шейки матки, ДЭМ при сравнении 10 образцов плоскоклеточного рака и 10 образцов нормального плоского эпителия шейки матки и ДЭГ при сравнении 40 образцов плоскоклеточного рака и 24 образцов нормального эпителия шейки матки. Всего было обнаружено 105 ДЭЦ, 144 ДЭМ и 539 ДЭГ ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Среди 105 ДЭЦ 49 циркРНК имели повышенный уровень экспрессии и 56 циркРНК имели пониженный уровень экспрессии, среди 144 ДЭМ 27 миРНК имели повышенный уровень экспрессии и 117 миРНК имели пониженный уровень экспрессии, среди 539 ДЭГ 266 мРНК генов имели повышенный уровень экспрессии и 273 мРНК генов имели пониженный уровень экспрессии. Тепловые карты (heat maps) и Volcano plot диаграммы ДЭЦ, ДЭМ и ДЭГ в трех вышеуказанных наборах данных показаны на рисунках 1–3. Интерпретация изменения уровня экспрессии ДЭЦ, ДЭМ и ДЭГ основана на значениях $\log_2FC > 1,0$ (повышенный уровень экспрессии) и $\log_2FC < -1,0$ (пониженный уровень экспрессии).

Идентификация кандидатных циркРНК

На основании установленных данных были выбраны 5 циркРНК с наиболее высоким уровнем экспрессии и 5 циркРНК с наиболее низким уровнем экспрессии. Этими 10 циркРНК были hsa_circ_0000745, hsa_circ_0084927,

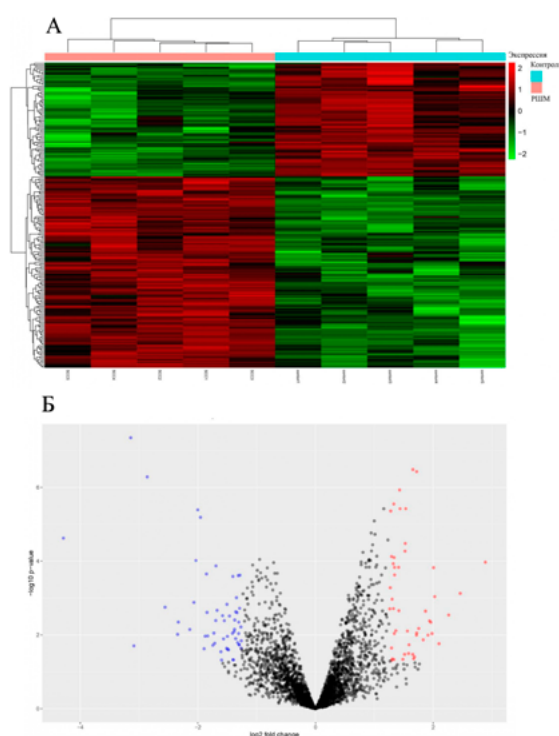


Рисунок 1. Профиль экспрессии и кластерный анализ циркулярных РНК (циркРНК) в образцах плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) и образцах нормального эпителия шейки матки (контрольная группа) из базы данных GSE102686. А — тепловая карта иллюстрирует значения экспрессии дифференциально экспрессируемых циркулярных РНК (ДЭЦ). Цветовая схема назначает розовый цвет образцам РШМ, а бирюзовый цвет — контрольной группе, эффективно отображая отличительные закономерности экспрессии между двумя группами, где красный цвет — это высокий уровень экспрессии, зеленый цвет — низкий уровень экспрессии циркРНК; Б — volcano plot диаграмма демонстрирует ДЭЦ, подчеркивая взаимосвязь между статистической значимостью и кратностью изменения. Красные точки указывают на увеличение уровня экспрессии, синие точки — снижение уровня экспрессии, а серые точки — отсутствие значимой дифференциальной экспрессии. Это визуальное представление кратко передает масштабы и значимость изменений экспрессии анализируемых циркРНК

Figure 1. Expression profile and cluster analysis of circular RNAs (circRNA) in cervical squamous cell carcinoma (cervical cancer) samples and cervical normal epithelium samples (control group) from the GSE102686 database. A — heat map illustrates the expression values of differentially expressed circular RNAs (DECs). The color scheme assigns pink to cervical cancer samples and turquoise to the control group, illustrating the distinctive expression patterns between the two groups, with red representing high-level expression and green representing low-level circRNA expression; B — volcano plot diagram demonstrates DECs, highlighting the relationship between statistical significance and fold change. Red dots indicate an increase in expression level, blue dots denote a decrease in expression level, and gray dots designate no significant differential expression. This visual representation summarizes the magnitude and significance of the expression changes of the circRNAs analyzed

hsa_circ_0002762, hsa_circ_0075341, hsa_circ_0081672, hsa_circ_0031027, hsa_circ_0065898, hsa_circ_0046290, hsa_circ_0070190 и hsa_circ_0027821. Информация о кандидатных циркРНК приведена в таблице 2.

РРi и идентификация взаимодействий циркРНК-миРНК

Используя базу данных CircInteractome и circBank и учитывая параметры «контекст + проценты оцен-

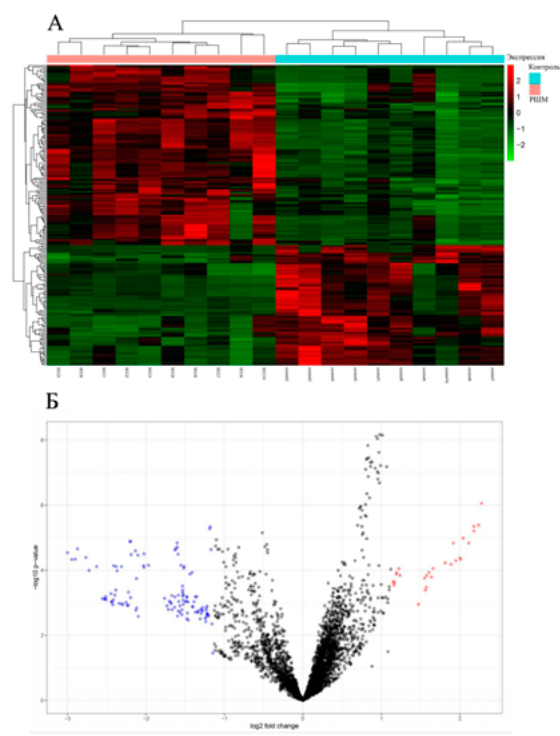


Рисунок 2. Профиль экспрессии и кластерный анализ микроРНК (миРНК) в образцах плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) и образцах нормального эпителия шейки матки (контрольная группа) из базы данных GSE30656. А — тепловая карта иллюстрирует значения экспрессии дифференциально экспрессируемых микроРНК (ДЭМ). Цветовая схема назначает розовый цвет образцам РШМ, а бирюзовый цвет — контрольной группе, эффективно отображая отличительные закономерности экспрессии между двумя группами, где красный цвет — это высокий уровень экспрессии, зеленый цвет — низкий уровень экспрессии миРНК; Б — volcano plot диаграмма демонстрирует ДЭМ, подчеркивая взаимосвязь между статистической значимостью и кратностью изменения. Красные точки указывают на увеличение уровня экспрессии, синие точки — снижение уровня экспрессии, а серые точки — отсутствие значимой дифференциальной экспрессии. Это визуальное представление кратко передает масштабы и значимость изменений экспрессии анализируемых миРНК

Figure 2. Expression profile and cluster analysis of microRNAs (miRNA) in cervical squamous cell carcinoma (cervical cancer) samples and cervical normal epithelium samples (control group) from the GSE30656 database. A — heat map illustrates the expression values of differentially expressed microRNAs (DEMs). The color scheme assigns pink to cervical cancer samples and turquoise to the control group, illustrating the distinctive expression patterns between the two groups, with red representing high-level expression and green representing low-level miRNA expression; B — volcano plot diagram demonstrates DEMs, highlighting the relationship between statistical significance and fold change. Red dots indicate an increase in expression level, blue dots denote a decrease in expression level, and gray dots designate no significant differential expression. This visual representation summarizes the magnitude and significance of the expression changes of the miRNAs analyzed

ки ≥ 90 », мы идентифицировали 99 целевых миРНК для этих 10 циркРНК. Используя эти 99 предсказанных миРНК из баз данных для выбора миРНК мишеней, с пересечением с 144 ДЭМ, полученными из набора данных GSE30656, мы, наконец, получили 22 целевые миРНК с низким уровнем экспрессии, включая также те миРНК, которые имеют перекрестные связи из базы данных CircInteractome и circBank с кандидатными циркРНК: hsa-miR-145, hsa-miR-494, hsa-miR-876-3p,

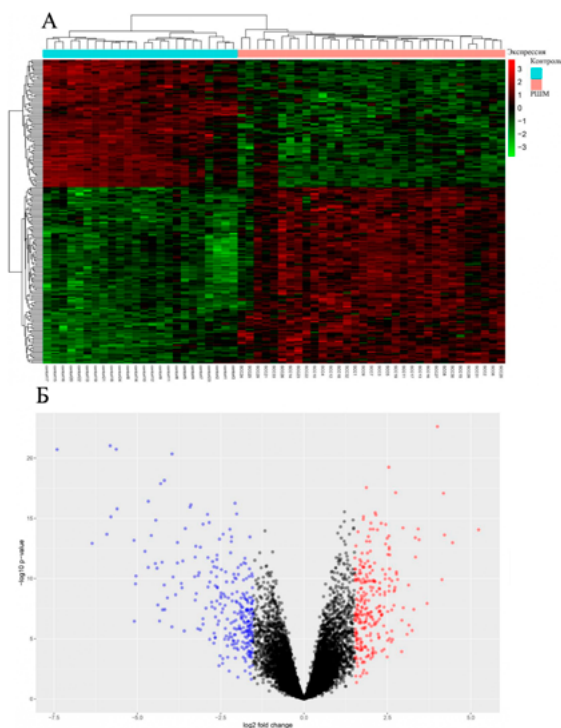


Рисунок 3. Профиль экспрессии и кластерный анализ генов-мишеней в образцах плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) и образцах нормального эпителия шейки матки (контрольная группа) из базы данных GSE9750. А — тепловая карта иллюстрирует значения экспрессии дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ). Цветовая схема назначает розовый цвет образцам РШМ, а бирюзовый цвет — контрольной группе, эффективно отображая отличительные закономерности экспрессии между двумя группами, где красный цвет — это высокий уровень экспрессии, зеленый цвет — низкий уровень экспрессии генов-мишеней; Б — volcano plot диаграмма демонстрирует ДЭГ, подчеркивая взаимосвязь между статистической значимостью и кратностью изменения. Красные точки указывают на увеличение уровня экспрессии, синие точки — снижение уровня экспрессии, а серые точки — отсутствие значимой дифференциальной экспрессии. Это визуальное представление кратко передает масштабы и значимость изменений экспрессии анализируемых генов-мишеней

Figure 3. Expression profile and cluster analysis of target genes in cervical squamous cell carcinoma (cervical cancer) samples and cervical normal epithelium samples (control group) from the GSE9750 database. A — heat map illustrates the expression values of differentially expressed target genes (DEGs). The color scheme assigns pink to cervical cancer samples and turquoise to the control group, illustrating the distinctive expression patterns between the two groups, with red representing high-level expression and green representing low-level expression of target genes; B — volcano plot diagram demonstrates DEGs, highlighting the relationship between statistical significance and fold change. Red dots indicate an increase in expression level, blue dots denote a decrease in expression level, and gray dots designate no significant differential expression. This visual representation summarizes the magnitude and significance of the expression changes of the target genes analyzed

hsa-miR-182, hsa-miR-520g, hsa-miR-520h, hsa-miR-874, hsa-miR-1252, hsa-miR-579, hsa-miR-1256, hsa-miR-766, hsa-miR-146b-3p, hsa-miR-576-3p, hsa-miR-758, hsa-miR-513a-5p, hsa-miR-1229, hsa-miR-224, hsa-miR-338-5p, hsa-miR-567, hsa-miR-623, hsa-miR-370 и hsa-miR-638. 7 миРНК (hsa-miR-145, hsa-miR-494, hsa-miR-182, hsa-miR-224, hsa-miR-623, hsa-miR-370 и hsa-miR-638) из данных 22 миРНК имели совпадение циркуРНК — миРНК взаимодействия как из базы данных CircInteractome и circBank, так и из набора данных GSE30656.

Идентификация взаимодействий миРНК — мРНК

Далее три алгоритма прогнозирования целей, такие как TargetScan (https://www.targetscan.org/vert_80/), miRDB (<https://mirdb.org/custom.html>) и RNA22 (<https://cm.jefferson.edu/rna22/>), были использованы для предсказания потенциальной целевой взаимосвязи между

найденными миРНК и 3'-НТО областями мРНК генов-мишеней. Используя информацию из этих баз данных о взаимодействиях предсказанных 22 миРНК с 3'-НТО областями мРНК генов-мишеней, с пересечением с 539 ДЭГ, полученными из набора данных GSE9750, мы получили 68 целевых генов с различным уровнем экспрессии: MPZL2, NAV3, ANGPT2, COL11A1, MEST, MXD1, TRPS1, KIF20A, FNDC3B, BNIP3, EGR3, HBE-GE, MAGEL2, CRISP3, DSG2, ZFP36, ENDOU, RRAGD, USP18, GJA1, RAPGEFL1, PKP1, IGF1, LPAR6, DKK2, GLTP, DLGAP5, CXCL9, PPP1R3C, CRABP2, RAB25, FUT8, STX11, KLK12, SERPINB13, CHL1, GREB1, DSG3, KAT2B, ARHGEF26, SNX10, PTGER3, SFRP1, PLK2, GOLM1, FN1, GPX3, CLN6, FOSB, SLC24A3, SERPINB2, PLOD2, MREG, ABCA8, CENPF, ID4, MECOM, SIX1, RRM2, PELI1, ELL2, SLC16A6, MEIS2, KLF4, NEK2, TM-PRSS11E, KRT14 и EVPL.

Название	Синоним	Тип	Локус	log2FC	Экспрессия
hsa_circ_0000745	hsa_circRNA_101996	Экзогенная	chr17	2,888156	Повышена
hsa_circ_0084927	hsa_circRNA_104651	Экзогенная	chr8	2,460979	Повышена
hsa_circ_0002762	hsa_circRNA_101119	Экзогенная	chr12	2,263959	Повышена
hsa_circ_0075341	hsa_circRNA_104034	Экзогенная	chr5	2,100263	Повышена
hsa_circ_0081672	hsa_circRNA_104443	Экзогенная	chr7	2,026888	Повышена
hsa_circ_0031027	hsa_circRNA_101308	Экзогенная	chr13	-4,28537	Понижена
hsa_circ_0065898	hsa_circRNA_103384	Экзогенная	chr3	-3,14143	Понижена
hsa_circ_0046290	hsa_circRNA_102233	Экзогенная	chr17	-3,08777	Понижена
hsa_circ_0070190	hsa_circRNA_103677	Экзогенная	chr4	-2,86064	Понижена
hsa_circ_0027821	hsa_circRNA_101120	Экзогенная	chr12	-2,55786	Понижена

Таблица 2. Кандидатные циркулярные РНК (циркРНК) при раке шейки матки (РШМ)
Table 2. Candidate circular RNAs (circRNA) in cervical cancer (CC)

PPI и построение регуляторной сети «циркРНК — миРНК — мРНК»

Мы объединили пары «циркРНК — миРНК» и «миРНК — мРНК», чтобы реконструировать регуляторную сеть «циркРНК — миРНК — мРНК» при РШМ. Регуляторная сеть «циркРНК — миРНК — мРНК», или сеть PPI, была визуализирована с использовани-

ем программы Cytoscape (версия 3.10.1). Известно, что циркРНК играют роль в экспрессии генов, поскольку они могут частично ингибировать активность микроРНК. Они связываются с микроРНК, как губка, и действуют как конкурирующая эндогенная РНК, регулируя функцию целевой микроРНК, тем самым косвенно воздействуя на уровни мРНК. Поэтому, учитывая вышеизложенные результаты, мы пришли к окончательному выбору целевых циркРНК и их миРНК с мРНК генов-мишенями. В частности, были выбраны 3 циркРНК из 10 кандидатных (hsa_circ_0000745, hsa_circ_0084927 и hsa_circ_0002762) с повышенным уровнем экспрессии, 6 миРНК из 22 кандидатных (hsa-miR-145, hsa-miR-876-3p, hsa-miR-1229, hsa-miR-182, hsa-miR-520h и hsa-miR-1252) с пониженным уровнем экспрессии и 9 генов из 68 кандидатных (ANGPT2, COL11A1, MEST, KIF20A, CLN6, FNDC3B, USP18, DLGAP5 и CXCL9) с повышенным уровнем экспрессии. Предварительная и окончательная регуляторные сети «циркРНК — миРНК — мРНК» представлена на рисунках 4 и 5. Эти взаимодействия между циркРНК, миРНК и мРНК генов могут дать новое понимание механизма, лежащего в основе онкогенеза РШМ и внеклеточных коммуникаций через передачу циркулирующих РНК молекул в составе ВВ.

Анализ обогащения функций GO и KEGG

Для обнаружения потенциальных функций hsa_circ_0000745, hsa_circ_0084927 и hsa_circ_0002762 использовали 9 ключевые генов, включая анализ обогащения GO и анализ пути KEGG. При анализе GO, включая БП, КК и МФ, мы получили 30 результатов для 9 ДЭГ (при БП были 8 ДЭГ из 9). При анализе пути KEGG мы получили 12 результатов для 4 ДЭГ. В таблице 3 показана полная информация каждого обнаруженного кластера GO и для путей KEGG. Количество — это количество генов, соответствующих базе данных путей, а % — процент совпадений генов среди общего числа генов в базе данных путей. Кратное обогащение (англ. Fold enrichment) определяется как процент генов в общем списке, принадлежащих к сигнальному пути, разделенный на соответствующий процент в фоновом режиме. Кратное обогащение показывает, насколько сильно представлены гены определенного сигнального пути. Популяционное попадание (англ. Pop Hits) показывает, сколько генов имеет название функции в интересующем в списке генов, а общее количество популяций (англ. Pop Total) показывает, сколько генов в общей популяции имеют это название функции в фоновом геноме (все гены интересующего вида в базе данных DAVID). Значения p были проанализированы с использованием точного показателя Фишера. Данные считались значимыми, если $p < 0,05$ или $p < 0,001$.

Результаты GO анализа показали, что изменения БП 8 ДЭГ были значительно обогащены визуальном восприятии, преобразованием сигнала, негативной регуляцией сигнального пути, опосредованного интерфероном I типа, организацией митотического веретена, развитием мезодермы, транспортом белка, негативной регуляцией ангиогенеза, метаболическим процессом



Рисунок 4. Анализ предварительной регуляторной сети взаимодействия циркулярных РНК (циркРНК) — микроРНК (миРНК) — матричной РНК (мРНК) генов-мишеней при раке шейки матки (РШМ). Эта визуализация дает представление о сложной сети взаимодействий между идентифицированными циркРНК, миРНК и генами-мишенями, обеспечивая всесторонний обзор их регуляторных взаимоотношений в контексте онкогенеза РШМ. Желтый цвет — циркРНК; красный цвет — миРНК; зеленый цвет — гены-мишени

Figure 4. Analysis of the preliminary circRNA-miRNA-mRNA regulatory network of target genes in cervical cancer (CC). This imaging provides insight into the complex network of interactions between the identified circRNAs, miRNAs, and target genes, providing a comprehensive overview of their regulatory relationships in the context of CC oncogenesis. Yellow — circRNA; red — miRNA; green — target genes

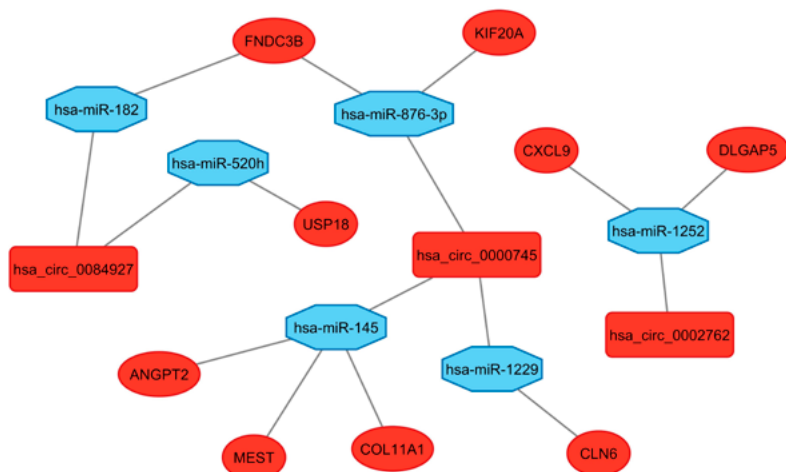


Рисунок 5. Анализ окончательной регуляторной сети взаимодействия циркулярных РНК (циркРНК) — микроРНК (миРНК) — матричной РНК (мРНК) генов-мишеней при раке шейки матки (РШМ). Красный цвет — повышенный уровень экспрессии, синий цвет — пониженный уровень экспрессии

Figure 5. Analysis of the final circRNA-miRNA-mRNA regulatory network of target genes in cervical cancer (CC). Red — increased expression level, blue — decreased expression level

Гены	Количество	KEGG ID	Термины	%	Pop Hits	Pop Total	Кратное обогащение	Значение p
CXCL9	1	hsa04060	Взаимодействие цитокинов и цитокиновых рецепторов	11,1	297	8644	7,27	0,03
CXCL9	1	hsa04061	Взаимодействие вирусного белка с цитокином и цитокиновым рецептором	11,1	100	8644	21,61	0,03
CXCL9	1	hsa04062	Сигнальный путь хемокинов	11,1	192	8644	11,25	0,024
CXCL9	1	hsa04620	Сигнальный путь Toll-подобного рецептора	11,1	108	8644	20,0	0,011
COL11A1	1	hsa04974	Переваривание и абсорбция белков	11,1	103	8644	20,98	0,038
ANGPT2	1	hsa04014	Сигнальный путь Ras	11,1	236	8644	9,156	0,01
ANGPT2	1	hsa04151	Сигнальный путь PI3K-Akt	11,1	359	8644	6,019	< 0,001
ANGPT2	1	hsa04015	Сигнальный путь Rap1	11,1	210	8644	10,29	0,049
ANGPT2	1	hsa05167	Герпесвирусная инфекция, ассоциированная с саркомой Капоши	11,1	194	8644	11,13	0,05
ANGPT2	1	hsa04066	Сигнальный путь HIF-1	11,1	109	8644	19,8	< 0,001
ANGPT2	1	hsa04010	Сигнальный путь MAPK	11,1	301	8644	7,17	0,012
KIF20A	1	hsa04814	Моторные белки	11,1	193	8644	11,19	0,041

Таблица 3. Анализ Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG)
Table 3. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis

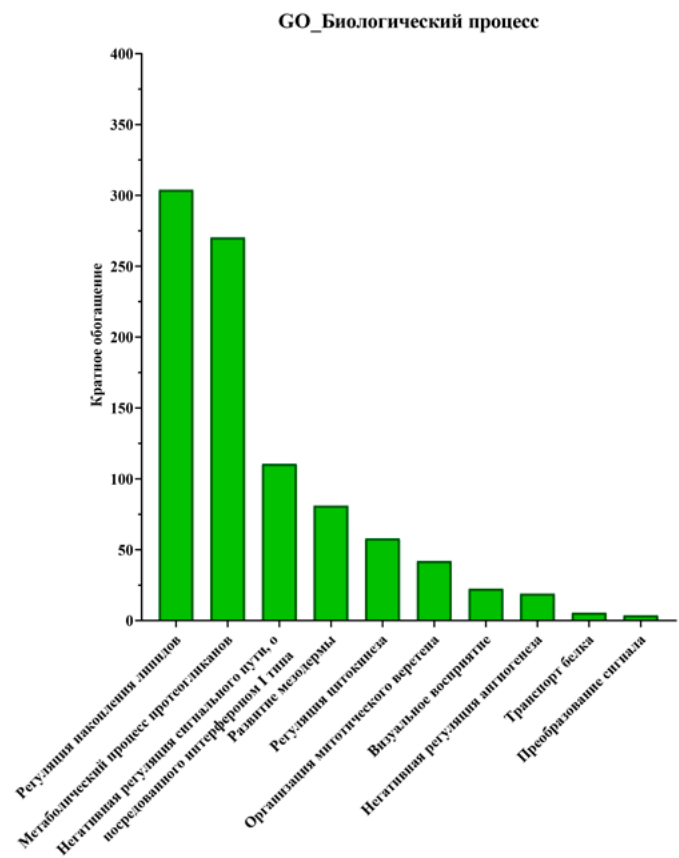


Рисунок 6. Анализ Онтологии генов (GO) для 8 дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ) из 9, обогащенных клеточным компонентом биологическим процессом (БП)
Figure 6. Gene Ontology (GO) analysis for 8 differentially expressed target genes (DEGs) of 9, enriched in biological process

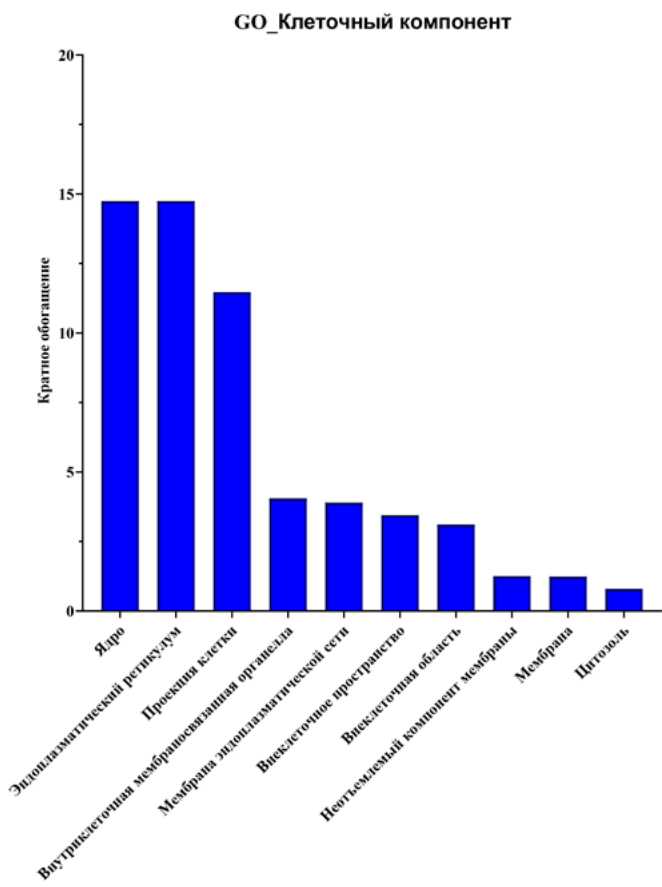


Рисунок 7. Анализ Онтологии генов (GO) для 9 дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ) из 9, обогащенных клеточным компонентом (КК)
Figure 7. Gene Ontology (GO) analysis for 9 differentially expressed target genes (DEGs) of 9, enriched in cellular component

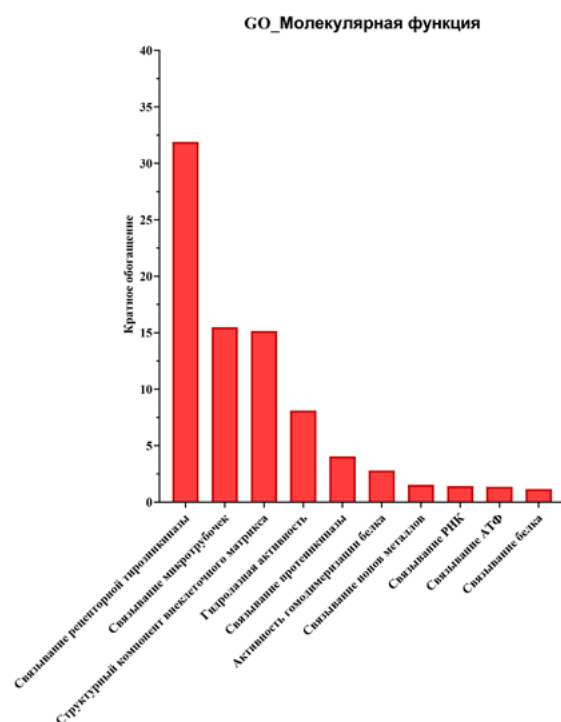


Рисунок 8. Анализ Онтологии генов (GO) для 9 дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ) из 9, обогащенных молекулярной функцией (МФ)

Figure 8. Gene Ontology (GO) analysis for 9 differentially expressed target genes (DEGs) of 9, enriched in molecular function

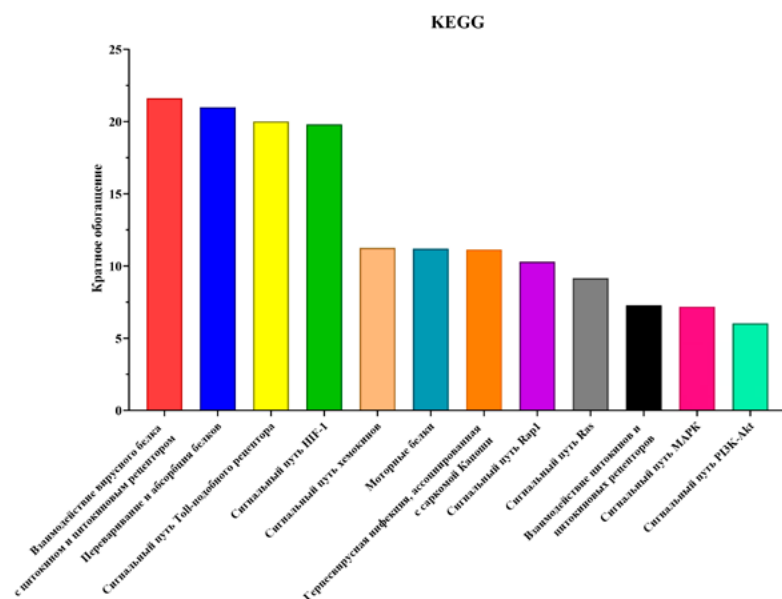


Рисунок 9. Анализ путей Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG) для 4 дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ) из 9, обогащенных 12 ключевыми сигнальными путями

Figure 9. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis for 4 differentially expressed target genes (DEGs) out of 9, enriched in 12 key signalling pathways

протеогликанов, регуляцией цитокинеза и регуляцией накопления липидов (рис. 6).

Изменения КК 9 ДЭГ касались преимущественно ядра, внеклеточного пространства, внеклеточной области,

неотъемлемого компонента мембраны, эндоплазматического ретикулума, внутриклеточной мембрано-связанной органеллы, мембраны эндоплазматической сети, мембран, цитозоли и проекции клетки (рис. 7). Изменения МФ в основном касались связывания белка, микротрубочек, ионов металлов, РНК, АТФ, протеинкиназ, рецепторной тирозинкиназы, а также гидролазной активности, структурных компонентов внеклеточного матрикса и активности гомодимеризации белка (рис. 8).

Анализ пути KEGG показал, что 4 ДЭГ в основном были обогащены взаимодействием цитокинов и цитокиновых рецепторов, взаимодействием вирусного белка с цитокином и цитокиновым рецептором, сигнальными путями хемокинов, Toll-подобного рецептора, перевариванием и абсорбцией белков, сигнальными путями Ras, PI3K-Akt, Rap1, герпесвирусной инфекцией, ассоциированной с саркомой Капоши, сигнальными путями HIF-1, MAPK и моторными белками (рис. 9). В сигнальных путях, связанных с опухолью, анализ KEGG показал, что ANGPT2 и CXCL9 включены в большинство сигнальных путей, в том числе в хорошо изученные сигнальные пути, участвующие в онкогенезе РШМ, сигнальные пути Ras, PI3K-Akt, Rap1, HIF-1, MAPK, Toll-подобного рецептора и воспалительного процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

РШМ — распространенная гинекологическая опухоль. По уровню заболеваемости и смертности среди женских злокачественных опухолей занимает четвертое место в мире, уступая только раку молочной железы (РМЖ), колоректальному раку и раку легких. РШМ является одним из видов рака, который можно предотвратить с помощью скрининга [1–3]. Благодаря широкой популярности скрининга заболеваемость РШМ снижается с каждым годом. Однако, поскольку ранний РШМ не имеет симптомов, многие пациентки на момент постановки диагноза уже находятся на средней и поздних стадиях заболевания. При этом методы лечения пациентов на средней и поздних стадиях ограничены, а терапевтический эффект лучевой и химиотерапии не является удовлетворительным [16]. Поэтому есть необходимость в поиске новых молекулярных биомаркеров и терапевтических мишеней. Широкое применение баз данных биоинформатики способствовало открытию новых диагностических и терапевтических инструментов при онкологических заболеваниях, в том числе РШМ [17].

Достижения в области аналитических методов и биоинформатики открывают широкий спектр для проведения практических фундаментальных исследований. Биоинформатический анализ теперь можно проводить на любом биологическом образце (ткани или биологические жидкости). Каждый тип образца представляет собой потенциальный источник диагностических и прогностических биомаркеров и потенциальных терапевтических мишеней. Результаты, полученные нами в данном исследовании с использованием баз данных GEO, позволили идентифицировать новые циркулирующие

и их регуляторные сети «циркРНК — миРНК — мРНК», которые могут участвовать в развитии и прогрессировании РШМ. В настоящем исследовании мы получили исходный набор данных микрочипирования РШМ GSE102686 и идентифицировали 105 ДЭЦ, где 49 циркРНК имели повышенный уровень экспрессии и 56 циркРНК — пониженный уровень экспрессии. Впоследствии были определены 3 ключевые циркРНК: hsa_circ_0000745, hsa_circ_0084927 и hsa_circ_0002762. В предыдущем исследовании было обнаружено, что уровень экспрессии hsa_circ_0000745 в тканях рака желудка был связан с дифференцировкой опухоли [18]. Более того, авторы определили его потенциальную диагностическую ценность. Zhang и др. в совокупности указали, что ингибирование экспрессии hsa_circ_0000745 может подавлять рост опухоли и способствовать апоптозу клеток РМЖ, резистентных к лучевой терапии, по крайней мере частично, через регуляторную сеть miR-1236-3p-CBX8, подтверждая, что hsa_circ_0000745 может быть терапевтической мишенью для разработки таргетного препарата при РМЖ [19]. Кроме того, Jiao и др., продемонстрировали, что снижение экспрессии hsa_circ_0000745 ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РШМ за счет повышения экспрессии белка Е-кадгерина *in vitro* [20]. На основании данных NGS и предварительной экспериментальной проверки исследование Chen и др., показало, что hsa_circ_0084927 значительно сверхэкспрессируется в тканях и клеточных линиях аденокарциномы толстой кишки [21]. Было выявлено, что hsa_circ_0084927 может способствовать пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток. Кроме того, эффективно была сконструирована регуляторная has_circ_0084927/miR-106b-5p/VEGFA. Данная регуляторная сеть указывает на то, что hsa_circ_0084927 может влиять на прогноз посредством регуляции клеточного цикла, апоптоза и других сигнальных путей. Также Shi и др., показали, что hsa_circ_0084927 активируется при РШМ [22]. Высокая экспрессия hsa_circ_0084927 была связана со степенью злокачественности по классификации, утвержденной Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, или FIGO), метастазами в лимфатические узлы и инвазией опухоли, что означает, что hsa_circ_0084927 может быть новым молекулярным биомаркером при РШМ. Снижение уровня экспрессии hsa_circ_0084927 уменьшало рост опухоли *in vivo* и вызывало остановку клеточного цикла, апоптоз, подавляло образование колоний, пролиферацию, инвазию и опухолевую миграцию клеток *in vitro*. В другой работе было продемонстрировано, что hsa_circ_0002762 был высоко экспрессирован в тканях и клетках РШМ [23]. Инактивация hsa_circ_0002762 уменьшала пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. Инактивация hsa_circ_0002762 подавляла пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РШМ путем активации опухолевого супрессора miR-122-5p. Более того, ASF1B был геном-мишенью miR-122-5p. Дополнительно эксперименты на животных подтвердили противоопухолевый эффект инактивации hsa_circ_0002762.

Данные исследования показывают, что циркРНК представляет собой тип высокоэффективной конкурирующей эндогенной РНК (англ. competing endogenous RNAs, или ceRNAs). Они могут ингибировать связывание миРНК с 3'-НТО мРНК генов-мишеней и регулировать уровень экспрессии генов-мишеней, оказывая эффект «секвестрации» миРНК [9]. Чтобы определить, действуют ли вышеуказанные 3 циркРНК как ceRNAs при РШМ, с помощью базы данных GSE30656 и GSE9750, circBase, circBank, CircInteractome, TargetScan, miRDB и RNA22 были предсказаны ключевые миРНК и ключевые гены-мишени. Кроме того, благодаря сетевому анализу PPI и функциональному обогащению GO и анализу путей KEGG было идентифицировано 10 пар «циркРНК — миРНК — мРНК» (hsa_circ_0000745-hsa-miR-145-ANGPT2, hsa_circ_0000745-hsa-miR-145-COL11A1, hsa_circ_0000745-hsa-miR-145-MEST, hsa_circ_0000745-hsa-miR-876-3p-KIF20A, hsa_circ_0000745-hsa-miR-876-3p-FNDC3B, hsa_circ_0000745-hsa-miR-1229-CLN6, hsa_circ_0084927-hsa-miR-182-FNDC3B, hsa_circ_0084927-hsa-miR-520h-USP18, hsa_circ_0002762-hsa-miR-1252-DLGAP5 и hsa_circ_0002762-hsa-miR-1252-CXCL9). Было обнаружено, что hsa_circ_0000745, hsa_circ_0084927 и hsa_circ_0002762 активируются в тканях и клетках РШМ и в базе данных GSE102686, и эти результаты согласуются с предыдущими результатами. Примечательно, что гены-мишени регулируют ряд сигнальных путей, которые участвуют в прогрессировании РШМ, а именно сигнальные пути Ras, PI3K-Akt, Rap1, HIF-1, MAPK, Toll-подобного рецептора и сигнальные пути воспалительного процесса, и эти пути требуют дальнейшего изучения [24–32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы продемонстрировали профиль экспрессии циркРНК в тканях РШМ и идентифицировали 3 ключевых циркРНК, дифференциально экспрессируемых между тканями РШМ и нормальным эпителием шейки матки. Мы также идентифицировали 6 ключевых миРНК и 9 мРНК генов-мишеней с дифференциальной экспрессией из общедоступной базы данных GEO. Затем была построена регуляторная сеть «циркРНК — миРНК — мРНК». Результаты этого исследования обеспечивают возможный молекулярный механизм онкогенеза РШМ. Дальнейшие и дополнительные экспериментальные исследования, раскрывающие функции этих циркРНК, которые участвуют в инвазии и метастазировании РШМ, откроют новую перспективу для диагностики, прогнозирования и лечения данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Podwika S.E., Duska L.R. Top advances of the year: Cervical cancer. *Cancer*. 2023;129(5):657–63. DOI: 10.1002/cnrc.34617
- 2 Robinson E.F., Darby J.P., Moulder J.K. Cervical cancer screening: missed opportunities in a one-track model. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(4):646. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004311
- 3 Sokale I.O., Thrift A.P., Montealegre J., Adekanmbi V., Chido-Amajuoyi O.G., Amuta A., et al. Geographic variation in late-stage cervical cancer diagnosis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2343152. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43152

- 4 Martínez-Rodríguez F, Limones-González J.E., Mendoza-Almanza B., Esparza-Ibarra E.L., Gallegos-Flores P.I., Ayala-Luján J.L., et al. Understanding cervical cancer through proteomics. *Cells*. 2021;10(8):1854. DOI: 10.3390/cells10081854
- 5 Elias M.H., Das S., Abdul Hamid N. Candidate genes and pathways in cervical cancer: a systematic review and integrated bioinformatic analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):853. DOI: 10.3390/cancers15030853
- 6 Wu B., Xi S. Bioinformatics analysis of differentially expressed genes and pathways in the development of cervical cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):733. DOI: 10.1186/s12885-021-08412-4
- 7 Han Y.H., Ma D.Y., Lee S.J., Mao Y.Y., Sun S.Y., Jin M.H., et al. Bioinformatics analysis of novel targets for treating cervical cancer by immunotherapy based on immune escape. *Cancer Genomics Proteomics*. 2023;20(4):383–97. DOI: 10.21873/cgp.20390
- 8 Zhu G., Xiong Z., Chen W., Zhu Z., Wang W. Identification of key biomarkers and related immune cell infiltration in cervical cancer tissue based on bioinformatics analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):10121. DOI: 10.1038/s41598-023-37346-z
- 9 Beilerli A., Gareev I., Beylerli O., Yang G., Pavlov V., Aliev G., et al. Circular RNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;32:242–52. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.026
- 10 Sufianov A., Begliarzade S., Beilerli A., Liang Y., Ilyasova T., Beylerli O. Circular RNAs as biomarkers for lung cancer. *Noncoding RNA Res*. 2022;8(1):83–8. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.11.002
- 11 Beilerli A., Begliarzade S., Sufianov A., Ilyasova T., Liang Y., Beylerli O. Circulating ciRS-7 as a potential non-invasive biomarker for epithelial ovarian cancer: An investigative study. *Noncoding RNA Res*. 2022;7(3):197–204. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.07.004
- 12 Begliarzade S., Sufianov A., Ilyasova T., Shumadalova A., Sufianov R., Beylerli O., Yan Z. Circular RNA in cervical cancer: Fundamental mechanism and clinical potential. *Noncoding RNA Res*. 2023 Nov 18;9(1):116–124. DOI: 10.1016/j.ncrna.2023.11.009.
- 13 Zhang P., Chen M. Circular RNA Databases. *Methods Mol Biol*. 2021;2362:109–18. DOI: 10.1007/978-1-0716-1645-1_7
- 14 Panda A.C., Dudekula D.B., Abdelmohsen K., Gorospe M. Analysis of circular RNAs using the web tool circinteractome. *Methods Mol Biol*. 2018;1724:43–56. DOI: 10.1007/978-1-4939-7562-4_4
- 15 Luna Buitrago D., Lovering R.C., Caporali A. Insights into online microRNA bioinformatics tools. *Noncoding RNA*. 2023;9(2):18. DOI: 10.3390/ncrna9020018
- 16 Soares L.C., de Souza R.J., Oliveira M.A.P. Reviewing FIGO 2018 cervical cancer staging. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(12):1757–8. DOI: 10.1111/aogs.14667
- 17 Li K., Du Y., Li L., Wei D.Q. Bioinformatics approaches for anti-cancer drug discovery. *Curr Drug Targets*. 2020;21(1):3–17. DOI: 10.2174/1389450120666190923162203
- 18 Huang M., He Y.R., Liang L.C., Huang Q., Zhu Z.Q. Circular RNA hsa_circ_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6330–8. DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6330
- 19 Zhang C., Wang J., Wang H., Li J. Interference of the circular RNA sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains 1 suppresses growth and promotes apoptosis of breast cancer cells partially through targeting miR-1236-3p/Chromobox 8 pathway. *Clin Breast Cancer*. 2024;24(3):e138–51.e2. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.11.009
- 20 Jiao J., Zhang T., Jiao X., Huang T., Zhao L., Ma D., et al. hsa_circ_0000745 promotes cervical cancer by increasing cell proliferation, migration, and invasion. *J Cell Physiol*. 2020;235(2):1287–95. DOI: 10.1002/jcp.29045
- 21 Chen Y., Ling C., Xu Y., Liu J., Tang W. Evaluation of diagnostic and prognostic value of hsa_circ_0084927 and analysis of associated ceRNA network in colorectal cancer. *Int J Gen Med*. 2022;15:4357–77. DOI: 10.2147/IJGM.S355043
- 22 Shi P., Zhang X., Lou C., Xue Y., Guo R., Chen S. Hsa_circ_0084927 regulates cervical cancer advancement via regulation of the miR-634/TPD52 Axis. *Cancer Manag Res*. 2020;12:9435–48. DOI: 10.2147/CMAR.S272478
- 23 Qiu F., Ou D., Tan H., Gao Y., Zi D. The circCDK17/miR-122-5p/ASF1B axis regulates the progression of cervical cancer. *Histol Histopathol*. 2023;38(3):359–71. DOI: 10.14670/HH-18-527
- 24 Bai H., Song M., Jiao R., Li W., Zhao J., Xiao M., et al. DUSP7 inhibits cervical cancer progression by inactivating the RAS pathway. *J Cell Mol Med*. 2021;25(19):9306–18. DOI: 10.1111/jcmm.16865
- 25 Bhattacharjee R., Das S.S., Biswal S.S., Nath A., Das D., Basu A., et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;174:103675. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675
- 26 Yang D., Fan L., Song Z., Fang S., Huang M., Chen P. The KMT1A/TIMP3/PI3K/AKT circuit regulates tumor growth in cervical cancer. *Reprod Biol*. 2022;22(3):100644. DOI: 10.1016/j.repbio.2022.100644
- 27 Lee J.W., Lee J., Moon E.Y. HeLa human cervical cancer cell migration is inhibited by treatment with dibutyryl-cAMP. *Anticancer Res*. 2014;34(7):3447–55.
- 28 Mokoala K.M.G., Lawal I.O., Maserumule L.C., Bida M., Maes A., Ndlovu H., et al. Correlation between [68Ga]Ga-FAPI-46 PET Imaging and HIF-1α Immunohistochemical Analysis in Cervical Cancer: Proof-of-Concept. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3953. DOI: 10.3390/cancers15153953
- 29 Fan Y., Wang Y., Liu F., Wang H., Li Q. SEC61G promotes cervical cancer proliferation by activating MAPK signaling pathway. *Dis Markers*. 2022;2022:7016079. DOI: 10.1155/2022/7016079
- 30 Chandrasekar S.A., Palaniyandi T., Parthasarathy U., Surendran H., Viswanathan S., Wahab M.R.A., et al. Implications of Toll-like receptors (TLRs) and their signaling mechanisms in human cancers. *Pathol Res Pract*. 2023;248:154673. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154673
- 31 Kang M., Qiu J., Wei H., Li J. A bibliometric analysis of global research trends of inflammation in cervical cancer: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(49):e36598. DOI: 10.1097/MD.00000000000036598
- 32 Zheng Y., Liu J., Beeraka N.M., Manogaran P., Vikram P.R.H., Yin L.D., et al. Inflammation and stem cell stochasticity of HPV-induced cervical cancer: epigenetics based biomarkers through microbiome and metabolome for personalized medicine: a systematic review. *Curr Med Chem*. 2023 Nov 24. DOI: 10.2174/0109298673257429231108072717

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-127-135>

Метастатическое поражение позвоночника с минимальной эпидуральной компрессией: хирургическое лечение или стереотаксическая лучевая терапия?

О.И. Кит^{1,4}, Д.Е. Закондырин^{1,*}, А.А. Гринь^{2,3}, Э.Е. Росторгуев¹, Ю.В. Пржедецкий¹, П.Г. Сакун¹, В.И. Вошедский¹, Б.В. Матевосян¹, Т.С. Шепеля⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Россия, Ростов-на-Дону

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, Москва

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, Москва

⁴ Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону

* **Контакты:** Закондырин Дмитрий Евгеньевич, e-mail: russiandoctor@mail.ru

Аннотация

Введение. Выбор метода лечения между экстракраниальной стереотаксической лучевой терапией и хирургией метастатической опухоли тела позвонка с минимальным эпидуральным распространением или без эпидуральной компрессии твердой мозговой оболочки в настоящее время четко не определен. **Материалы и методы.** В исследование включен 41 пациент, получивший лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 01.01.2014 по 31.12.2022. Критерием включения в исследование явилось наличие метастатической опухоли позвонка при условии отсутствия или с наличием минимальной эпидуральной компрессии твердой мозговой оболочки и области корешковой воронки (ESCC 0–1b). Больные были разделены на две группы: 21 пациент (группа SBRT) получил только экстракраниальную стереотаксическую лучевую терапию и 20 больных, которым проведено хирургическое вмешательство с последующей адъювантной экстракраниальной стереотаксической лучевой терапией через 1 месяц после операции (Op. + Ad.SBRT). **Результаты.** В раннем послеоперационном периоде в группе SBRT не отмечалось ухудшения неврологического статуса больных, не отмечено улучшения функционального состояния по шкале Карновского и регресса болевого синдрома в отличие от больных группы Op. + Ad.SBRT. Продолженный рост в группе SBRT возник у 3 (21 %) пациентов, в группе Op. + Ad.SBRT — только у 1 пациента (6 %) через 1 месяц после операции. **Обсуждение.** В группе Op. + Ad.SBRT в раннем послеоперационном периоде отмечалось улучшение функционального статуса, регресс болевого синдрома носил значимо более выраженный характер, чем у больных группы SBRT, что можно объяснить прямой декомпрессией сдавленного спинномозгового корешка и ликвидацией нарастающей нестабильности позвоночного столба. **Заключение.** У пациентов с метастатическим поражением позвоночника с минимальным эпидуральным распространением без эпидуральной компрессии спинного мозга при выраженном болевом синдроме и признаках нарастающей нестабильности позвоночного столба хирургическое лечение, дополненное адъювантной экстракраниальной стереотаксической лучевой терапией, является предпочтительным методом лечения.

Ключевые слова: новообразований метастазы, позвоночник, позвоночника новообразования, эпидуральная компрессия, стереотаксическая лучевая терапия, хирургическое лечение, эпидуральная компрессия

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов: Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Кит О.И., Закондырин Д.Е., Гринь А.А., Росторгуев Э.Е., Пржедецкий Ю.В., Сакун П.Г., Вошедский В.И., Матевосян Б.В., Шепеля Т.С. Метастатическое поражение позвоночника с минимальной эпидуральной компрессией: хирургическое лечение или стереотаксическая лучевая терапия? Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):127–135. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-127-135>

Поступила в редакцию: 18.03.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 10.05.2024

Принята к публикации: 13.05.2024

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0003-3061-6108

Закондырин Дмитрий — к.м.н., отделение нейроонкологии, orcid.org/0000-0002-0925-415X

Гринь Андрей Анатольевич — д.м.н., доцент, член-корр. РАН, научное отделение неотложной нейрохирургии, кафедра фундаментальной нейрохирургии, orcid.org/0000-0003-3515-8329

Росторгуев Эдуард Евгеньевич — д.м.н., отделение нейроонкологии, orcid.org/0000-0003-2937-0470

Пржедецкий Юрий Валентинович — д.м.н., профессор, отделение реконструктивно-пластической хирургии и онкологии, orcid.org/0000-0003-3976-0210

Сакун Павел Георгиевич — к.м.н., отделение радиотерапии № 2, orcid.org/0000-0001-8061-6259

Вошедский Виталий Игоревич — к.м.н., отделение радиотерапии № 2, orcid.org/0000-0003-1405-8329

Матевосян Борис Варосович — отделение нейроонкологии, orcid.org/0000-0001-7612-8754

Шепеля Тимофей Сергеевич — студент 6-го курса, orcid.org/0009-0003-5010-2072

Metastatic Spinal Lesion with Minimal Epidural Compression: Surgical Treatment or Stereotactic Radiotherapy?

Oleg I. Kit — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Department of Oncology, orcid.org/0000-0003-3061-6108

Dmitry E. Zakondyryn — Cand. Sci. (Med.), Neuro-Oncology Unit, orcid.org/0000-0002-0925-415X

Andrey A. Grin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Department of Emergency Neurosurgery, Department of Fundamental Neurosurgery, orcid.org/0000-0003-3515-8329

Eduard E. Rostorguev — Dr. Sci. (Med.), Neuro-Oncology Unit, orcid.org/0000-0003-2937-0470

Yury V. Przhedetskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Reconstructive Surgery and Oncology Unit, orcid.org/0000-0003-3976-0210

Pavel G. Sakun — Cand. Sci. (Med.), Radiotherapy Unit No. 2, orcid.org/0000-0001-8061-6259

Vitalii I. Voshedskii — Cand. Sci. (Med.), Radiotherapy Unit No. 2, orcid.org/0000-0003-1405-8329

Boris V. Matevosian — Neuro-Oncology Unit, orcid.org/0000-0001-7612-8754

Timofey S. Shepelya — 6th year student, orcid.org/0009-0003-5010-2072

Oleg I. Kit^{1,4}, Dmitry E. Zakondyryn^{1,}, Andrey A. Grin^{2,3}, Eduard E. Rostorguev¹, Yuri V. Przhedetskiy¹, Pavel G. Sakun¹, Vitalii I. Voshedskii¹, Boris V. Matevosian¹, Timofey S. Shepelya⁴*

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

* **Correspondence to:** Dmitry E. Zakondyryn, e-mail: russiandoctor@mail.ru

Abstract

Introduction. The choice of treatment between extracranial stereotactic radiotherapy and surgery for metastatic vertebral body tumors with minimum or no epidural compression of the dura mater is yet to be clearly defined. **Materials and methods.** The study enrolled 41 patients who received treatment at the National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia) from January 1, 2014 to December 31, 2022. The inclusion criterion was the presence of a metastatic vertebral tumor, with minimal or no epidural compression of the dura mater and the radicular infundibulum (ESCC 0–1b). Patients were divided into two groups: 21 patients (SBRT group) received only extracranial stereotactic radiation therapy and 20 patients who underwent surgery followed by adjuvant extracranial stereotactic radiation therapy 1 month after surgery (Op.+Ad.SBRT). **Results.** The early postoperative period revealed no deterioration in the neurological status of patients in the SBRT group, no improvement in the Karnofsky performance status and no regression of pain syndrome, in contrast to patients in the Op.+Ad.SBRT group. In a month after the surgery, tumors continued to grow in 3 patients (21%) of the SBRT group and only in 1 patient (6%) of the Op.+Ad.SBRT group. **Discussion.** In the early postoperative period, the Op.+Ad.SBRT group showed an improvement in the functional status and a significantly more pronounced regression of the pain syndrome in the patients of the SBRT group, which can be explained by direct decompression of the compressed spinal root and elimination of increasing instability of the spinal column. **Conclusion.** Surgical treatment complemented by adjuvant extracranial stereotactic radiation therapy constitutes the preferred treatment for patients with metastatic spinal lesion with minimal epidural spread, without epidural compression of the spinal cord, with severe pain syndrome and signs of increasing instability of the spinal column.

Keywords: neoplasm metastasis, spine, spine neoplasms, epidural compression, stereotactic radiation therapy, surgical treatment, epidural compression

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Kit O.I., Zakondyryn D.E., Grin A.A., Rostorguev E.E., Przhedetskiy Y.V., Sakun P.G., Voshedskii V.I., Matevosian B.V., Shepelya T.S. Metastatic spinal lesion with minimal epidural compression: surgical treatment or stereotactic radiotherapy? *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(2):127–135. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-127-135>

Received: 18.03.2024

Revised: 10.05.2024

Accepted: 13.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Исследования показывают, что почти у 70 % пациентов с наиболее распространенными злокачественными новообразованиями (рак молочной железы, легких, предстательной железы) выявляются метастазы в костную ткань, в том числе и в позвоночный столб. Нередко метастатическое поражение тел позвонков осложняется эпидуральной компрессией спинного мозга (epidural spinal cord compression, или ESCC) и явлениями нестабильности пораженного позвоночно-двигательного сегмента [1].

М. Н. Bilsky с соавт. [2] предложили шкалу степени эпидуральной компрессии, имеющую 6 градаций и получившую всеобщее признание: стадия 0 — поражение только кости, стадия 1a — распространение в эпидуральное пространство без деформации дурального мешка, стадия 1b — деформация дурального мешка без признаков воздействия на спинной мозг, стадия 1c — деформация дурального мешка с признаками воздействия на спинной мозг, стадия 2 — компрессия спинного мозга с сохранением резервных ликворных пространств, стадия 3 — компрессия спинного мозга без сохранения ликворных пространств. Н. Uei и соавт. [3] не выявили наличия корреляции между степенью эпидуральной компрессии и выраженностью двигательных расстройств, но авторы пришли к выводу, что при выраженной компрессии (2–3-я степень) риск развития парезов выше.

Шкала Spinal Instability Neoplastic score (SINS) была предложена для прогнозирования нестабильности при опухолевом поражении позвоночника в 2010 г. Spine Oncology Study Group (SOSG) [4] и включает 6 факторов: локализацию опухоли в позвоночнике, тип новообразования, наличие деформации позвоночника, степень коллапса тела позвонка, вовлеченность задних элементов. По результатам анализа клинического случая больной получает по шкале от 0 до 18 баллов. Участники SOSG определили критерии использования шкалы: от 0 до 6 баллов — позвоночный столб стабилен, от 7 до 12 баллов — нарастающая нестабильность, с 13 до 18 баллов — явная нестабильность. Группа пациентов, имеющих 7–12 баллов по SINS, является самой сложной для выбора тактики лечения, поскольку различные комбинации индивидуальных факторов могут давать такие значения по указанной шкале, при этом это самая частая клиническая ситуация [5].

Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства обеспечивают локальный контроль за распространением опухоли, декомпрессию невралгических структур и ликвидацию нестабильности позвоночного столба. Польза хирургической декомпрессии при развившихся явлениях выраженной эпидуральной компрессии спинного мозга опухолью кажется очевидной, однако, по данным Maseda M. и соавт. [6], отсутствует статистически значимая разница в риске прогрессирования пареза в группах больных, которым выполнялись декомпрессивно-стабилизирующие и стабилизирующие (без декомпрессии) вмешательства и даже лучевая терапия без операции. В течение длительного времени в лечении данной группы больных и при отсутствии

выраженной эпидуральной компрессии спинного мозга применялась конвенциональная лучевая терапия, которая в настоящее время вытесняется конформными методами лучевой терапии, среди которых стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия заняли ведущие позиции.

I. Laufer и соавт. [7] был разработан популярный среди онкологов алгоритм выбора тактики лечения метастазов в позвоночник (комбинация конвенциональной терапии или стереотаксической лучевой терапии и хирургического лечения) в зависимости от неврологических проявлений (N — neurological assessment), природы первичной опухоли (O — oncological assessment), наличия нестабильности позвоночника (M — mechanical assessment) и распространенности онкологического процесса (S — systematic assessment), получивший название NOMS. Очевидными минусами алгоритма являются необходимость понимания радиочувствительности первичной опухоли и сложность в принятии решения при показателях нестабильности в пределах от 7 до 12 баллов по шкале SINS.

Таким образом, в доступной литературе отсутствуют четкие критерии для выбора между стереотаксической лучевой терапией или хирургическим методом лечения с последующим адъювантным лучевым лечением у пациентов с минимальным эпидуральным распространением метастатической опухоли тела позвонка без эпидуральной компрессии твердой мозговой оболочки.

Целью исследования был анализ результатов лечения у пациентов при минимальной эпидуральной компрессии твердой мозговой оболочки с использованием только экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии или хирургического метода лечения, дополненного адъювантной экстракраниальной стереотаксической лучевой терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 41 пациент, получивший лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 01.01.2014 по 31.12.2022. Критерием включения в исследование явилось наличие метастатической опухоли позвонка при условии отсутствия или с минимальной эпидуральной компрессией твердой мозговой оболочки (ESCC 0–1b).

Больные были разделены на две группы: 21 пациенту (группа SBRT) проведена экстракраниальная стереотаксическая лучевая терапия в режиме радиохирургии или режиме гиподифракционирования; 20 больным проведено декомпрессивное или декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство в связи с латеральной компрессией и болевым корешковым синдромом с последующей адъювантной экстракраниальной стереотаксической лучевой терапией через 1 месяц после операции (группа Op. + Ad.SBRT).

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола

заседания № 118 от 02.06.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Всем пациентам при поступлении выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также магнитно-резонансную томографию пораженного отдела позвоночного столба. Для оценки неврологического статуса и состояния пациентов использовали шкалы Frankel и Karnofsky в день поступления и через 1 месяц после завершения курса лучевой терапии или операции с последующей адъювантной лучевой терапией. Интенсивность болевого синдрома оценивали по шкале ВАШ, выраженность опухолевой нестабильности позвоночника по шкале SINS.

В группе SBRT экстракраниальная стереотаксическая лучевая терапия проведена на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian, в режиме радиохирургии (SRS; за 1 фракцию) и режиме гипофракционирования (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр, 5 фракций) она была использована как основной метод лечения (рис. 1). Общий объем опухоли (GTV) в среднем составлял $20,4 \pm 4,6 \text{ см}^2$. Средняя доза облучения при однофракционных курсах составила 16 Гр. При применении методики гипофракционирования средняя суммарная очаговая доза (СОД) составила 25 (от 24 до 26) Гр, средняя разовая очаговая

доза (РОД) — 5,2 Гр (от 5 до 8). Облучение проводилось на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian.

Предварительно выполнялась топометрическая томография на компьютерном томографе Siemens Somatom, обработка предварительной топометрии проходила на станции виртуальной симуляции Singo Via. Для иммобилизации и воспроизводимости при укладке пациента использовался вакуумный матрас для всего тела с бордом ArmShuttle. С помощью программного обеспечения Elements Brainlab производилось сегментирование, оконтуривание и формирование 3D-плана лечения для линейного ускорителя. Укладка и контроль положения пациента выполнялись по ортогональным рентгеновским снимкам с помощью системы позиционирования ExacTrac X-Ray Monitoring BrainLab. Верификация рассчитанного плана стереотаксического радиотерапевтического лечения проводилась на фантоме StereoPHAN с матрицей детекторов SRS Mapcheck. Перед сеансом радиохирургического лечения выполнялась проверка калибровки ускорителя по абсолютной дозе и проверка калибровки системы позиционирования. Доставка дозы осуществлялась с использованием динамической объемно-модулированной методики (VMAT). Клинический объем опухоли (CTV) определялся в соответствии с International Spine Radiosurgery

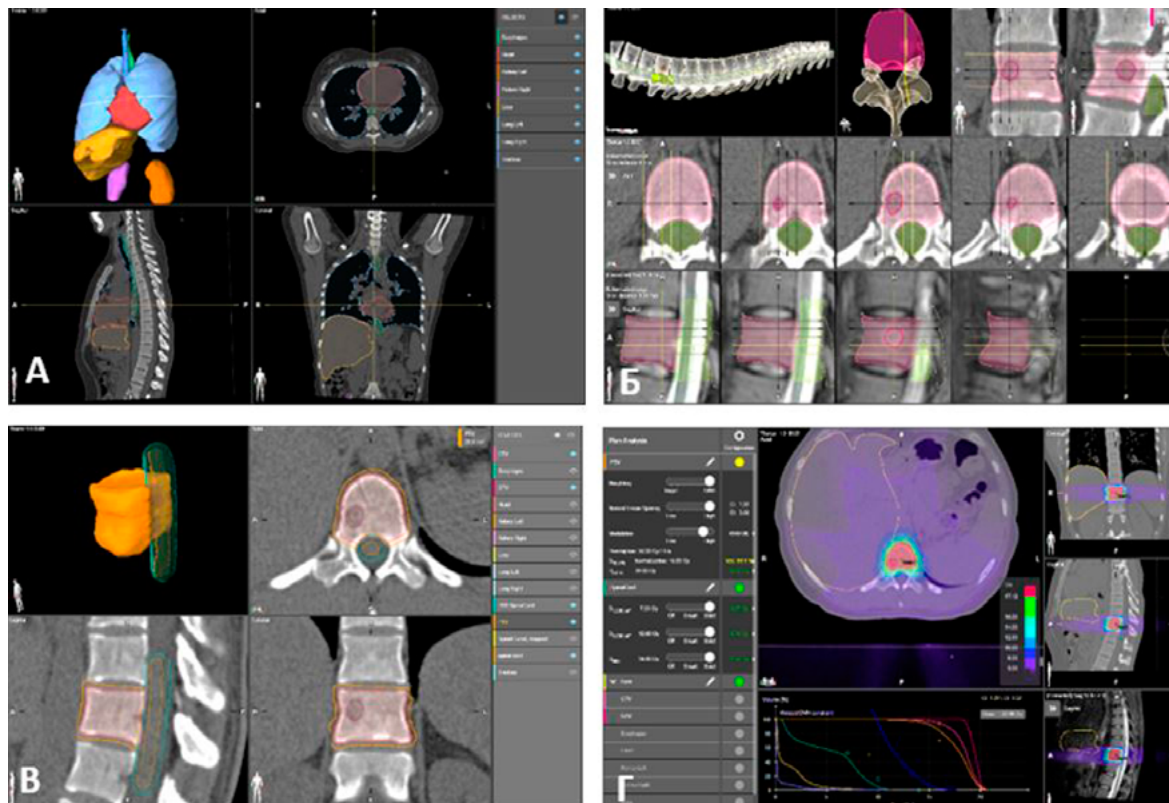


Рисунок 1. Планирование облучения: а — анатомическая сегментация и оконтуривание критических органов и структур; б — оконтуривание объема GTV по изображениям различных модальностей и формирование объема CTV; в — оконтуривание спинного мозга и формирование объема PTV; г — дозиметрическое планирование с контролем покрытия мишени и нагрузки на критические органы и структуры с последующим анализом рассчитанного плана облучения

Figure 1. Radiation treatment planning: a — anatomical segmentation and delineation of critical organs and structures; б — delineation of the GTV according to images of various modalities and determining the CTV; в — delineation of the spinal cord and determining the PTV; г — radiation dosage planning with control of target coverage and load on critical organs and structures, followed by analysis of the calculated radiation treatment planning

Consortium Consensus Guidelines [5]. Планируемый объем опухоли (PTV) вычислялся путем добавления 2-мм края к границам CTV с вычетом объема PRV (planning risk volume) для спинного мозга (+3 мм к краю спинного мозга во всех направлениях) и учетом расположения органов риска (ротоглотки, пищевода и т. д.) (рис. 1).

Хирургическое лечение, выполненное 20 (49%) больным в группе Op. + Ad.SBRT, включало один из двух типов вмешательств: декомпрессивное вмешательство — 12 (60%) случаев, декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство с транспедикулярной биопсией опухоли тела позвонка — 8 (40%) случаев. Выбор характера оперативного вмешательства в связи с латеральной компрессией корешковой воронки во всех случаях оставался за хирургом. В данной группе адъювантная экстракраниальная стереотаксическая лучевая терапия на область операции была проведена на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian со средними значениями РОД 2,8 (от 2,3 до 3,5) Гр и СОД 40 (от 40 до 45) Гр через 1 месяц после операции.

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Группа SBRT оценивалась в день поступления и на 30 сутки после лучевого лечения, группа Op. + Ad.SBRT оценивалась в день поступления и на 60 сутки после хирургического лечения и проведения адъювантной лучевой терапии (30 сутки после операции). Анализ продолженного роста опухоли осуществлялся каждые 3 месяца после завершения курса экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии или адъювантной экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии на область операции.

Послеоперационная оценка локального контроля осуществлялась с использованием МРТ и ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ). Функциональный статус оценивался по шкале Карновского, болевой синдром — по визуально-аналоговой шкале боли. Необходимые данные пациентов фиксировались в электронной базе Microsoft Excel, после чего проводили анализ данных в программе Statistica 7.0. Для каждой группы показателей определяли тип распределения данных (построение гистограмм по критерию согласия Колмогорова — Смирнова). Если применение критерия показывало нормальное распределение данных, для описания использовалось среднее, ошибка среднего ($M \pm m$). При отклонении распределения от нормального закона для описания использовались значения медианы, 1-го и 3-го квартилей ($Me [Q1; Q3]$), а при дальнейшем сравнении групп — методы непараметрической статистики. При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна — Уитни, при сравнении связанных переменных — тест Уилкоксона. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведенного сопоставления групп пациентов по изучаемым признакам выявлены статистически значимые различия по типу эпидурального распространения метастатической опухоли с формированием

латерального стеноза канала и степени нестабильности пораженного позвоночно-двигательного сегмента. Оба показателя достоверно преобладали в группе Op. + Ad.SBRT (табл. 2, 3).

Катамнез на момент написания статьи прослежен у 30 (73%) пациентов в период от 2,2 до 43 месяцев, у 14 (67%) больных в группе SBRT и 16 (80%) — в группе Op. + Ad.SBRT. Все больные проходили комбинированное или комплексное лечение. Продолженный рост в течение периода наблюдения в группе SBRT возник у 3 (21%) пациентов, продолжительность безрецидивного периода составила в среднем $11,4 \pm 6,6$ месяца. В группе Op. + Ad.SBRT продолженный рост за период наблюдения отмечен только у 1 (6%) пациента через 0,9 месяца после операции. Прогрессирование основного заболевания отмечалось у 8 (57%) пациентов из группы SBRT и 7 (44%) — из группы Op. + Ad.SBRT. Выживаемость до прогрессирования составила в среднем $7,7 \pm 2,2$ и $10,2 \pm 2,3$ месяца соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ближайших результатов в различных группах выявил следующие закономерности. В группе SBRT не отмечалось ухудшения неврологического статуса больных, не отмечалось улучшения функционального состояния по шкале Карновского, не отмечено существенного регресса болевого синдрома (в среднем не более чем на 1 балл по ВАШ — рис. 2 а). В данной группе у одного пациента отмечалось даже нарастание выраженности боли после облучения, что соответствует данным литературы, согласно которым регресс болевого синдрома после стереотаксической лучевой терапии наблюдается у до 60–70% больных в течение 0,8–1,8 месяца, а значительное усиление болевого синдрома (чаще всего уже в первые дни после облучения) (pain flare) — у 5,7–15% пациентов [8–10].

В группе Op. + Ad.SBRT при 1b степени компрессии по ECSS у 6 (30%) больных отмечалось сдавление спинномозгового корешка с соответствующей неврологической симптоматикой. У 70% пациентов отмечена нестабильность по SINS выше 7 баллов, что и определяло наш выбор в пользу хирургического лечения. В данной группе в раннем послеоперационном периоде отмечалось улучшение функционального статуса, но наблюдались редкие осложнения в виде временного неврологического дефицита у пациентов с нормальным неврологическим статусом до оперативного вмешательства (10%). В данной группе регресс болевого синдрома носил значимо более выраженный характер, чем у больных группы SBRT (рис. 2 б), что можно объяснить прямой декомпрессией сдавленного спинномозгового корешка и ликвидацией нарастающей нестабильности позвоночного столба.

Анализ временного интервала до продолженного роста опухоли представлял больший интерес, чем выживаемость без прогрессирования, определявшаяся химио- и радиочувствительностью первичной опухоли, а не методом локального лечения метастатического поражения позвоночника.

Признак	SBRT, n = 21	Op. + Ad.SBRT, n = 20	P
Возраст, лет M ± t	55,9 ± 2,2	56,7 ± 2,8	>0,05
Пол			
мужской	3 (14 %)	9 (45 %)	<0,05*
женский	18 (86 %)	11 (55 %)	
Гистология первичной опухоли:			
рак легкого	3 (14 %)	5 (25 %)	—
рак молочной железы	15 (71 %)	3 (15 %)	
рак почки	0	2 (10 %)	
рак предстательной железы	1 (5 %)	0	
рак шейки матки	0	1 (5 %)	
рак яичников	0	1 (5 %)	
рак мочевого пузыря	0	2 (15 %)	
меланома кожи	1 (5 %)	1 (5 %)	
рак печени	0	1 (5 %)	
гемобластозы,	0	2 (10 %)	
БВПО	1 (5 %)	2 (10 %)	
Уровень поражения:			
Шейный	3 (14 %)	2 (10 %)	—
Грудной	9 (43 %)	4 (20 %)	
Поясничный	7 (34 %)	14 (70 %)	
Крестцовый	2 (9 %)	0	
Степень эпидуральной компрессии:			
0	19 (90 %)	5 (25 %)	<0,05*
1a	0	2 (10 %)	
1b	2 (10 %)	13 (65 %) в т. ч. сдавление корешка у 6 (30 %)	
Нестабильность по SINS, баллы M ± t	4,5 ± 0,4	7,1 ± 0,48	<0,05*
Неврологический статус по шкале Frankel			
E	21 (100 %)	18 (90 %)	>0,05
D	0	2 (10 %)	
Функциональный статус по шкале Karnofsky, баллы Me [Q1; Q3]	70 [от 70 до 80]	70 [70]	>0,05
ВАШ, баллы Me [Q1; Q3]	5 [от 3 до 7]	7 [от 6 до 8]	>0,05

Таблица 1. Клиническая характеристики групп пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patient groups

Примечание: * выявлены статистически значимые различия между группами.
 Note: * statistically significant differences between groups were revealed.

Признак	До экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии	После экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии	P
Неврологический статус по шкале Frankel			
E	21 (100 %)	21 (100 %)	—
D	0	0	
C	0	0	
Функциональный статус по шкале Karnofsky, баллы			
Me [Q1; Q3]	70 [70; 80]	70 [70; 80]	>0,05
ВАШ, баллы Me [Q1; Q3]	5 [3,5; 7,5]	4 [1,5; 4,5]	<0,05*
Динамика болевого синдрома по ВАШ			
уменьшение болей		9 (%)	—
без динамики		11 (%)	
усиление болей		1 (%)	
Таблица 2. Ближайшие исходы в группе SBRT (оценка через 30 дней) Table 2. Short-term outcomes in the SBRT group (evaluation after 30 days)			
Примечание: * выявлены статистически значимые различия. Note: * statistically significant differences were revealed.			
Признак	До операции	После адъювантной экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии	P
Неврологический статус по шкале Frankel после операции			
E	18 (90 %)	16 (80 %)	—
D	2 (10 %)	3 (15 %)	
C	0	1 (5 %)	
Функциональный статус по шкале Karnof- sky после операции, баллы			
M ± m	70 [70; 80]	80 [70; 80]	<0,05*
ВАШ, баллы Me [Q1; Q3]	7 [6; 7,5]	3 [2; 3]	<0,05*
Динамика болевого синдрома по ВАШ			
уменьшение болей		17 (%)	—
без динамики		3 (%)	
усиление болей		0	
Таблица 3. Ближайшие исходы в группе Op. + Ad.SBRT (оценка через 60 дней) Table 3. Short-term outcomes in the Op+Ad.SBRT group (evaluation after 60 days)			
Примечание: * выявлены статистически значимые различия. Note: * statistically significant differences were revealed.			

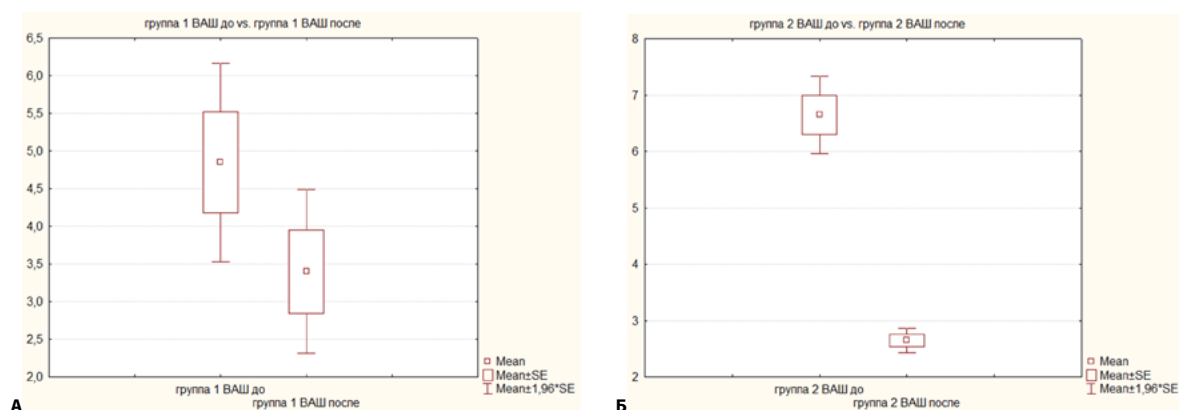


Рисунок 2. Уровень боли по визуально-аналоговой шкале в группах пациентов до и после этапов лечения: А — в группе SBRT, Б — в группе Ор. + Ad.SBRT

Figure 2. Pain level according to the Visual Analogue Scale in the groups of patients before and after the treatment stages: А — in the SBRT group, Б — in the Or+Ad.SBRT group

В группе SBRT продолженный рост опухоли отмечен в среднем на $11,4 \pm 6,6$ месяца, что больше средних литературных значений (от 5,9 до 6,8 месяца) [11–13]. Это, вероятно, может быть обусловлено преобладанием в группе SBRT пациентов с нулевой степенью эпидуральной компрессии по ECSS; возможно, малым количеством наблюдений. Нами также не отмечено токсического действия облучения в виде отсроченных компрессионных переломов тел позвонков (vertebral compression fracture, или VCF), частота которых по данным тех же авторов в течение 1 года может достигать 4,8–9,1 %. В группе Ор. + Ad.SBRT продолженный рост опухоли за период наблюдения обнаружен только у одного больного — 5 % случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с метастатическим поражением позвоночника без эпидуральной компрессии спинного мозга при выраженном болевом синдроме и признаках нарастающей нестабильности позвоночного столба хирургическое лечение, дополненное адъювантной экстракраниальной стереотаксической лучевой терапией, является предпочтительным методом лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кит О.И., Закондырин Д.Е., Гринь А.А., Росторгуев Э.Е., Юндин С.В. Опыт лечения опухолей позвоночника, осложненных компрессией спинного мозга и его корешков. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;1:5–11. DOI: 10.35401/2500-0268-2022-25-1-5-11
- 2 Кит О.И., Вошедский В.И., Сакун П.Г., Гусарева М.А., Власов С.Г., Мусейко К.Н. и др. Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis Tx в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(4):32–7. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-4-4
- 3 Bilsky M.H., Laufer I., Fournier D.R., Groff M., Schmidt M.H., Varga P.P., et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine*. 2010;13(3):324–8. DOI: 10.3171/2010.3.SPINE09459
- 4 Uei H., Tokuhashi Y., Masada M., Nakahashi M., Sawada H., Nakayama E., et al. Comparison between minimally invasive spine stabilization with and without posterior decompression for the management of spinal metastases: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):87. DOI: 10.1186/s13018-018-0777-2

- 5 Fisher C.G., DiPaola C.P., Ryken T.C. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidencebased approach and expert consensus from the Spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35:E1221–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2
- 6 Pennington Z., Ahmed A.K., Westbrook E.M., Cottrill E., Lubelski D., Goodwin M.L., et al. SINS Score and Stability: evaluating the need for stabilization within the uncertain category. *World Neurosurg*. 2019;128:1034–47. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.067
- 7 Masada M., Uei H., Nakahashi M., Sawada H., Tokuhashi Y. Neurological outcome of treatment for patients with impending paralysis due to epidural spinal cord compression by metastatic spinal tumor. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):291. DOI: 10.1186/s13018-019-1348-x
- 8 Laufer I., Rubin D.G., Lis E., Cox B.W., Stubblefield M.D., Yamada Y., et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013;18(6):744–51. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0293
- 9 Balagamwala E.H., Naik M., Reddy C.A., Angelov L., Suh J.H., Djemil T., et al. Pain flare after stereotactic radiosurgery for spine metastases. *J Radiosurg SBRT*. 2018;5(2):99–105. PMID: 29657890
- 10 Guo L., Xu Q., Ke L., Wu Z., Zeng Z., Chen L., et al. The impact of radiosensitivity on clinical outcomes of spinal metastases treated with stereotactic body radiotherapy *Cancer Medicine*. 2023;12:13279–89. DOI: 10.1002/cam4.6019
- 11 Correia D., Moullet B., Cullmann J., Heiss R., Ermiš E., Aebbersold D.M., et al. Response assessment after stereotactic body radiation therapy for spine and non-spine bone metastases: results from a single institutional study. *Radiat Oncol*. 2022;17(1):37. DOI: 10.1186/s13014-022-02004-7
- 12 Kelley K.D., Racareanu R., Sison C.P., Gogineni E., Rana Z., Gandhi S.V., et al. Outcomes in the radiosurgical management of metastatic spine disease. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(2):283–93. DOI: 10.1016/j.adro.2018.10.007
- 13 Kim Y.J., Kim J.H., Kim K., Kim H.J., Chie E.K., Shin K. H., et al. The feasibility of spinal stereotactic radiosurgery for spinal metastases with epidural cord compression. *Cancer Res Treat*. 2019;51(4):1324–35. DOI: 10.4143/crt.2018.653

REFERENCES

- 1 Кит О.И., Закондырин Д.Е., Гринь А.А., Росторгуев Э.Е., Юндин С.В. Experience in the treatment of spinal tumors complicated by compression of the spinal cord and its roots. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;1:5–11 (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2022-25-1-5-11
- 2 Кит О.И., Вошедский В.И., Сакун П.Г., Гусарева М.А., Власов С.Г., Мусейко К.Н., et al. Novalis Tx radiosurgical platform experience in National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(4):32–7 (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-4-4
- 3 Bilsky M.H., Laufer I., Fournier D.R., Groff M., Schmidt M.H., Varga P.P., et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine*. 2010;13(3):324–8. DOI: 10.3171/2010.3.SPINE09459

- 4 Uei H., Tokuhashi Y., Maseda M., Nakahashi M., Sawada H., Nakayama E., et al. Comparison between minimally invasive spine stabilization with and without posterior decompression for the management of spinal metastases: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):87. DOI: 10.1186/s13018-018-0777-2
- 5 Fisher C.G., DiPaola C.P., Ryken T.C. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidencebased approach and expert consensus from the Spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:E1221-9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2
- 6 Pennington Z., Ahmed A.K., Westbrook E.M., Cottrill E., Lubelski D., Goodwin M.L., et al. SINS Score and Stability: evaluating the need for stabilization within the uncertain category. *World Neurosurg.* 2019;128:1034-47. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.067
- 7 Maseda M., Uei H., Nakahashi M., Sawada H., Tokuhashi Y. Neurological outcome of treatment for patients with impending paralysis due to epidural spinal cord compression by metastatic spinal tumor. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):291. DOI: 10.1186/s13018-019-1348-x
- 8 Laufer I., Rubin D.G., Lis E., Cox B.W., Stubblefield M.D., Yamada Y., et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013;18(6):744-51. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0293
- 9 Balagamwala E.H., Naik M., Reddy C.A., Angelov L., Suh J.H., Djemil T., et al. Pain flare after stereotactic radiosurgery for spine metastases. *J Radiosurg SBRT.* 2018;5(2):99-105. PMID: 29657890
- 10 Guo L., Xu Q., Ke L., Wu Z., Zeng Z., Chen L., et al. The impact of radiosensitivity on clinical outcomes of spinal metastases treated with stereotactic body radiotherapy *Cancer Medicine.* 2023;12:13279-89. DOI: 10.1002/cam4.6019
- 11 Correia D., Moullet B., Cullmann J., Heiss R., Ermiş E., Aebbersold D.M., et al. Response assessment after stereotactic body radiation therapy for spine and non-spine bone metastases: results from a single institutional study. *Radiat Oncol.* 2022;17(1):37. DOI: 10.1186/s13014-022-02004-7
- 12 Kelley K.D., Racareanu R., Sison C.P., Gogineni E., Rana Z., Gandhi S.V., et al. Outcomes in the radiosurgical management of metastatic spine disease. *Adv Radiat Oncol.* 2019;4(2):283-93. DOI: 10.1016/j.adro.2018.10.007
- 13 Kim Y.J., Kim J.H., Kim K., Kim H.J., Chie E.K., Shin K. H., et al. The feasibility of spinal stereotactic radiosurgery for spinal metastases with epidural cord compression. *Cancer Res Treat.* 2019;51(4):1324-35. DOI: 10.4143/crt.2018.653

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-136-141>

Оптическая неинвазивная диагностика новообразований кожи с использованием рамановской спектроскопии

Каганов Олег Игоревич — д.м.н. профессор, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-4569-1031

Логинова Юлия Григорьевна — кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-5020-7374

Морятов Александр Александрович — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-7414-5710

Козлов Сергей Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-8800-1670

Орлов Андрей Евгеньевич — д.м.н., профессор, кафедра общественного здоровья и здравоохранения ИПО, orcid.org/0000-0003-4816-5333

Братченко Иван Алексеевич — д.ф.-м.н., кафедра лазерных и биотехнических систем, orcid.org/0000-0003-3629-7064

Джураев Бахтовар Баходурович — студент 6-го курса, Институт клинической медицины, orcid.org/0009-0001-1887-6700

О. И. Каганов^{1,2}, Ю.Г. Логинова^{1,*}, А.А. Морятов¹, С.В. Козлов¹, А.Е. Орлов^{1,2}, И.А. Братченко³, Б.Б. Джураев¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара

² Самарский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Самара

³ Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Россия, Самара

* **Контакты:** Логинова Юлия Григорьевна, e-mail: julenska.rus@yandex.ru

Аннотация

Введение. В последние десятилетия мы наблюдаем значительный рост заболеваемости раком кожи. Целью нашей работы является совершенствование специализированной техники и улучшение качества диагностики новообразований кожи. **Материалы и методы.** Основным методом исследования, который мы использовали в работе, был способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи, основанный на оптических методах исследования, в том числе метод спектроскопии комбинационного рассеяния, рамановской спектроскопии. Около 10 лет кафедрой онкологии на базе Самарского областного клинического онкологического диспансера (СОКОД) проводилось исследование, в которое вошли более полутысячи наблюдений. Для исследования были взяты образцы различных новообразований кожи, полученные при хирургическом лечении пациентов. При проведении экспериментальных испытаний получали определенный спектр, характеризующий различные доброкачественные и злокачественные образования кожи человека, в том числе меланому. **Результаты.** Результатом серии экспериментальных испытаний стало создание экспериментальной установки, абсолютно безопасной в применении. **Обсуждение.** Необходимо отметить, что важным является факт использования сопоставления индивидуальных характеристик спектра КР, которые получены при исследовании новообразования и здоровой кожи, для каждого пациента, что позволяет индивидуализировать метод. Высокий показатель точности 92 % (с чувствительностью 89 %, специфичностью 93 %) очень важен для организации массового обследования, поскольку практически исключено возникновение ложных отрицательных результатов. **Заключение.** Принципиальная схема предложенного прибора не нуждается в использовании расходных материалов и различных реактивов, что снижает временные затраты и техническую трудоемкость при использовании способа. Метод рамановской спектроскопии новообразований кожи имеет возможность стать повсеместным и использоваться в лечебно-профилактических учреждениях любого профиля.

Ключевые слова: новообразования кожи, меланома, ранняя диагностика, оптические методы анализа, рамановская спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Каганов О.И., Логинова Ю.Г., Морятов А.А., Козлов С.В., Орлов А.Е., Братченко И.А., Джураев Б.Б. Оптическая неинвазивная диагностика новообразований кожи с использованием рамановской спектроскопии. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):136–141. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-136-141>

Поступила в редакцию: 09.11.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 13.05.2024

Принята к публикации: 16.05.2024

Raman Spectroscopy in Optical Non-Invasive Diagnostics of Skin Neoplasms

Oleg I. Kaganov^{1,2}, Iuliia G. Loginova^{1,*}, Alexander A. Moryatov¹, Sergey V. Kozlov¹, Andrey E. Orlov^{1,2}, Ivan A. Bratchenko³, Bakhtovar B. Dzhuraev¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russian Federation

³Samara National Research University, Samara, Russian Federation

* Correspondence to: Iuliia G. Loginova, e-mail: julenka.rus@yandex.ru

Abstract

Introduction. Recent decades indicate a significant increase in the incidence of skin cancer. **Aim.** To upgrade the specialized device and to improve the quality of skin neoplasm diagnostics. **Materials and methods.** The study mainly involved the method of non-invasive differential diagnostics of skin neoplasms. The method relies upon optical research methods, including Raman spectroscopy, a spectroscopic technique. A 10-year study, conducted by the Department of Oncology, the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary (SOKOD), included more than 500 observations. The study used samples of various skin neoplasms obtained during surgical treatment of patients. Experimental tests provided a certain spectrum of various benign and malignant human skin neoplasms, including melanoma. **Results.** A series of experimental tests resulted in an experimental setup that is absolutely safe to use. **Discussion.** The study involved comparison of individual characteristics of the Raman spectra, obtained in the examination of neoplasm and healthy skin for each patient, thereby individualizing the method. The study revealed a high accuracy rate of 92% (with sensitivity of 89%, specificity of 93%), thus minimizing risks of false negative results, which is essential for mass examination. **Conclusion.** Since the proposed device setup does not require consumable products and different reagents, the method is marked with lower time costs and maintenance burden. Raman spectroscopy obtains a significant potential, thus, can be widely used for skin neoplasms in various medical and preventive institutions.

Keywords: skin neoplasms, melanoma, early diagnosis, optical methods of analysis, Raman spectroscopy, spectroscopic technique

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Kaganov O.I., Loginova I.G., Moryatov A.A., Kozlov S.V., Orlov A.E., Bratchenko I.A., Dzhuraev B.B. Raman spectroscopy in optical non-invasive diagnostics of skin neoplasms. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(2):136–141. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-136-141>

Received: 09.11.2023

Revised: 13.05.2024

Accepted: 16.05.2024

Oleg I. Kaganov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, orcid.org/0000-0002-4569-1031

Iuliia G. Loginova — Department of Oncology, orcid.org/0000-0001-5020-7374

Alexander A. Moryatov — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology, orcid.org/0000-0001-0001-7414-5710

Sergey V. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, orcid.org/0000-0001-8800-1670

Andrey E. Orlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Public Health and Health Organization for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-4816-5333

Ivan A. Bratchenko — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Department of Laser and Biotechnical Systems, orcid.org/0000-0003-3629-7064

Bakhtovar B. Dzhuraev — 6th year student, Institute of Clinical Medicine, orcid.org/0009-0001-1887-6700

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) стремительно увеличивается во всем мире, что является результатом роста численности и старения населения, также имеет значение увеличение факторов риска и социально-экономическое развитие.

По данным GLOBOCAN, за 2020 год было зарегистрировано более 19 миллионов новых случаев и около 10 миллионов смертельных случаев от злокачественных новообразований [1]. Рак является одной из главных причин заболеваемости и смертности в каждом регионе мира независимо от уровня развития. Таким образом, усиление профилактических мер, повышение уровня диагностики и лечения различных новообразований имеют решающее значение для глобальной борьбы со смертностью вне зависимости от экономического развития региона. По данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой (2022), в России в 2021 году впервые было зарегистрировано 580 415 случаев заболеваемости ЗНО, что на 4,4 % больше, чем в 2020 году. Рост заболеваемости и смертности от ЗНО отчасти связан с усовершенствованием диагностики и развитием специальной техники. В Российской Федерации злокачественные новообразования кожи по частоте встречаемости занимают у женщин второе место — 13,4 % (с меланомой — 15,6 %) после рака молочной железы (22,1 %), у мужчин — третье место — 9,8 % (с меланомой — 11,5 %) после опухолей легких (16,4 %) и предстательной железы (15,1 %).

По данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой (2022), заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи в период с 2011 по 2021 год увеличилась с 52,01 до 54,75 случая на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составил более 2 %. Меланома является опаснейшим заболеванием данной группы. Несмотря на то что в структуре новообразований кожи ее доля составляет всего 17,6 %, темп прироста заболеваемости составляет 2,69 % и считается одним из наиболее высоких среди всех ЗНО, к тому же она служит причиной 70 % смертности у больных злокачественными новообразованиями кожи [2, 3].

Доля больных меланомой, состоявших на учете в онкологических учреждениях России 5 лет и более с мо-

мента становления диагноза злокачественного новообразования, от числа состоявших на учете на конец отчетного года 5 лет назад в 2011–2021 гг., выросла с 68,8 до 72,6 %. При этом выявляемость на 1–2 стадиях выросла на 8,2 % за последние 10 лет [4].

ВВ Самарской области заболеваемость ЗНО за 2021 год составляет 14 486 (абсолютное число); «грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 460,9 случая: мужского населения 465,5; женского населения 457,03 на 100 тыс. населения соответственно. На 1-м месте в структуре заболеваемости находятся новообразования кожи (13,5 %), включая меланому кожи, с показателем заболеваемости 8,97, что составляет 1,64 % всей выявляемой онкопатологии. При этом смертность составила 95,21 на 100 тыс. населения, из них от меланомы 1,53 на 100 тыс. [2].

На диаграммах (рис. 1) представлены заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований кожи в Самарской области в период с 2011 по 2021 г. Можно заметить разницу в соотношении смертности и заболеваемости раком кожи, где наблюдается большой разрыв, и меланомой, где разрыв не так велик. Основной возраст данных пациентов был старше 50 лет. Доля выявляемости меланомы на 1–2-й стадиях выросла с 67,8 до 86,1 %. Удельный вес запущенных случаев (3–4 ст.) уменьшился с 31,2 % в 2011 году до 13,2 % в 2021 году. 1-годовая летальность за эти 10 лет снизилась 13,2 до 8,4 %.

Наше исследование мотивировано дальнейшим ростом заболеваемости новообразованиями кожи, особенно меланомой, и направлено на совершенствование ранней неинвазивной диагностики с применением оптических методов анализа биологической ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Меланома кожи — особенная опухоль, важнейшим условием ее успешного лечения является своевременная, ранняя диагностика, которая существенно осложняется отсутствием патогномичных признаков заболевания на начальных этапах развития. Классические клинические признаки злокачественных меланом достаточно хорошо описаны в литературе и знакомы всем врачам. Однако все эти признаки довольно субъективны, и очень часто злокачественные новообразования могут маскироваться под доброкачественные заболе-

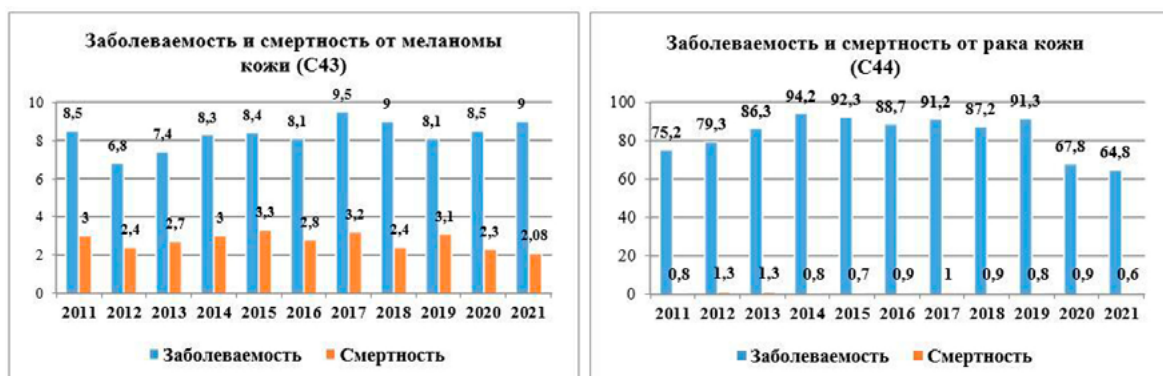


Рисунок 1. Заболеваемость и смертность в Самарской области от ЗНО кожи на 100 тыс. населения
Figure 1. Morbidity and mortality in Samara region from skin cancer per 100 thousand population

вания кожи. В настоящее время самым популярным способом визуальной дифференциальной клинической диагностики является правило ABCDE [5]. Однако использование правила ABCDE связано с субъективным анализом визуальных признаков врачом-диагностом и не имеет достаточной специфичности. Эффективность визуальной диагностики, в том числе с использованием правила ABCDE, напрямую зависит от опыта врачей и достаточной практики таких наблюдений.

Существуют методы уточняющей диагностики для преодоления упомянутых недостатков, что подразумевает использование специальных приборов и инструментов для обследования. Наиболее распространенным является метод дерматоскопии, который позволяет достигнуть диагностической точности 92,2 %, чувствительности — 97,9 % и специфичности — 90,3 % [6]. Опытные специалисты, работающие в специализированном медицинском отделении, рутинно применяющие методику дерматоскопии, способны диагностировать злокачественные новообразования кожи с большей специфичностью и чувствительностью, нежели опираясь на данные клинической картины [3].

Также существуют другие методы, которые изучались нами ранее, в том числе и на базе СОКОД. Это флуоресцентная диагностика, когда были получены высокие показатели чувствительности и специфичности [6], ультразвуковое исследование, радиофосфорная индикация опухоли, радиотермометрия и другие. Основным же методом постановки диагноза злокачественного новообразования кожи является морфологический. Однако данные методы являются технически сложными, требующими множества дорогостоящих расходных материалов. Актуальным остается создание новых методов и подходов в визуальной диагностике новообразований с применением стандартизованных методов оценки, основанных на объективных критериях, с привлечением технологий автоматического, машинного анализа для минимизации участия врачебного персонала и ускорения обследования пациента.

За основу разработки нового диагностического подхода и метода диагностики взяты оптические способы анализа. В последние годы много внимания уделяют спектроскопии комбинационного рассеяния (рамановская спектроскопия), которая обладает высокими разрешающими способностями анализа в биологических исследованиях. В процессе разработки метода была показана возможность ее использования как *in vivo*, так и *in vitro* [7] с воспроизводимыми результатами. Спектроскопия КР способна провести детальное исследование химических и структурных особенностей биологического объекта, такого как любая поверхностная ткань, а использование в качестве источника света лазерного излучения в видимом красном диапазоне позволяет проводить исследования в том числе кожи человека. Учитывая длину волны источника света и интенсивность излучения, исследование безопасно и не сопровождается каким-либо повреждением ткани. Более того, вся эта информация может быть извлечена совершенно неинвазивным способом, поскольку спектры КР можно снимать прямо с поверхности кожи.

Предложенные методы практически реализованы на кафедре онкологии СамГМУ и клинической базе ГБУЗ СОКОД, в проведенное исследование было включено более 600 человек [8–10]. В качестве объектов исследований были использованы образцы различных новообразований кожи человека, полученные после лечения в отделениях диспансера. При проведении экспериментальных испытаний получали определенный спектр, характеризующий различные доброкачественные и злокачественные образования кожи человека, в том числе меланому.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результатом серии экспериментальных испытаний стало создание экспериментальной установки, абсолютно безопасной в применении (рис. 2). С помощью рабочей части (оптический модуль) прибора проводят исследование изучаемого участка путем сканирования его лазерным лучом, располагая оптический модуль над исследуемым участком на расстоянии 3–4 мм. Проводят серию регистраций спектров области новообразования и здоровой кожи. Далее на компьютере анализируется полученный сигнал с применением оригинального ПО, результатом является графическое изображение характерного спектра флуоресценции и заключение о природе исследуемого новообразования, которое позволяет принять правильное решение о дальнейшей диагностической и лечебной тактике.

Суть предлагаемого метода состоит в анализе специфических концентраций отдельных биологических молекул (белки, липиды) и изменении их структурных соотношений, что влияет на спектр и интенсивность отраженного сигнала комбинационного рассеяния в определенных областях спектра флуоресценции. С учетом того что каждая биологическая молекула обладает уникальными химическими и пространственными характеристиками,

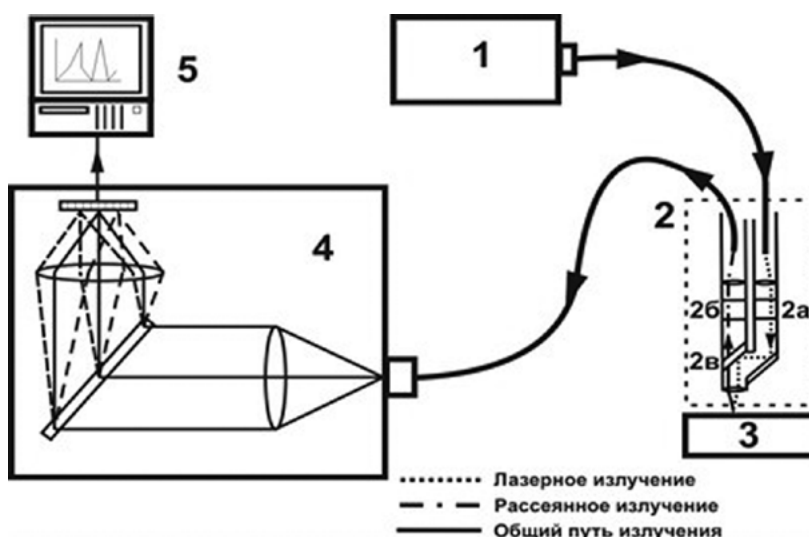


Рисунок 2. Макет прибора для лазерной спектроскопии: 1 — лазер; 2 — оптический модуль, включающий узкополосный фильтр 2а, широкополосный фильтр 2б, дихроичное зеркало 2в; 3 — исследуемый образец; 4 — спектрограф с цифровой камерой; 5 — компьютер

Figure 2. Layout of the device for laser spectroscopy: 1 — laser; 2 — optical module, including narrowband filter 2a, broadband filter 2b, dichroic mirror 2v; 3 — test sample; 4 — spectrograph with a digital camera; 5 — computer

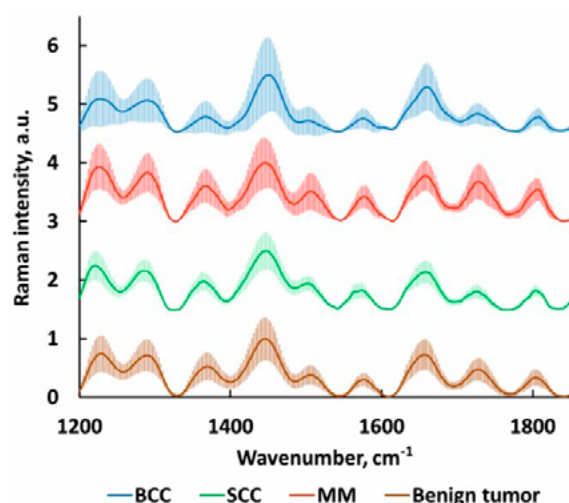


Рисунок 3. Стандартизированные кривые спектроскопии комбинационного рассеяния при анализе различных типов новообразований кожи
Figure 3. Standardized Raman spectroscopy curves in the analysis of various types of skin neoplasms

она отличается и по своим частотным характеристикам. Установка позволяет анализировать характерные изменения в зоне сканирования, сравнивать участки здоровой биологической ткани и новообразования. Для ткани злокачественного новообразования характерен свой набор максимумов флуоресценции КР, которые обладают определенными частотными сдвигами, формирующими соответствующую сигнатуру [11]. Получаемый спектр КР новообразований кожи определяется наличием большого числа фосфодиэфирных О-Р-О колебаний ДНК (788 cm^{-1}), колебаний пролина и основной полосы С-С колебаний белков (850 и 950 cm^{-1}), молекулярных колебаний коллагена (1268 и 1312 cm^{-1}) и фенилаланина (1003 cm^{-1}). Что очень важно, для меланомы кожи характерны специфические повышения сигнала в диапазоне 1650 и 1450 cm^{-1} , отвечающие колебаниям метиленовой группы CH_2 [12]. Комплексные спектральные данные подвергаются специальной обработке, что позволяет убрать шум и учесть вклад отдельных компонентов (пигменты, коллаген, керамиды, кератин, триолеин и т.д.) и построить максимально точный классификатор на основе нейросети (рис. 3).

Определяющим эффективностью предложенного способа диагностики является анализ индивидуальных характеристик спектра КР, полученных при исследовании участков нормальной кожи и патологических изменений у каждого пациента, с учетом индивидуальных параметров пигментации и т.д. Таким образом, достигнуты высокие показатели точности 92% (89% чувствительность, $93,5\%$ специфичность), особенно важные для организации массового обследования образований кожи при профилактических осмотрах, учитывая практически полное отсутствие ложных отрицательных ответов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный метод оптической биопсии с оценкой спектров комбинационного рассеяния света в тканях кожи разработан для неинвазивного анализа биологи-

ческих свойств опухоли и определения природы новообразования.

Предлагаемый метод демонстрирует лучшие или сопоставимые результаты по сравнению с результатами, полученными обученным медицинским персоналом. Предлагаемые системы могут использоваться в клинических условиях для оценки тканей кожи, а результаты такого анализа могут быть добавлены к оценке морфологии новообразования, выполняемой во время дерматоскопического анализа или других анализов изображений опухоли.

Предложенный CNN-анализ спектральных данных Рамановского рассеяния даже превосходит подходы, основанные на CNN-анализе оптических изображений опухолей кожи. Проводилось сравнение предлагаемого метода с различными отечественными и зарубежными исследованиями. В исследовании Haenssle и соавт. [13] алгоритм CNN классифицировал 60 случаев доброкачественных новообразований по сравнению с 40 случаями злокачественных и предзлокачественных новообразований. Кроме того, исследование Haenssle и соавт. представляет результаты классификации опухолей кожи, полученные от 96 обученных дерматологов с разным опытом (новички, опытные, эксперты). Также сравнивались сводные данные ROC-результатов диагностики 12 экспертов-дерматологов, представленные в Кокрановском обзоре [14], и диагностические показатели эффективности 21 сертифицированного дерматолога, представленные в исследовании A. Esteva и соавт. [15]. По сравнению с традиционными, клиническими методами исследования, включая биопсию опухоли, спектроскопическая технология, основанная на исследовании химических и структурных особенностей изучаемой ткани, дает возможность значительно сократить время постановки диагноза. На данный момент, чтобы исключить возможное злокачественное новообразование исследуемой ткани, пациент должен обратиться в специализированный онкологический диспансер, если у врача общей практики есть какие-либо сомнения. Эта процедура занимает недели. Доступность портативной оптической биопсийной установки для врачей общей практики поможет немедленно определить тип ткани, и это поможет сократить клинический путь пациентов [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня мы наблюдаем высокий уровень заболеваемости меланомой кожи; учитывая динамику за последние десятилетия, ожидаемый показатель заболеваемости будет только увеличиваться.

Таким образом, совершенствование ранней диагностики новообразований кожи остается актуальным. Мы обладаем достаточным опытом в реализации предложенной диагностики. В результате было доказано, что возможно создание компактного мобильного устройства для проведения спектроскопии комбинационного рассеяния, с элементами нейросетевого анализа полученного сигнала. Полученные нами результаты говорят о возможности достижения высокой точности аппаратного, машинного анализа, сравнимого и даже

превосходящего по точности обследование, проводимое врачом-специалистом [17]. Важной особенностью способа является безопасный и неинвазивный метод анализа, применяемый независимо от локализации и стадии заболевания. Учитывая техническую простоту реализации метода в клинических условиях, высокую скорость анализа и пропускную способность, отсутствие потребности в реактивах и расходных материалах, метод может быть рекомендован в том числе для массовых исследований в ЛПУ любого профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
- Патрушев А.В., Баранов И.А., Полозов Ю.Р., Сухарев А.В., Шедрин В.И. Диагностическая эффективность дерматоскопии при исследовании меланоцитарных образований. В кн.: Самцова А.В., Хайрутдинова В.Р., Патрушева А.В. (ред.) Актуальные вопросы дерматовенерологической помощи в Вооруженных силах Российской Федерации. СПб.; 2022. С. 40–4.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.; 2022.
- Алиев М.Д., Буланов А.А., Бутенко А.В., Гафтон Г.И., Гильмутдинова И.Р., Демидов Л.В., и др. (ред.) Меланома кожи и слизистых оболочек: Клинические рекомендации. М.; 2020. 144 с.
- Козлов С.В., Захаров В.П., Морятов А.А., Братченко И.А., Артемьев Д.Н. Возможности спектроскопии комбинационного рассеяния для дифференциальной диагностики новообразований кожи. *Известия Самарского научного центра РАН.* 2015;17(2–3):542–7.
- Lucassen G.W., Caspers P.J., Puppels G.J., Darwin M.E., Lademann J. Infrared and Raman spectroscopy of human skin in vivo. In: Tuchin V.V. (editor) *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics.* Spie press, 2007. Vol. 2. P. 124–53.
- Pence I., Mahadevan-Jansen A. Clinical instrumentation and applications of Raman spectroscopy. *Chem Soc Rev.* 2016;45:1958–79. DOI: 10.1039/C5CS00581G
- Bratchenko I.A., Khristoforova Y.A., Bratchenko L.A., Moryatov A.A., Kozlov S.V., Borisova E.G., et al. Optical biopsy of amelanotic melanoma with Raman and autofluorescence spectra stimulated by 785 nm laser excitation. *J Biomed Photonics Eng.* 2021;7(2):020308. DOI: 10.18287/JBPE21.07.020308
- Ali S.M. In vivo confocal Raman spectroscopic imaging of the human skin extracellular matrix degradation due to accumulated intrinsic and extrinsic aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2021;37:140–52. DOI: 10.1111/phpp.12623
- Козлов С.В., Захаров В.П., Морятов А.А., Братченко И.А., Артемьев Д.Н. Способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи: патент Российская Федерация 2551978 C1 от 25.10.2013.
- Gniadecka M., Philipsen P.A., Sigurdsson S., Wessel S., Nielsen O.F., Christensen D.H., et al. Melanoma diagnosis by Raman spectroscopy and neural networks: structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):443–9. DOI: 10.1046/j.0022-202X.2004.22208.x
- Haenssle H.A., Fink C., Toberer F., Winkler J., Stolz W., Deinlein T., et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol.* 2020;31(1):137–43. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.013
- Dinnes J., Deeks J.J., Grainge M.J., Chuchu N., Ferrante di Ruffano L., Martin R.N., et al. Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD013194. DOI: 10.1002/14651858.CD013194
- Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., Ko J., Swetter S.M., Blau H.M., et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542(7639):115–18. DOI: 10.1038/nature21056
- Bratchenko I.A., Moryatov A.A., Bratchenko I.A. Raman-based optical biopsy shortens the clinical pathway of the patient: example of pigmented skin neoplasms diagnosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39(2):169–71. DOI: 10.1111/phpp.12862
- Bratchenko I.A., Bratchenko L.A., Khristoforova Y.A., Moryatov A.A., Kozlov S.V., Zakharov V.P. Classification of skin cancer using convolutional neural networks analysis of Raman spectra. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;219:106755. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.106755
- pigmented skin neoplasms diagnosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39(2):169–71. DOI: 10.1111/phpp.12862
- Bratchenko I.A., Bratchenko L.A., Khristoforova Y.A., Moryatov A.A., Kozlov S.V., Zakharov V.P. Classification of skin cancer using convolutional neural networks analysis of Raman spectra. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;219:106755. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.106755

REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (editors) *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality).* P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2022 (In Russ.).
- Patrushev A.V., Baranov I.A., Polozov Yu.R., Sukharev A.V., Shchedrin V.I. Diagnostic performance of dermatoscopy through studies of melanocytic formations. In: Samtsov A.V., Khayrutdinov V.R., Patrushev A.V. (ed.) *Current issues of dermatologic care in the Armed Forces of the Russian Federation.* Saint Petersburg; 2022. P. 40–4 (In Russ.).
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) *State of cancer care for population in Russia in 2021.* Moscow; 2022 (In Russ.).
- Aliev M.D., Bulanov A.A., Butenko A.V., Gafton G.I., Gilmudinova I.R., Demidov L.V., et al. (editors) *Melanoma of the skin and mucous membrane: clinical guideline.* Moscow; 2020. 144 p.
- Kozlov S., Zakharov V., Moryatov A., Bratchenko I., Artemyev D. Possibility backscattering spectrometry for diagnostics of skin neoplasms. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015;17(2–3):542–7 (In Russ.).
- Lucassen G.W., Caspers P.J., Puppels G.J., Darwin M.E., Lademann J. Infrared and Raman spectroscopy of human skin in vivo. In: Tuchin V.V. (editor) *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics.* Spie press, 2007. Vol. 2. P. 124–53.
- Pence I., Mahadevan-Jansen A. Clinical instrumentation and applications of Raman spectroscopy. *Chem Soc Rev.* 2016;45:1958–79. DOI: 10.1039/C5CS00581G
- Bratchenko I.A., Khristoforova Y.A., Bratchenko L.A., Moryatov A.A., Kozlov S.V., Borisova E.G., et al. Optical biopsy of amelanotic melanoma with Raman and autofluorescence spectra stimulated by 785 nm laser excitation. *J Biomed Photonics Eng.* 2021;7(2):020308. DOI: 10.18287/JBPE21.07.020308
- Ali S.M. In vivo confocal Raman spectroscopic imaging of the human skin extracellular matrix degradation due to accumulated intrinsic and extrinsic aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2021;37:140–52. DOI: 10.1111/phpp.12623
- Kozlov S.V., Zakharov V.P., Moryatov A.A., Bratchenko I.A., Artemyev D.N. Non-invasive differential diagnostic technique for skin growths: Russian Federation patent 2551978 C1. 2013 Oct 25.
- Gniadecka M., Philipsen P.A., Sigurdsson S., Wessel S., Nielsen O.F., Christensen D.H., et al. Melanoma diagnosis by Raman spectroscopy and neural networks: structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):443–9. DOI: 10.1046/j.0022-202X.2004.22208.x
- Haenssle H.A., Fink C., Toberer F., Winkler J., Stolz W., Deinlein T., et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol.* 2020;31(1):137–43. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.013
- Dinnes J., Deeks J.J., Grainge M.J., Chuchu N., Ferrante di Ruffano L., Martin R.N., et al. Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD013194. DOI: 10.1002/14651858.CD013194
- Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., Ko J., Swetter S.M., Blau H.M., et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542(7639):115–18. DOI: 10.1038/nature21056
- Bratchenko I.A., Moryatov A.A., Bratchenko I.A. Raman-based optical biopsy shortens the clinical pathway of the patient: example of pigmented skin neoplasms diagnosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39(2):169–71. DOI: 10.1111/phpp.12862
- Bratchenko I.A., Bratchenko L.A., Khristoforova Y.A., Moryatov A.A., Kozlov S.V., Zakharov V.P. Classification of skin cancer using convolutional neural networks analysis of Raman spectra. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;219:106755. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.106755

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-142-152>

Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром при COVID-19: диагностика, профилактика, лечение

Хасанов Анвар Гиниятович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0001-5870-8894

Фаязов Радик Радифович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0002-4295-5206

Викторов Виталий Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра факультетской педиатрии и неонатологии, orcid.org/0000-0001-5260-2319

Гараев Руслан Ралифович — доцент, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0009-0008-8443-8718

Шайбаков Данис Габдинурович — к.м.н., доцент, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0009-0000-4312-1134

Бадретдинов Азамат Фуатович — к.м.н., доцент, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0003-2738-393X

Гильмутдинов Айдар Рашитович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0003-0872-6124

Бакиров Салават Хамидуллович — к.м.н., доцент, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0009-0008-7724-3242

А.Г. Хасанов, Р.Р. Фаязов*, В.В. Викторов, Р.Р. Гараев, Д.Г. Шайбаков, А.Ф. Бадретдинов, А.Р. Гильмутдинов, С.Х. Бакиров

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Фаязов Радик Радифович, e-mail: fayazovradik@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Введение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 оказала негативное влияние на хирургическую службу. Клинические рекомендации лечения хирургических пациентов адаптировались к новым условиям эпидемиологического неблагополучия с переориентацией на ургентную мини-инвазивную хирургическую помощь. Поэтому общепринятые позиции из лечебно-диагностического алгоритма не могли применяться из-за массового поступления пациентов в крайне тяжелом состоянии. К таким позициям относится проблема лечения и профилактики интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. **Цель исследования:** провести анализ результатов лечения пациентов с инфекцией COVID-19 в ковидных госпиталях, осложненной абдоминальной хирургической патологией и ассоциированной с абдоминальным хирургическим заболеванием, с позиции диагностики, лечения и профилактики патологических состояний, приводящих к повышению внутрибрюшного давления. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов лечения 1900 пациентов с COVID-19 в ковид-госпиталях с разными хирургическими возможностями, где им были проведены диагностические и лечебно-профилактические мероприятия в отношении профилактики абдоминального компартмент-синдрома, т.е. использовался лечебно-диагностический алгоритм управления интраабдоминальной гипертензией и абдоминальным компартмент-синдромом. **Результаты и обсуждение.** В клинической группе у 67 (3,5 %) пациентов развилось абдоминальное хирургическое осложнение или ковид-инфекция ассоциировалась с острым абдоминальным хирургическим заболеванием. При наличии показаний к экстренной операции хирургическая тактика заключалась в использовании мини-инвазивных технологий и регионарной анестезии, при развитии компартмент-синдрома выполнялась экстренная декомпрессионная лапаротомия. **Заключение.** Использование лечебно-диагностического алгоритма управления интраабдоминальной гипертензией и абдоминальным компартмент-синдромом в клинической группе пациентов с COVID-19 позволило у 3,5 % пациентов провести профилактику компартмент-синдрома, а при ее развитии выполнить раннюю декомпрессионную лапаротомию у 1,5 % пациентов. Летальность от абдоминальных осложнений COVID-19 в клинической группе составила 1,3 %.

Ключевые слова: COVID-19, интраабдоминальная гипертензия, абдоминальный компартмент-синдром, внутрибрюшное давление, дыхательная недостаточность, лечебно-диагностический алгоритм, сатурация кислорода, мини-инвазивная операция, декомпрессионная лапаротомия

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р., Викторов В.В., Гараев Р.Р., Шайбаков Д.Г., Бадретдинов А.Ф., Гильмутдинов А.Р., Бакиров С.Х. Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром при COVID-19: диагностика, профилактика, лечение. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):142–152. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-142-152>

Поступила в редакцию: 12.04.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 20.05.2024

Принята к публикации: 22.05.2024

Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in COVID-19: Diagnosis, Prevention, Treatment

Anvar G. Hasanov, Radik R. Fayazov*, Vitalii V. Viktorov, Ruslan R. Garaev, Danis G. Shaybakov, Azamat F. Badretdinov, Aidar R. Gilmutdinov, Salavat K. Bakirov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Radik R. Fayazov, e-mail: fayazovradik@yandex.ru

Abstract

Introduction. New COVID-19 coronavirus infection negatively influenced the surgical service. Clinical recommendations for the treatment of surgical patients were adjusted to the new conditions of unfavorable epidemiologic conditions with reorientation to urgent minimally invasive surgical care. Therefore, the generally accepted diagnostic and treatment programs could not be applied due to the overwhelming admission of patients in extremely severe condition. Such programs embrace treatment and prevention of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. **Aim.** To analyze the treatment results of patients with COVID-19 infection in covid hospitals, complicated by abdominal surgical pathology and associated with abdominal surgical disease, in terms of diagnosis, treatment and prevention of pathological conditions leading to increased intra-abdominal pressure. **Materials and methods.** The study analyzed the treatment results of 1900 patients in covid hospitals with different surgical capabilities, where they were provided with diagnostic, therapeutic and preventive measures in order to prevent abdominal compartment syndrome, i.e. management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome was performed according to the diagnostic and treatment program. **Results and discussion.** 67 patients (3.5%) in the clinical group developed an abdominal surgical complication, or covid infection was associated with an acute abdominal surgical disease. In case of indications for emergency surgery, surgical tactics consisted in minimally invasive techniques and regional anesthesia; a development of compartment syndrome was managed with emergency decompressive laparotomy. **Conclusion.** The implementation of the diagnostic and treatment program of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome management in the clinical group of COVID-patients enabled compartment syndrome to be prevented in 3.5% of patients and early decompressive laparotomy to be performed in 1.5% of patients in case of its development. The mortality associated with abdominal complications of COVID-19 comprised 1.3% in the clinical group.

Keywords: COVID-19, intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, intra-abdominal pressure, respiratory failure, diagnostic and treatment program, oxygen saturation, minimally invasive surgery, decompressive laparotomy

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Hasanov A.G., Fayazov R.R., Viktorov V.V., Garaev R.R., Shaybakov D.G., Badretdinov A.F., Gilmutdinov A.R., Bakirov S.K. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in COVID-19: diagnosis, prevention, treatment. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):142–152. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-142-152>

Received: 12.04.2024

Revised: 20.05.2024

Accepted: 22.05.2024

Anvar G. Hasanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0001-5870-8894

Radik R. Fayazov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0002-4295-5206

Vitalii V. Viktorov — Dr. Sci. (Med.), Department of Faculty Pediatrics and Neonatology, orcid.org/0000-0001-5260-2319

Ruslan R. Garaev — Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0009-0008-8443-8718

Danis G. Shaybakov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0009-0000-4312-1134

Azamat F. Badretdinov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0003-2738-393X

Aidar R. Gilmutdinov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0003-0872-6124

Salavat K. Bakirov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0009-0008-7724-3242

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 распространилась по всему миру, превратившись в пандемию, и по данным ВОЗ унесла жизни более 7 млн жителей нашей планеты, а в России от нее умерло более 400 тыс. человек. Пандемия COVID-19 ослабила экономику всех стран мира, социальную структуру и оказала разрушительное влияние на систему здравоохранения, в том числе и на хирургическую службу [1]. Стандарты, протоколы и национальные клинические рекомендации лечения хирургических больных адаптировались к новым условиям эпидемиологического неблагополучия, где основной проблемой для врачей и медицинских работников оказалось массовое поступление больных в тяжелом критическом состоянии в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. Врачи хирургических специальностей переквалифицировались во врачей-эпидемиологов и инфекционистов, проводили лечение COVID-19 согласно утвержденным МЗ РФ рекомендациям «Временные методические рекомендации — профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Одновременно они занимались диагностированием, профилактикой и лечением осложнений COVID-19 и хирургических заболеваний, ассоциированных с инфекцией, оказывали экстренную хирургическую помощь в ковид-госпиталях разных уровней: с хирургическими возможностями и без них [3].

Пациенты, у которых развивалась тяжелая форма COVID-19 и которым требовалась госпитализация в ОРИТ для постоянного наблюдения и лечения, были более предрасположены к возникновению осложнений, таких как острая дыхательная недостаточность (ОДН), острая почечная недостаточность (ОПН), артериальные и венозные тромбозы, пневмомедиастинумы [4]. Также были частыми гастроинтестинальные осложнения, такие как антибиотик-ассоциированный псевдомембранозный панколит (ПМК), тромбозы мезентериальных сосудов (ТМС), деструктивные панкреатиты и холециститы, гепатиты, стрессовые язвы кишечника, асцит-перитониты [5, 6]. Абдоминальные осложнения, в свою очередь, приводили к повышению внутрибрюшного давления (ВБД), развитию тяжелой формы синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), абдоминального компартмент-синдрома (АКС) и реперфузионного синдрома (РПС) [7, 8].

В доковидный период СИАГ, АКС и РПС были хорошо изучены клиницистами, и ими были разработаны узловые моменты диагностики, лечения и профилактики. Проспективными и ретроспективными экспериментальными и клиническими исследованиями они показали, что повышение ВБД приводит к снижению сердечного выброса и затруднениям вентиляции легких у пациента; из-за повышенного внутригрудного давления уменьшается приток крови к почкам, печени и другим органам брюшной полости [9–11]. Когда СИАГ на ранних стадиях своевременно не диагностируется и не проводится лечебно-профилактическое мероприятия, это приводит к развитию АКС, синдрому полиорганной недостаточности (СПОН) и смерти [12].

В период пандемии COVID-19 в комплексном лечении пациентов с абдоминальными осложнениями диагностика и профилактика СИАГ и АКС в COVID-госпиталях целенаправленно не проводились, нет публикаций в отечественной литературе, не приводятся клинические наблюдения, хотя имеется ряд сообщений в зарубежной печати [13].

Целью данного клинического исследования явилось улучшение результатов лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, осложненной абдоминальной хирургической патологией, и ассоциированной с хирургическим заболеванием брюшной полости, с позиции диагностики, профилактики и лечения СИАГ и АКС, у которых целенаправленно был использован разработанный лечебно-диагностический (пошаговый) алгоритм управления СИАГ и АКС при COVID-19.

Таким образом, в данном клиническом исследовании авторами проводится анализ результатов лечения больных с COVID-19 в ковидных госпиталях с позиции профилактики и лечения патологических состояний, непосредственно приводящих к повышению ВБД, а также коррекции вызванных ими патологических изменений в органах и системах в виде СИАГ, АКС, РПС и СПОН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал составил 1900 пациентов с COVID-19, которым проводилось стационарное лечение в трех ковидных госпиталях Республики Башкортостан: ГБУЗ МЗ РБ ГКБ № 2 г. Стерлитамак, ковид-госпиталь без хирургических возможностей; ГБУЗ РКИБ МЗ РБ, КДИЦ г. Стерлитамак, ковид-госпиталь с миниинвазивными хирургическими возможностями; ГБУЗ МЗ РБ ГКБ № 8, ковид-госпиталь с хирургическими возможностями, с октября 2020 по март 2021 г. Из них выздоровели и выписаны 1847 пациентов (97,2%), умерло 53 (2,8%). Средний возраст пациентов составил 56 (22–90) лет, мужчины составили 940 (49,5%) пациентов, женщины — 960 (50,5%).

Основными сопутствующими заболеваниями были: гипертоническая болезнь — 59%, сахарный диабет — 46%, ишемическая болезнь сердца — 33%, хроническая почечная недостаточность — 20%, хронические заболевания легких (ХОБЛ) — 17% и другие. Всем пациентам интенсивное лечение проводилось в отделении ОРИТ ковидного госпиталя, из них у 70,0% больных состояние оценивалось как тяжелое, у 30,0% — как крайне тяжелое и 40,0% пациентов были старше 50-летнего возраста.

Внелегочные абдоминальные осложнения и хирургические заболевания наблюдали у 67 (3,5%) пациентов с COVID-19. Данные пациенты были распределены на 2 группы: абдоминальное хирургическое заболевание (АХЗ), развившееся на фоне COVID-19 (25 пациентов) и абдоминальное хирургическое осложнение (АХО) COVID-19 (42 пациента), и у всех пациентов диагностирован СИАГ различной степени тяжести.

Из лабораторных исследований проводили: ПЦР-тестирование, определение уровня иммуноглобулинов А, М, G, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение альфа-амилазы и липазы

крови, РН-крови, С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера, лактата крови анализатором Lactate Scout, определяли показатели коагулограммы, МНО. На патоморфологическое исследование направлялись образцы из органов и тканей после биопсии, оперативного вмешательства, в бактериологическую лабораторию — патологические выпоты полостей, определялась чувствительность к антибиотикам.

Для инструментальной диагностики АХО COVID-19 и АХЗ применяли такие методы, как обзорная рентгенография легких и органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов (УЗИ) брюшной полости, грудной клетки и забрюшинного пространства, эхо сердца, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) груди и живота, доплер-исследование сосудов, ректоскопия, фиброколоноскопия (ФКС), измерение ВБД, определение сатурации кислорода в динамике.

Пациентам с COVID-19 проводилась интенсивная патогенетическая комплексная консервативная терапия согласно утвержденным МЗ РФ рекомендациям «Временные методические рекомендации — профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версий 1–18. При назначении препаратов основывались на временных рекомендациях о назначении этиотропной противовирусной, патогенетической, противовоспалительной, антибактериальной, оксигенотерапии с увлажненным кислородом, антикоагулянтной, симптоматической терапии, использовали проп-позицию, постуральный дренаж, положение Тренделенбурга. Также проводилось лечение сопутствующих заболеваний и хирургических осложнений с привлечением специалистов: эндокринологов, кардиологов, гастроэнтерологов, нефрологов, хирургов и т.д.

Измерение давления в мочевом пузыре осуществляли следующим образом. В положении больного на спине в мочевой пузырь через катетер Фолея с раздутым баллоном вводили от 50 до 150 мл физиологического раствора. К катетеру присоединяли тонометр низких давлений «Тритон 2000». Измерение выполняется от 2 до 4 раз в сутки в зависимости от тяжести патологии и динамики роста ВБД. Помимо мониторингирования ВБД, оценивали показатели сердечно-сосудистой деятельности, выполняли ЭКГ, определяли параметры дыхания, показатели гомеостаза, свертывающей системы, рН крови, диуреза, сатурации, лактата крови, определяли АПД.

В клиническом исследовании использовали классификацию, принятую международным обществом хирургов по компартмент-синдрому, где выделяют 4 степени ИАГ. I степень: ВБД 12–15 мм рт. ст.; II степень: ВБД 16–20 мм рт. ст.; III степень: ВБД 21–25 мм рт. ст.; IV степень: ВБД > 25 мм рт. ст. Также использовалась классификация по этиопатогенезу: *Первичный СИАГ и АКС* — повышение ВБД связано с патологией, которая исходит из брюшной полости, забрюшинного пространства, т.е. из тазово-брюшной области; *Вторичный*

СИАГ и АКС — повышение ВБД не связано с патологией, которая не исходит из тазово-брюшной области (Огилви-подобное состояние); *Рецидивирующий СИАГ и АКС* — повышение ВБД развивается повторно после предыдущего хирургического или медикаментозного лечения первичного или вторичного СИАГ.

Диагноз СИАГ и АКС уточнялся при измерении ВБД. Важно также подчеркнуть, что при подозрении на СИАГ измерение проводилось через каждые 2–4 часа и диагноз считался правомочным при наличии ВБД выше 12 мм рт. ст. и ацидоза и при наличии одного из следующих патологических изменений: гипоксемии, повышения центрального венозного давления (ЦВД) или давления заклинивания легочной артерии, гипотонии и/или снижения сердечного выброса, олигурии, улучшения состояния после декомпрессии. Одновременно проводилось определение сатурации крови кислородом пульсоксиметром, частоты дыхания, определение лактата крови, что является маркером ацидоза и мультиорганной дисфункции. Проводилось измерение АД и пульса и подсчет абдоминально-перфузионного давления (АПД) (среднее артериальное давление (САД) — ВБД. САД в норме = от 70 до 110 мм рт.ст., если ниже 60 мм рт. ст. — то у пациента развился АКС) (САД = сист. АД — диаст. АД/3 + сист. АД) АПД = САД — ВБД ≥ 70 мм рт. ст.).

Разработанный лечебно-диагностический (пошаговый) алгоритм управления СИАГ и АКС при COVID-19 был использован в клинической практике в ковид-госпиталях (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внелегочные АХО COVID-19 наблюдались у 42 (2,2%) пациентов (табл. 2), и у данной группы больных отмечался крайний вариант развития СИАГ 3 ст., при отсутствии комплексного профилактического лечения — с возможностью постепенного прогрессирования в АКС.

Тяжелым и наиболее часто встречающимся гастроинтестинальным осложнением COVID-19 явился антибиотик-ассоциированный ПМК, который был диагностирован у 24 пациентов. Диагноз подтверждался на основании жалоб, анамнеза и клинической картины (прием антибиотиков, боли и вздутие живота, тяжелая диарея), а также по данным УЗИ в динамике (рис. 1), КТ в динамике (рис. 2) и колоноскопии (рис. 3), где определялись на слизистой ишемия, участки некроза, отек, фибриновые пленочные налеты [14].

У всех пациентов с ПМК развилась тяжелая форма динамической кишечной непроходимости с токсической дилатацией толстой кишки, из них у 4 пациентов было сочетание с циррозом печени, асцитом. У них же отмечено резкое повышение ВБД, развитие СИАГ 3-й степени, и применялись профилактические и лечебные мероприятия по профилактике АКС. Высокоэффективным в стимуляции динамической кишечной непроходимости наряду с общепринятыми традиционными методами и препаратами являлось внутривенное введение 10 мг на 400 мл 0,9% р-ра NaCl препарата «Динатон» № 5, обладающего серотонинергическим свойством.

Измеряем внутрибрюшное давление и сатурацию каждые 4–6 часов (титруем терапию для поддержания ВБД на уровне 15 мм рт. ст., сатурацию кислородом на уровне 90 % и лактат крови 3,0 ммоль/л); (вмешательства следует применять пошагово, до снижения ВБД и повышения сатурации; если нет положительной динамики, следует перейти к следующему шагу алгоритма)				
Определение давления в брюшной полости, сатурации и лактата крови	Эвакуация внутрипросветного содержимого (хирургам)	Эвакуация внутрибрюшного пространства, занимающего очаги поражения (хирургам)	Улучшение податливости брюшной стенки (хирургам)	Оптимизация управления текучей средой, системной регионарной перфузией, управление кислотно-щелочным балансом (реаниматологам)
СИАГ 1 ст. ВБД 12–15 мм рт. ст. Сатурация 90–95 % Лактат 3,0 ммоль/л ОДН 1 ст. АПД более 80 мм рт. ст.	Проводится установка назогастрального и трансректального зонда, катетеризация мочевого пузыря. Назначаются желудочно-кишечные прокинетики средства.	Проводится ультразвуковое исследование брюшной полости для выявления поражений.	Проводится адекватная седативная и обезболивающая терапия (стягивающие повязки, брошные струны снимаются).	Проводится целенаправленная жидкостная реанимация, адекватная вентиляция легких, оксигенация альвеол, используется оптимальное трансмуральное давление в дыхательных путях путем мини-инвазивной ИВЛ. Проводится ограничение чрезмерной реанимации жидкостью, с достижением к нулевому и отрицательному балансу жидкости, к 3–м суткам.
СИАГ 2 ст. ВБД 16–20 мм рт. ст. Сатурация 85–90 % Лактат 4,0 ммоль/л ОДН 2 ст. АПД более 70 мм рт. ст.	Отменяется до минимума энтеральное питание, нутритивная поддержка. Проводится введение антихолестерозных средств (прозерин, калимин и т. д.). Проводятся очистительные и лечебные клизмы, микроклизмы.	Проводится компьютерная томография брюшной полости для выявления поражений и топической диагностики, в т. ч. в динамике. Проводится интервенционное рентгенологическое вмешательство (эндоваскулярное стентирование артерий). Проводится чрезкожная катетерная эвакуация патологической жидкости из брюшной полости под ультразвуковой навигацией и путем лапароцентеза.	Проводится малоинвазивная ИВЛ, обратная пром-позиция Трекленбурга, пром-позиция, постуральная дренажная позиция (наклон кровати не более 30 градусов)	Проводится реанимация с помощью гипертонических растворов и коллоидов, раствора натрия гидрокарбоната, удаление жидкости с помощью разумного диуреза. После стабилизации состояния проводится мониторинг гемодинамики для уточнения динамики, целенаправленная жидкостная реанимация; мини-инвазивная ИВЛ.
СИАГ 3 ст. ВБД 21–25 мм рт. ст. Сатурация 80–85 % Лактат 5,0 ммоль/л и более ОДН 3 ст. АПД более 60 мм рт. ст.	Отменяется энтеральное питание, продолжается введение антихолестерозных средств (прозерин, калимин); проводится инфузия препарата серотонин (динатон). Проводятся очистительные и лечебные клизмы, микроклизмы. Проводится колоноскопическая декомпрессия кишечника.	Проводится хирургическая эвакуация поражений (дренирование, резекция, удаление деструктивно измененного органа, стомирование).	Проводится нервно-мышечные новокаиновые блокады (паранефральные и забрюшинные по Школьникову); пролонгированная перидуральная анальгезия р-ром 0,2 % ропивакаина (наропин).	Проводится оксигенация альвеол мини-инвазивными ИВЛ. Проводится антиоксидантная терапия (препараты янтарной кислоты, реамбрин, берлитион и т. д.). Проводится коррекция ацидоза, введением раствора натрия гидрокарбоната. Проводится экстракорпоральная детоксикация (ультрафильтрация, гемодиализ, плазмаферез, гемасорбция, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО))
СИАГ 4 ст. АКС ВБД 25 и более мм рт. ст. Сатурация 70–80 % Лактат 5 ммоль/л ОДН 3 ст. АПД менее 60 мм рт. ст.	Медикаментозная терапия неэффективна, развивается АКС — СПОН. Показана хирургическая лапаротомная декомпрессия брюшной полости. При COVID-19 оперативное лечение под эндотрахеальным наркозом нежелательно, даже в большинстве случаев противопоказано, поэтому декомпрессия является операцией по жизненным показаниям и может быть выполнена со спинномозговой анестезией			

Таблица 1. Лечение-диагностический алгоритм (пошаговый) управления синдромом интраабдоминальной гипертензии и абдоминальным гипертензионным синдромом у пациентов с COVID-19

Table 1. Treatment and diagnostic algorithm (step-by-step) for management of intra-abdominal hypertension syndrome and abdominal compartment syndrome in patients with COVID-19

Примечание: СИАГ — синдром интраабдоминальной гипертензии; АКС — абдоминальный гипертензионный синдром; ВБД — внутрибрюшное давление; ОДН — острая дыхательная недостаточность; АДП — абдоминальное перфузионное давление; СПОН — синдром полиорганной недостаточности.

Note: СИАГ — intra-abdominal hypertension syndrome; АКС — abdominal compartment syndrome; ВБД — intra-abdominal pressure; ОДН — acute respiratory failure; АДП — abdominal perfusion pressure; СПОН — multiple organ dysfunction syndrome.

Нозологическая единица	АХО (n = 42)	Объем и вид лечения, оперативного вмешательства	Степень развития СИАГ. Результат лечения
Острая стрессовая язва 12-перстной кишки, осложненная кровотечением	2	Эндоскопический гемостаз	СИАГ 2 ст. 1 летальный исход, 1 выздоровление
Острая стрессовая язва желудка, кишки, осложненная прободением	1	Перевод в хирургический ковид-госпиталь	СИАГ 3 ст. 1 выздоровление
Ущемленная вентральная грыжа	3	Оперативное лечение, герниопластика	СИАГ 3 ст. 2 летальных исхода, 1 выздоровление
Тромбоз мезентериальных сосудов с гангреной кишки	2	Перевод экстренно в хирургический госпиталь	СИАГ 4 ст. АКС. 2 пациента с летальным исходом
Псевдомембранозный панкреатит с асцитом	19	Консервативное лечение + пункционная эвакуация выпота из брюшной полости катетером под УЗИ-наведением у 5 пациентов	СИАГ 3 ст. 15 пациентов выписаны с выздоровлением СИАГ 4 ст. АКС — у 4 пациентов, оперированы в ковид-госпитале с хирургическими осложнениями, во всех случаях с летальным исходом из-за развития рецидивирующей формы АКС
Перфорация толстой кишки при ПМК с перитонитом	4	Перевод в хирургический госпиталь, оперированы в ковид-госпитале с хирургическими осложнениями	СИАГ 4 ст. АКС у 4 пациентов с летальным исходом в раннем п/о периоде. Во всех случаях развитие рецидивирующей формы АКС
Асцит — перитонит при декомпенсированном циррозе печени с ПМК	4	Лапароцентез, эвакуация асцитической жидкости	СИАГ 3 ст. 2 летальных исхода, 2 выздоровления
Поддиафрагмальная гематома слева	1	Пункционное удаление под контролем УЗИ наведения	СИАГ 2 ст. 1 выздоровление
Поддиафрагмальный абсцесс слева	1	Пункционное удаление под контролем УЗИ наведения	СИАГ 2 ст. 1 выздоровление
Синдром Огилви	6	Консервативное лечение + колоноскопическая декомпрессия	СИАГ 3 ст. 6 выздоровлений

Таблица 2. Характеристика группы пациентов с АХО по результатам лечения
Table 2. Characteristics of the group of patients with abdominal surgical complications according to the treatment results



Рисунок 1. УЗИ органов брюшной полости у пациента с COVID-19, осложненный ПМК (петли толстой кишки шириной до 50–60 мм, стенки утолщены до 2,5 см, дифференциация стенки на слои утрачена, перистальтика не прослеживается, имеются данные за токсическую дилатацию толстой кишки)

Figure 1. Ultrasound of abdominal organs in a patient with COVID-19 complicated by pseudomembranous pancolitis (colon loops up to 50–60 mm wide, walls thickened up to 2.5 cm, loss of wall layering, untraceable peristalsis, evidence of toxic dilatation of the colon)

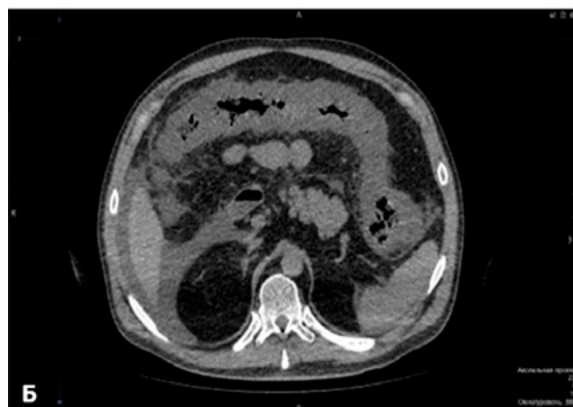


Рисунок 2. КТ толстой кишки при ПМК: А — тонкая кишка спавшаяся, стенки толстого кишечника раздуты, утолщены, брыжейка инфильтрирована, «мутная», утолщена. В брюшной полости по правому флангу имеется свободная однородная жидкость. КТ-признаки тяжелого панколита, не исключается перитонит, асцит; Б — стенки толстого кишечника раздуты, утолщены, брыжейка инфильтрирована, «мутная», утолщена. В брюшной полости по правому флангу имеется свободная однородная жидкость, признаки тяжелого панколита, не исключается асцит-перитонит

Figure 2. CT scan of the colon in pseudomembranous pancolitis: A — the small intestine is collapsed, the walls of the large intestine are swollen, thickened, the mesentery is infiltrated, misty, thickened. Free homogeneous fluid in the abdominal cavity on the right; CT signs of severe pancolitis; peritonitis, ascites cannot be excluded; B — the walls of the large intestine are swollen, thickened, the mesentery is infiltrated, misty, thickened. Free homogeneous fluid in the abdominal cavity on the right; signs of severe pancolitis; peritonitis, ascites cannot be excluded

Колоноскопическая декомпрессия с установкой зондов и пролонгированная перидуральная анестезия тоже оказались эффективными методами.

У 6 (0,3 %) пациентов развитие динамической кишечной непроходимости и СИАГ 3 ст. не было связано с возникновением острой абдоминальной патологии или же осложнением со стороны органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в анамнезе не отмечали прием антибиотиков. Поэтому это состояние обозначили как «Огилви-подобное состояние», имея в виду синдром Огилви, который встречается в абдоминальной хирургии в 0,12 % случаев [15]. При диагностической ФКС установление двухпросветных зондов в полость ободочной кишки наряду с пролонгированной перидуральной анестезией позволило снизить ВБД и избежать прогрессирования СИАГ в АКС у всех пациентов.

В этиопатогенетической консервативной терапии ПМК с развитием панколита эффективными был прием этиопатогенетических антибактериальных препаратов — пероральный прием капсулы ванкомицина 0,5 мг 4 р/д, метрогила 0,5 мг в/в в течение 10 суток. Эффективным в отношении ПМК являлось назначение кишечных антидиарейных гормонов глюкокортикостероида в схеме пульс-терапии: капсулы буденофалька 0,6 мг 3 р/д в течение 3 суток, затем по 0,3 мг 2 р/д в течение 6 суток с постепенной отменой препарата. Параллельно назначался буденофальк в виде микроклизм 0,4 мг 1 р/сут. Такое применение препарата объясняется тем, что данный гормон эффективен, т. е. «работает» только в правом фланге ободочной кишки, в левом фланге неэффективен, поэтому дополнение в виде микроклизм в левый фланг усиливает эффективность антидиарейного кишечного гормона. Пациенты получали противовоспалительные салазопрепараты — аналоги месазалина — салофальк 0,5 мг 4 р/сут, также в виде микроклизм, и синбиотические препараты — максилак в саше 4 р/сут и др., ферментозаместительные препараты — фестал, креон, мезим-форте и т. д.

В данной группе больных широко использовали пошаговый алгоритм профилактики и лечения СИАГ и АКС. У всех 19 больных отмечена ИАГ 3 степени. УЗИ и КТ в динамике позволяли подтвердить положительную динамику и корректировать лечение, в 4 случаях наличие патологического выпота в брюшной полости (более 1000 мл) заставило выполнить пункционную эвакуацию мутной серозной жидкости и дренирование катетером. Это позволило снизить ВБД с 25 до 20 мм рт. ст. и избежать АКС и операции — декомпрессионной лапаротомии.

Развитие перитонита при COVID-19 в клинической группе отмечено у 4 пациентов с ПМК. Для выполнения декомпрессионной лапаротомии пациенты были экстренно переведены в ковид-госпиталь хирургического профиля. Впоследствии все они оперированы, выполнена лапаротомия, у всех произошел летальный исход, причиной явилась рецидивная форма АКС и РПС. Возможно, в этих случаях негативную роль оказала перевозка в хирургический стационар.

Из внелегочных АХО наиболее часто встречался цирроз печени вирусной этиологии в декомпенсированной стадии — у 4 пациентов с выраженным асцитом в соче-

тании с ПМК. Этим пациентам выполнен лапароцентез, эвакуация асцитической жидкости в количестве более 2–3 литров под местной анестезией, после чего отмечалось снижение ВБД на 5 мм рт. ст. Комплексное лечение сочетанной патологии — ковид-инфекции, цирроза печени и ПМК корректировалось с учетом данных показателей ВБД в динамике, что позволило избежать прогрессирования СИАГ и АКС.

Острый тромбоз мезентериальных сосудов (ТМС) как осложнение COVID-19 наблюдался у 2 пациентов. Они были направлены в ковидный госпиталь с хирургическими возможностями, где были оперированы, в 1 случае с летальным исходом. Причиной смерти наряду с эндотоксикозом можно считать рецидивный АКС и РПС.

Острые стрессовые язвы желудка диагностированы у 3 пациентов: у 2 осложнились кровотечением, гемостаз электрокоагуляцией; у 1 пациента прободение с перитонитом, переведен на оперативное лечение в хирургический ковид-госпиталь.

У 2 пациентов произошло ущемление пупочной грыжи и у 1 — бедренной грыжи, по поводу которых выполнены экстренные вмешательства под местной анестезией. Выполнено грыжесечение и эндопротезная герниопластика. У 2 пациентов отмечен летальный исход от ОДН, в 1 случае выздоровление с нагноением послеоперационной раны.

Острые АХЗ развились у 25 (1,3%) пациентов с COVID-19. В основном в ковид-госпитале хирургические заболевания были представлены всеми нозологическими единицами «острого живота», это деструктивные формы аппендицита, панкреатита, холецистита, осложненные формы язвенной болезни, кишечная непроходимость, гастродуоденальные кровотечения, перитониты, кисты и абсцессы различной этиологии и т.д. Во всех случаях отмечено развитие СИАГ различной степени тяжести (табл. 3).

Из 67 пациентов клинической группы 32 (1,7%) пациентам выполнены мини-инвазивные оперативные вмешательства в операционной под местной анестезией с использованием 0,5% раствора новокаина и спинальной анестезии; 2 пациентам проведена аппендэктомия, дренирование брюшной полости; 3 пациентам — герниопластика при ущемленной вентральной грыже; 16 пациентам выполнены мини-инвазивные операции под контролем УЗИ-навигации — лапароцентез и эвакуация асцитического выпота из брюшной полости, и катетерная пункция и эвакуация асцита, жидкостного содержимого кистозного образования, абсцесса и гематомы брюшной полости; 5 пациентам проведен эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии; 6 пациентам — колоноскопическая декомпрессия толстой кишки с установкой внутрикишечных зондов.

Исследование и мониторинг ВБД и сатурации крови кислородом в динамике показали, что повышение ВБД более 20 мм рт. ст. приводит к снижению сатурации ниже 80% с развитием ОДН и олигурии. При этом позиция и подключение малоинвазивной вентиляции легких с высокопоточной оксигенацией в боль-

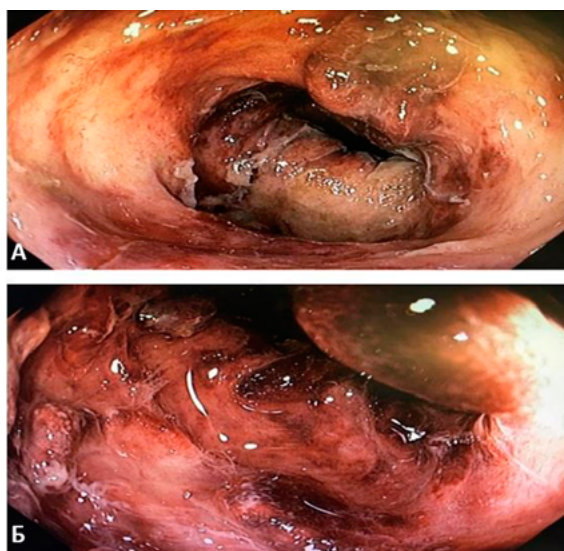


Рисунок 3. ФКС при ПМК: А — отсутствие сосудистого рисунка слизистой прямой кишки, ишемия, отек, фибриновый налет на слизистой; Б — отек, ишемия, некроз слизистой сигмовидной кишки, фибриновые наложения на слизистой

Figure 3. Colonofiberscopy in pseudomembranous pancolitis: A — no vascular pattern of rectal mucosa, ischemia, edema, fibrinous plaque on mucosa; Б — edema, ischemia, necrosis of sigmoid colon mucosa, fibrinous deposits on mucosa

шинстве случаев позволяло поддерживать сатурацию в оптимальном состоянии.

Исследование лактата крови у пациентов клинической группы СИАГ 3 ст. и СИАГ 4 ст. в динамике показало следующую закономерность. Уровень лактата крови в норме составляет $2,2 \pm 0,3$ ммоль/л. В группе пациентов с СИАГ 2 ст. при ВБД 16–20 мм рт. ст., сатурации 90% показатель лактата крови составлял $2,2 \pm 0,3$ ммоль/л, после снижения ВБД в течение 6 часов отмечалось повышение его показателей до $3,1 \pm 0,2$ ммоль/л. В группе пациентов с СИАГ 3 ст. при ВБД 21–25 мм рт. ст., сатурации 85% показатель лактата крови составлял в среднем в течение 6 ч после снижения ВБД $3,2 \pm 0,44$ ммоль/л, после снижения ВБД — $4,0 \pm 0,7$ ммоль/л. В группе пациентов с СИАГ 4 ст. при ВБД более 26 мм рт. ст., сатурации 80% показатель лактата крови составлял в течение 6 ч после снижения ВБД $4,2 \pm 0,6$ ммоль/л, после устранения СИАГ — $4,8 \pm 0,73$ ммоль/л.

Данное исследование показывает, что после устранения СИАГ и АКС, молниеносного снижения ВБД развивается так называемый реперфузионный синдром (РПС), т.е. происходит реперфузия в сосудистое русло патологических продуктов, образовавшихся в ишемизированных тканях и органах, т.е. эндотоксинов, свободных радикалов, оксидантов — продуктов перекисного окисления липидов. При этом синдромом эффективным является проведение профилактических мероприятий. Проведение инфузии антиоксидантных препаратов (препаратов янтарной кислоты, реамберина, берлитиона, раствора натрия гидрокарбоната и т.д.) до и после операции позволяет снизить негативные влияния РПС. В этих ситуациях 6 пациентам

Нозологическая единица	АХЗ (n = 25)	Объем и вид лечения, оперативного вмешательства	Степень развития СИАГ. Результат лечения
Острый деструктивный аппендицит, местный перитонит	2	Аппендэктомия по Волковичу — Дьяконову	СИАГ 2 ст. 2 выздоровления
Аппендикулярный инфильтрат	1	Консервативное лечение	СИАГ 2 ст. 1 выздоровление
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, осложненные формы (прободение, кровотечение)	5	Перевод в хирургический ковид-госпиталь	СИАГ 3 ст. 4 летальных исхода, 1 выздоровление
ЖКБ, острый калькулезный холецистит с инфильтратом	2	Консервативное лечение	СИАГ 3 ст. 2 выздоровления
Острый гангренозный холецистит, бескаменный, с перфорацией	2	Перевод в хирургический ковид-госпиталь	СИАГ 3 ст. 1 летальный исход, 1 выздоровление
Острый деструктивный панкреатит с ферментативным перитонитом	2	Консервативное лечение + пункционная эвакуация выпота из брюшной полости катетером под УЗИ-наведением	СИАГ 3 ст. 1 летальный исход, 1 выздоровление
Острая обтурационная толстокишечная непроходимость	2	Консервативное лечение + колоноскопическая декомпрессия. Перевод в хирургический ковид-госпиталь	СИАГ 3 ст., АКС 2 выздоровления
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки с инфильтратом	2	Консервативное лечение	СИАГ 3 ст. 2 выздоровления
Острая спаечная кишечная непроходимость	2	Перевод экстренно в хирургический госпиталь.	СИАГ 3 ст. 2 летальных исхода в п/о периоде
Синдром Меллори — Вейса	2	Эндоскопический гемостаз	СИАГ 3 ст. 1 летальный исход, 1 выздоровление
Кровотечение из ВРВ пищевода	2	Эндоскопический гемостаз; зонд Блэкмора	СИАГ 3 ст. 1 летальный исход, 1 выздоровление
Постнекротическая киста поджелудочной железы	1	Пункционное удаление содержимого кисты, дренирование	СИАГ 2 ст. 1 выздоровление

Таблица 3. Характеристика группы пациентов с АХЗ по результатам лечения

Table 3. Characteristics of the group of patients with abdominal surgical disease according to the treatment results

данной группы проводился один из методов экстракорпоральной детоксикации.

В клинической группе СИАГ 1 ст. не был диагностирован, а у 10 (0,5%) пациентов отмечено развитие СИАГ 2 ст., у 48 (2,5%) — СИАГ 3 ст. Соответственно, СИАГ 4 ст., т.е. АКС, отмечен у 9 пациентов (0,4%), всем выполнена декомпрессионная лапаротомия, у 6 (0,3%) произошел летальный исход из-за возникновения рецидивной формы АКС и РПС, в 3 (0,2%) случаях использование гемодиализа позволило избежать летального исхода.

У 25 (1,3%) отмечалась колебания ВБД, снижение сатурации ниже 80%, повышение лактата более 4 ммоль/л, т.е. происходила отрицательная динамика в управлении СИАГ, что потребовало использования следующего шага и добавления более эффективных лечебных мероприятий (перидуральная анестезия, методы экстракорпоральной детоксикации, неинвазивная вентиляция легких, форсированный диурез и т.д.). У данных пациентов с COVID-19 миорелаксации достигали с использованием пролонгированной эпидуральной анальгезией 0,2% ропивакаином (наропин). При этом у 19 (1,0%) из них отмечалась положительная динамика, постепенное поэтапное снижение ВБД в процессе лечебных мероприятий в течение 4–5 суток.

В 9 (0,4%) случаях была отрицательная динамика, у пациентов отмечен СИАГ 4 ст., ВБД более 25 мм рт. ст., сатурация кислорода крови ниже 80%, т.е. развился АКС. Пациенты были переведены экстренно в ковидный хирургический госпиталь для декомпрессионной

лапаротомии. Впоследствии все прооперированы, 3 пациента с благоприятным результатом, у 6 произошел летальный исход. Можно констатировать, что у пациентов имелась рецидивирующая форма СИАГ и АКС, так как консервативное лечение было вначале с положительной динамикой, далее случилось резкое увеличение ВБД с повышением до максимальных показателей и с развитием АКС.

Лечебно-диагностический (пошаговый) алгоритм управления СИАГ и АКС при COVID-19 оказался эффективным у 42 (2,2%), пациентов, они выписаны с благоприятным исходом, из них у 28 (1,5%) в пошаговом управлении патологическим процессом СИАГ, согласно алгоритму, удалось избежать прогрессирования с развитием АКС и РПС.

У 25 (1,3%) пациентов констатирован летальный исход, из них у 12 пациентов причина смерти непосредственно связана с АКС, из них декомпрессионная лапаротомия выполнена 9 пациентам, из них 6 с летальным исходом, а у 3 пациентов использование экстракорпоральной детоксикации привело к выздоровлению. У 3 пациентов смерть констатирована в дооперационном периоде, на этапе перевода.

Причинами летального результата явились в 4 случаях геморрагический шок, в 9 — перитонит при прободных язвах, кишечной непроходимости, тромбозе мезентериальных сосудов и т.д. Но в этих случаях летального исхода у всех пациентов наличие сопутствующего осложнения в виде СИАГ тяжелой степени усугубляло СПОН.

Из 1900 пациентов клинической группы выздоровели и выписаны 1847 (97,2%), умерли 53 (2,8%), из них 28 (1,5%) от легочных осложнений: пневмопневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов и инфарктов; 10 (0,5%) от абдоминальных хирургических осложнений; 25 (1,3%) пациентов переведены с хирургическими осложнениями в хирургические ковид-госпитали (там летальный исход случился у 15 пациентов (0,7%), 10 выздоровели (0,5%)).

Таким образом, от абдоминальных осложнений COVID-19 из клинической группы летальный исход отмечен у 25 (1,3%) пациентов. У 6 (0,3%) развилась рецидивная форма СИАГ и АКС с летальным исходом во всех случаях.

Летальность общая составила — 53 (2,7%) пациента. Летальность от легочных осложнений — 28 (1,5%) пациентов. Летальность от абдоминальных заболеваний и осложнений — 25 (1,3%) пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В популяции пациентов в период пандемии COVID-19 СИАГ и АКС составляет 3,5% случаев и является критическим проявлением абдоминальных осложнений и ассоциированных абдоминальных заболеваний; развивается на фоне первичной ОДН и метаболического ацидоза.
2. У пациентов с COVID-19 СИАГ и АКС характеризуются тяжелым течением, обусловленным сопутствующей вирусной пневмонией, ОДН, гипоксемией и ассоциированной тяжелой бактериальной абдоминальной инфекцией.
3. Абдоминальные хирургические осложнения COVID-19 возникают в 1,3% случаев и приводят к развитию СИАГ и АКС тяжелой степени, в основном обуславливаются псевдомембранозным панколитом, перитонитом, тромбозом мезентериальных сосудов, асцит-перитонитом при циррозе печени.
4. Абдоминальные хирургические заболевания при COVID-19 возникают в 2,2% случаев, отличаются тяжелой степенью и приводят к развитию СИАГ и АКС тяжелой степени.
5. Использование мини-инвазивных и пункционных методов хирургического лечения при хирургических осложнениях COVID-19 с использованием регионарной, местной и спинномозговой анестезии позволяет снизить степень СИАГ и АКС, избежать тяжелых легочных осложнений.
6. Организация в ковидных госпиталях в перспективе на период эпидемиологического неблагополучия (пандемии) операционной и хирургической службы мини-инвазивного уровня позволит свести к минимуму сроки транспортировки и перевода, снизить нагрузки на ковид-госпитали с хирургическими возможностями и существенно улучшит эффективность лечения пациентов, особенно хирургического профиля.
7. Ранняя диагностика и профилактика СИАГ у пациентов с COVID-19 данной клинической группы позволила избежать развития АКС и декомпрессионной лапаротомии у 3,5% пациентов, а у 1,5% пациентов выполнение декомпрессионной лапаротомии позволило избежать летального результата.

8. Использование в клинической практике лечебно-диагностического (пошагового) алгоритма управления СИАГ и АКС при COVID-19 позволяет существенно снизить осложнения и летальность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В., Плечев В.В., Викторов В.В., Тимербулатов Ш.В., Гафарова А.Р. и др. Хирургия в процессе и после пандемии COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3):17–21.
2. Павлов В.Н., Булатов Ш.Э., Лутфурахманов И.И., Сырчин В.Ю., Миронов П.И., Павлик М. Организация и особенности функционирования анестезиолого-реанимационной службы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: опыт университетской клиники. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3):34–40.
3. Хасанов А.Г., Меньшиков А.М., Сендик А.И., Ибатуллин Э.Р., Лагипов Т.Ю., Сагадатов Ю.Р. Диагностика и лечение пациентов хирургического профиля с новой коронавирусной инфекцией. Клинико-эпидемиологический анализ. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):94–9. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99
4. Федоров А.В., Курганов И.А., Емельянов С.И., Хирургические операции в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;9:92–101. DOI: 10.17116/hirurgia202009192
5. Тимербулатов М.В., Забелин М.В., Тимербулатов Ш.В., Гафарова А.Р., Низамутдинов Т.Р., Тимербулатов В.М. Послеоперационные осложнения у инфицированных COVID-19 пациентов (обзор литературы). Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2021;180(1):118–22. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-118-122
6. Тимербулатов Ш.В., Забелин М.В., Тимербулатов М.В., Гафарова А.Р., Тимербулатов В.М., Гараев Р.Р. Последствия пандемии COVID-19 для хирургической службы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023;12:103–9. DOI: 10.17116/hirurgia2023121103
7. Бабаев Ф.А., Бабазаде Д.Ф. Внелегочные осложнения у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Современные проблемы науки и образования. 2021;3:165. DOI: 10.17513/spno.30922
8. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Тимербулатов М.В., Гайнуллина Э.Н., Смыр Р.А. Диагностика и выбор метода лечения интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. Вестник РАМН. 2019;74(3):210–5. DOI: 10.15690/vramn1080
9. Wise R., Roberts D.J., Vandervelden S., Debergh D., De Waele J.J., De Laet I., et al. Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of an international survey. Anaesthesiol Intensive Ther. 2015;47(1):14–29. DOI: 10.5603/AIT.2014.0051
10. Caldas B.S., Ascensão A.M.D.S. Protocols for diagnosis and Management of intra-abdominal hypertension in intensive care units. Rev Col Bras Cir. 2020;47:e 20202378. DOI: 10.1590/0100-6991e-20202415
11. Rajasuraya V., Surani S. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units. World J Gastroenterol. 2020;26(3):266–78. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.266
12. Карсанов А.М., Александров В.В., Маскин С.С., Коровин А.Я., Папандопуло К.И. Особенности оказания хирургической помощи при ургентной абдоминальной патологии в стационарах больницы, перепрофилированных для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, с позиции систематического обзора и анализа качества публикации. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023;12(3):406–17. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-3-406-417
13. Dupont V., Gamblin C., Bard M., Julien G., Bonnivard M., Champenois V., et al. Severe intraabdominal hypertension in critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury. Chest. 2021;160(2):558–61. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.019
14. Алиев С.А., Алиев Э.С. Синдром Огилви (острая псевдообструкция толстой кишки) в хирургической практике (обзор литературы). Колопроктология. 2021;20(1):77–86. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-77-86
15. Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Ахмеров Д.Р., Тимербулатов В.М., Гафарова А.Р. Псевдомембранозный колит у пациентов с COVID-19 (обзор литературы). Колопроктология. 2022;21(4):111–9. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-4-111-119

REFERENCES

- 1 Timerbulatov V.M., Timerbulatov M.V., Plechev V.V., Victorov V.V., Timerbulatov Sh.V., Gafarova A.R., Garaev R.R. Surgery during and after COVID-2019 pandemic. *Bashkortostan medical journal*. 2020;15(3):17–21 (In Russ.).
- 2 Pavlov V.N., Bulatov S.H.E., Lutfarakhmanov I.I., Syrchin E.YU., Mironov P.I., Pawlik M. Organization and features of functioning of anesthesiological and resuscitation service in the context of a pandemic of a new coronavirus infection COVID-19: the experience of the university hospital. *Bashkortostan medical journal*. 2020;15(3):34–40 (In Russ.).
- 3 Hasanov A.G., Menshikov A.M., Sendik A.I., Ibatullin E.R., Latypov T.Yu., Sagadatova Yu.R. Selected Aspects of diagnosis and treatment of surgical patients with new coronavirus infection: a clinical and epidemiological essay. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):94–9 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99
- 4 Fedorov A.V., Kurganov I.A., Emelyanov S.I. Surgical care during the new coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;9:92–101 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202009192
- 5 Timerbulatov M.V., Zabelin M.V., Timerbulatov S.V., Gafarova A.R., Nizamutdinov T.R., Timerbulatov V.M. Postoperative complications in patients infected with covid-19 (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(1):118–22 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-118-122
- 6 Timerbulatov Sh.V., Zabelin M.V., Timerbulatov M.V., Gafarov A.R., Timerbulatov V.M., Garayev R.R. Consequences of the COVID-19 pandemic for surgical service. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;12:103–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2023121103
- 7 Babaev F.A., Babazade D.F. Extrapulmonary complications in patients with new COVID-19 coronavirus infection. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2021;3:165 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30922
- 8 Timerbulatov V.M., Timerbulatov S.V., Fayazov R.R., Timerbulatov M.V., Gaynullina E.N., Smir R.A. Diagnosis and choice of a method of treatment of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2019;74(3):210–5 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1080
- 9 Wise R., Roberts D.J., Vandervelden S., Debergh D., De Waele J.J., De Laet I., et al. Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of an international survey. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(1):14–29. DOI: 10.5603/AIT.2014.0051
- 10 Caldas B.S., Ascensão A.M.D.S. Protocols for diagnosis and Management of intra-abdominal hypertension in intensive care units. *Rev Col Bras Cir*. 2020;47:e 20202378. DOI: 10.1590/0100-6991e-20202415
- 11 Rajasurya V., Surani S. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units. *World J Gastroenterol*. 2020;26(3):266–78. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.266
- 12 Karsanov A.M., Aleksandrov V.V., Maskin S.S., Korovin A.Ya., Popandopulo K.I. Peculiarities of the provision of surgical care for abdominal emergencies in hospitals remodeled to provide medical care to patients with COVID-19 from the perspective of a systematic review and analysis of the quality of publications. *Russian Sklifosovskiy Journal "Emergency Medical Care"*. 2023;12(3):406–17 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-3-406-417
- 13 Dupont V., Gamblin C., Bard M., Julien G., Bonnivard M., Champenois V., et al. Severe intraabdominal hypertension in critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury. *Chest*. 2021;160(2):558–61. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.019
- 14 Aliev S.A., Aliyev E.S. Ogilvie syndrome (acute colon pseudo-obstruction) in surgical practice (review). *Koloproktologia*. 2021;20(1):77–86 (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-77-86
- 15 Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov M.V., Akhmerov D.R., Timerbulatov V.M., Gafarova A.R. Pseudomembranous colitis in patients with COVID-19 (review). *Koloproktologia*. 2022;21(4):111–9 (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-4-111-119

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-153-157>



Ранние результаты объемно-модулированной лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом (SIB-VMAT) в сочетании с темозоломидом в послеоперационном лечении глиобластомы Grade 4

Я.О. Никульшина^{1,2,*}, А.Н. Редькин², А.В. Перова¹

¹ Воронежский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Воронеж

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, Воронеж

* **Контакты:** Никульшина Яна Олеговна, e-mail: baulina.yana@yandex.ru

Никульшина Яна Олеговна — аспирант, кафедра онкологии, радиотерапевтическое отделение № 1, orcid.org/0000-0003-1853-0643

Редькин Александр Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-7901-0751

Перова Анастасия Владимировна — радиотерапевтическое отделение № 1, orcid.org/0000-0002-3504-9301

АННОТАЦИЯ

Введение. Глиобластома — злокачественная нейроэпителиальная опухоль головного мозга с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Медиана общей выживаемости составляет 14,6 месяца. Высокая частота рецидивов за счет большой скорости репопуляции опухолевых клонов, невозможность радикального удаления первичной опухоли объясняют сравнительно небольшую эффективность стандартных методов лечения. Одним из способов усиления локального контроля при глиомах является симультанный интегрированный буст. **Материалы и методы.** В ходе исследования проанализированы данные 25 пациентов, получивших химиолучевое лечение по поводу глиобластомы Grade 4 в Радиотерапевтическом отделении № 1 с сентября 2021 по март 2023 года (данные проанализированы в течение 1 года). В первой группе 15 пациентов получали лучевую терапию с симультанным интегрированным бустом (SIB-VMAT) в рамках химиолучевого лечения. Во второй группе 10 пациентов получали лучевую терапию в стандартном режиме фракционирования. **Результаты и обсуждение.** Переносимость лечения была удовлетворительной: целевая доза подведена у 100 % больных без необходимости в вынужденных перерывах, показатели токсичности сопоставимы в обеих группах; 1-летний локорегионарный контроль составил в группе с применением симультанного интегрированного буста 46,7 %, в группе стандартного режима фракционирования — 50 %; 1-летняя общая выживаемость в группе с применением симультанного интегрированного буста составила 66,7 %, в группе стандартного режима — 70 %. В течение срока наблюдения случаев радионекроза зафиксировано не было. Результаты, полученные авторами в ходе настоящего исследования, сопоставимы с данными актуальных научных публикаций по теме исследования. **Заключение.** Лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста в послеоперационном лечении глиобластомы Grade 4 — приемлемый и безопасный метод с умеренной токсичностью и удовлетворительными показателями общей выживаемости.

Ключевые слова: глиобластома, симультанный интегрированный буст, объемно-модулированная лучевая терапия, лучевая терапия, темозоломид

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Никульшина Я.О., Редькин А.Н., Перова А.В. Ранние результаты объемно-модулированной лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом (SIB-VMAT) в сочетании с темозоломидом в послеоперационном лечении глиобластомы Grade 4. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):153–157. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-153-157>

Поступила в редакцию: 26.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 29.04.2024

Принята к публикации: 06.05.2024

Early Results of Simultaneous Integrated Boost Volumetric Modulated arc Therapy (SIB-VMAT) Combined with Temozolomide in the Postoperative Treatment of Grade 4 glioblastoma

Yana O. Nikulshina —
Postgraduate Student,
Department of Oncology,
Radiotherapy Unit No. 1, orcid.org/0000-0003-1853-0643

Alexander N. Redkin — Dr.
Sci. (Med.), Prof., Department
of Oncology, orcid.org/0000-0001-7901-0751

Anastasiya V. Perova —
Radiotherapy Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-3504-9301

Yana O. Nikulshina^{1,2,}, Alexander N. Redkin², Anastasiya V. Perova¹*

¹ Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russian Federation

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

* **Correspondence to:** Yana O. Nikulshina, e-mail: baulina.yana@yandex.ru

Abstract

Introduction. Glioblastoma refers to a neuroepithelial malignant brain tumor with an aggressive course and extremely unfavorable prognosis. The median overall survival comprises 14.6 months. Standard treatment demonstrates relatively poor efficiency due to high recurrence rate associated with the high repopulation rate of tumor cells as well as impossibility of eradication of primary tumor. Simultaneous integrated boost is recognized as a technique to enhance local control in gliomas. **Materials and methods.** The study analyzed data of 25 patients who received chemoradiotherapy for grade 4 glioblastoma in the Radiotherapy Unit No 1. Day hospital lasted from September 2021 to March 2023 (data were analyzed over a year). In group 1, 15 patients received chemoradiation treatment, including simultaneous integrated boost volumetric modulated arc therapy (SIB-VMAT). In group 2, 10 patients received standard fractionated radiation therapy. **Results and discussion.** Treatment tolerability appeared satisfactory: the target dose was administered in 100% of patients without forced interruptions, toxicity was comparable in both groups; 1-year locoregional control comprised 46.7% in the group with simultaneous integrated boost, 50% in the group of standard fractionated therapy; 1-year overall survival accounted for 66.7% in the group with simultaneous integrated boost, and 70% in the group of standard therapy. The follow-up period revealed no cases of radiation necrosis. The results obtained in the present study appear comparable with the data of relevant scientific publications on the issue. **Conclusion.** Radiation therapy using simultaneous integrated boost in the postoperative treatment of grade 4 glioblastoma is considered as an acceptable and safe method with moderate toxicity and satisfactory overall survival rate.

Keywords: glioblastoma, simultaneous integrated boost, volumetric modulated arc-therapy, radiation therapy, temozolomide

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Nikulshina Ya.O., Redkin A.N., Perova A.V. Early results of simultaneous integrated boost volumetric modulated arc therapy (SIB-VMAT) combined with temozolomide in the postoperative treatment of Grade 4 glioblastoma. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):153–157. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-153-157>

Received: 26.02.2024

Revised: 29.04.2024

Accepted: 06.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома — злокачественная нейроэпителиальная, преимущественно астроцитарная опухоль центральной нервной системы с агрессивным течением и неблагоприятным клиническим прогнозом [1]. Согласно классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ глиомы классифицируются по Grade [1, 2]. Классификация основана на выявлении в микроскопической картине морфологического препарата одного из следующих признаков: ядерная атипия, митозы, пролиферация эндотелия сосудов, некрозы. Grade III характеризуется наличием многочисленных фигур митозов, а Grade IV — выраженной пролиферацией эндотелия сосудов и наличием некрозов. Глиобластомы относятся к опухолям Grade IV и вместе с глиомами Grade III составляют группу глиом высокой степени злокачественности [1, 2]. Медиана общей выживаемости при глиобластоме составляет 14,6 месяца после стандартного лечения, включающего комбинацию оперативного лечения, лучевой терапии и химиотерапии [2]. Химиолучевое лечение при глиомах высокой степени злокачественности предполагает лучевую терапию в режиме стандартного фракционирования (2 Гр за фракцию) в суммарной очаговой дозе 60 Гр совместно с приемом темозоломида в дозе 75 мг/м²/сут на весь период лечения с последующим приемом темозоломида в адъювантном режиме (8–12 курсов) [1, 2].

Высокая частота рецидивов за счет большой скорости репопуляции опухолевых клонов, невозможность радикального удаления первичной опухоли объясняют сравнительно небольшую эффективность стандартных методов терапии [3, 4], что создает проблему в оказании качественной помощи и диктует необходимость разработки различных стратегий лечения глиобластом. Исследования показали, что примерно 90 % рецидивов происходит в пределах первоначальной области лечения [4–8], что может быть результатом недостаточного локального контроля [4–11]. Таким образом, стратегия повышения безрецидивного периода и общей выживаемости пациентов с глиобластомой может заключаться в усилении локального контроля путем увеличения поглощенной суммарной дозы облучения. Вместе с тем исследования показывают, что конформная лучевая терапия с высокой поглощенной дозой (85–90 Гр) не улучшает показателей общей выживаемости [10–12], в то же время способствуя увеличению частоты возникновения радионекроза нервной ткани. Гипофракционирование является альтернативным методом усиления биологического эффекта лучевой терапии: за счет более высокой дозы за фракцию компенсируется ускорение репопуляции опухолевых клеток [8, 10–13]. Однако при увеличении разовой очаговой дозы при гипофракционировании также возрастает вероятность возникновения лучевого некроза [9, 10, 13, 14]. Таким образом, становится крайне актуальным вопрос выбора целевых объемов облучения с различной очаговой дозой для соблюдения баланса дозного распределения внутри опухоли и достижения наилучшего терапевтического эффекта. Для данных целей была разработана методика симультанного интегрированного буста, позволяющая

одновременно подводить различные терапевтические дозы для нескольких мишеней в едином плане лечения с оптимальным дозным распределением без увеличения общей продолжительности курса лечения [7–12]. Однако в литературе встречается сравнительно мало данных о применении методик интегрированного буста в лечении первичных опухолей ЦНС и, в частности, глиобластом [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования проанализированы данные 25 пациентов, получивших химиолучевое лечение по поводу глиобластомы Grade 4 в радиотерапевтическом отделении № 1 с сентября 2021 по март 2023 года (данные проанализированы в течение 1 года).

Целевые объемы облучения определялись на основании данных предоперационной и послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной на высокопольном МР-томографе (1,5 Тл) с внутривенным контрастным усилением, и компьютерной томографии с толщиной среза 3 мм:

- CTV высокого риска = GTV contrast + 3–5 мм;
- CTV промежуточного риска = GTV edema + 6–8 мм;
- CTV низкого риска = GTV edema + 15–20 мм с учетом особенностей визуализации и расположения критических структур;
- PTV высокого, промежуточного и низкого риска = CTV высокого, промежуточного и низкого риска + 2–3 мм в соответствии с характеристиками аппарата, системы фиксации и навигации.

Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях Varian Halcyon с энергией 6 мэВ.

Пациенты были разделены на 2 группы:

Первая группа: 15 пациентов получали лучевую терапию с симультанным интегрированным бустом (SIB-VMAT, SIB-IMRT) и гипофракционирование в рамках химиолучевого лечения. На основании возможностей визуализации при использовании методики SIB выделены 3 и 2 целевых объема облучения:

- 3 объема: РД (2.1/2.0/1.8): СД (63/60/54) за 30 фракций на PTV высокого риска, PTV среднего риска и PTV низкого риска соответственно: 9 пациентов;
- 2 объема: РД (2.3/2.2): СД (57.5/55) 25 фр. на PTV высокого риска, PTV среднего риска и PTV низкого риска соответственно: 4 пациента;
- 2 объема: РД (2.2/2.0): СД (59.4/54) 27 фр. на PTV высокого риска, PTV среднего риска и PTV низкого риска соответственно: 2 пациента.

В данной группе частичный ответ зарегистрирован у 3 пациентов, стабилизация — у 4, прогрессирование — у 8 (из них умерли 5).

Вторая группа (контрольная): 10 пациентов получали лучевую терапию в стандартном режиме с последовательным сокращением объемов и без такового: РД (2): СД (60 Гр) за 30 фракций.

В данной группе: частичный ответ зафиксирован у 2 пациентов, стабилизация — у 3, прогрессирование — у 5 (из них умерли 3).

При выделении трех целевых объемов облучения проводилась лучевая терапия с применением симультанного

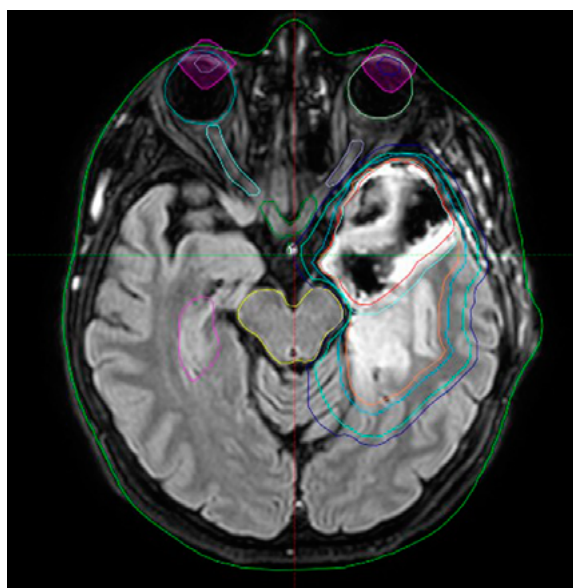


Рисунок 1. Пример оконтуривания с выделением трех целевых объемов облучения

Figure 1. An example of outlining three target volumes

интегрированного буста по методике SIB-VMAT один раз в день в разовой дозе РД (2.1/2.0/1.8): СД (63/60/54) Гр за 30 фракций на PTV высокого риска, PTV промежуточного риска и PTV низкого риска соответственно, за 30 фракций в течение 6 недель (рис. 1).

При выделении двух целевых объемов лучевая терапия по методике SIB-VMAT проводилась один раз в день в разовой дозе РД (2.2/2.0): СД 59.4/54 Гр за 27 фракций, а также РД (2.3/2.2): СД (57.5/55) Гр за 25 фракций на целевые объемы PTV высокого риска и PTV промежуточного риска соответственно.

Пациенты контрольной группы получали лучевую терапию в стандартном режиме фракционирования с последовательным сокращением объемов и без такового в режиме РД (2 Гр): СД (60 Гр) за 30 фракций.

Целью дозиметрического планирования было достижение покрытия изодозой, охватывающей по меньшей мере 95 % от PTV так, чтобы не более 10 % PTV получали более 110 % от предписанной дозы. Для ограничения поглощенной дозы на критические структуры использовались критерии QUANTEC и RTOG (рис. 2).

Лучевая терапия проводилась в сочетании с химиотерапией темозоломидом в дозе 75 мг/м²/сут, 7 дней в неделю, с первого дня до окончания лучевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 15 пациентов, получивших лучевую терапию с симультанным интегрированным бустом, прогрессирование зафиксировано у 53,3 % больных и было сопоставимо с группой стандартного режима фракционирования — 50 %.

Переносимость лечения была удовлетворительной: целевая доза подведена у 100 % больных без необходимости в вынужденных перерывах, показатели токсичности сопоставимы в обеих группах:



Рисунок 2. Пример распределения поглощенной дозы внутри целевых объемов для рассчитанного плана облучения по методике SIB-VMAT

Figure 2. Example of absorbed dose distribution within target volumes for a calculated SIB-VMAT exposure

- 1-летний локорегионарный контроль составил в группе с применением симультанного интегрированного буста 46,7 %, в группе стандартного режима фракционирования — 50 %;

- 1-летняя общая выживаемость в группе с применением симультанного интегрированного буста составила 66,7 %, в группе стандартного режима 70 %.

В течение срока наблюдения случаев радионекроза зафиксировано не было.

Основными факторами неблагоприятного прогноза были: мультицентрический тип опухоли, наличие кистозного компонента, выраженный перитуморальный отек, локализация опухоли в перивентрикулярной зоне с компрессией желудочковой системы, распространение опухоли на ствол мозга, явления неврологического дефицита.

По данным актуальных научных публикаций, лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста в лечении глиобластомы Grade 4 является методом с удовлетворительными показателями локорегионарного контроля и общей выживаемости. Так, S. Scoccianti и соавт. установили, что 1-летняя общая выживаемость у пациентов с глиобластомой, получавших лучевую терапию по методике SIB-VMAT, составила 65,6 % [14]. По данным L. Zhong и соавт., 1-летняя общая выживаемость в группе с применением симультанного интегрированного буста составила 68,6 % [5]. Согласно исследованию F. Gregucci и соавт., 1-летний локорегионарный контроль в группе пациентов с глиобластомой, пролеченных по методике SIB-VMAT, составил 52,6 % [7]. Авторы также отмечают удовлетворительную переносимость лечения с умеренными показателями токсичности [5–9, 13, 14]. Таким образом, результаты, полученные авторами в ходе настоящего исследования, сопоставимы с данными актуальных научных публикаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста в послеоперационном лечении глиобластомы Grade 4 — приемлемый и безопасный метод с умеренной токсичностью и удовлетворительными показателями общей выживаемости.

Для достижения задачи улучшения показателей доко-регионарного контроля у пациентов с глиобластомой Grade 4 при лучевой терапии в рамках химиолучевого лечения потребуется исследование с привлечением большего числа пациентов с более длительным периодом наблюдения и детальным анализом факторов неблагоприятного клинического прогноза. В настоящее время на базе радиотерапевтического отделения № 1 (дневной стационар БУЗ ВО «ВОКОД») ведется работа в данном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(4):28–35. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35
- 2 Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *NeuroOncol.* 2018;20(1):81–6. DOI: 10.1093/neuonc/noy131
- 3 Wang J.Z., Li X.A. Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(1):220–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.043
- 4 Piroth M.D., Pinkawa M., Holy R., Stoffels G., Demirel C., Attieh C., et al. Integrated-boost IMRT or 3-D-CRT using FET-PET based auto-contoured target volume delineation for glioblastoma multiforme — a dosimetric comparison. *Radiation Oncology.* 2019;4(2):57–9. DOI: 10.1186/1748-717X-4-57
- 5 Zhong L., Chen L., Shengqing L. Efficacy of moderately hypofractionated simultaneous integrated boost intensitymodulated radiotherapy combined with temozolomide for the postoperative treatment of glioblastoma multiforme: a single-institution experience. *Radiation Oncology.* 2019;14(1):104–8. DOI: 10.1186/s13014-019-1305-1
- 6 Cao J.Q., Fisher B.J., Bauman G.S., Megyesi J.F., Watling C.J., Macdonald D.R. Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. *J Neurooncol.* 2012;107(2):395–405. DOI: 10.1007/s11060-011-0766-3
- 7 Gregucci F., Bonaparte I., Laera L., Ciliberti M.P., Carbonara R., Gentile M.A., et al. Poor-prognosis patients affected by glioblastoma: retrospective study of hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost and concurrent/adjuvant temozolomide. *J Pers Med.* 2021;11(2):1145–52. DOI: 10.3390/jpm11111145
- 8 El-Ghany Khedr R.A., Sheta M.F., Elmorsy W. The outcomes of concomitant hypofractionated simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy with temozolomide for newly diagnosed high-grade gliomas. *Oncol Radiother.* 2015;12(1):20–9.
- 9 Shenouda G., Souhami L., Petrecca K., Owen S., Panet-Raymond V., Guiot M.C., et al. A phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(3):487–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.006
- 10 Nie E., Miao F., Jin X., Wu W., Zhou X., Zeng A., et al. Fstl1/DIP2A/MGMT signaling pathway plays important roles in temozolomide resistance in glioblastoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2706–21. DOI: 10.1038/s41388-018-0596-2
- 11 Döbelbower M.C., Burnet Iii O.L., Nordal R.A., Nabors L.B., Markert J.M., Hyatt M.D., et al. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55(1):77–81. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2010.02232.x
- 12 Minniti G., Amelio D., Amichetti M., Salvati M., Muni R., Bozzao A., et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiation Oncol.* 2010;97(3):377–81. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020
- 13 Mallick S., Kunhiparambath H., Gupta S., Benson R., Sharma S., Laviraj M.A., et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial). *J Neuro-Oncol.* 2018;140(1):75–82. DOI: 10.1007/s11060-018-2932-3
- 14 Scoccianti S., Krengli M., Marrazzo L., Magrini S.M., Detti B., Fusco V., et al. Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost (SIB) plus temozolomide in good prognosis patients with glioblastoma: a multicenter phase II study by the brain study Group of the Italian Association of radiation oncology (AIRO). *Radiol Med.* 2018;123(1):48–62. DOI: 10.1007/s11547-017-0806-y

REFERENCES

- 1 Yakovlenko Y.G. Glioblastoma: the current state of the problem. *Medic Herald of the South of Russia.* 2019;10(4):28–35 (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35
- 2 Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *NeuroOncol.* 2018;20(1):81–6. DOI: 10.1093/neuonc/noy131
- 3 Wang J.Z., Li X.A. Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(1):220–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.043
- 4 Piroth M.D., Pinkawa M., Holy R., Stoffels G., Demirel C., Attieh C., et al. Integrated-boost IMRT or 3-D-CRT using FET-PET based auto-contoured target volume delineation for glioblastoma multiforme — a dosimetric comparison. *Radiation Oncology.* 2019;4(2):57–9. DOI: 10.1186/1748-717X-4-57
- 5 Zhong L., Chen L., Shengqing L. Efficacy of moderately hypofractionated simultaneous integrated boost intensitymodulated radiotherapy combined with temozolomide for the postoperative treatment of glioblastoma multiforme: a single-institution experience. *Radiation Oncology.* 2019;14(1):104–8. DOI: 10.1186/s13014-019-1305-1
- 6 Cao J.Q., Fisher B.J., Bauman G.S., Megyesi J.F., Watling C.J., Macdonald D.R. Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. *J Neurooncol.* 2012;107(2):395–405. DOI: 10.1007/s11060-011-0766-3
- 7 Gregucci F., Bonaparte I., Laera L., Ciliberti M.P., Carbonara R., Gentile M.A., et al. Poor-prognosis patients affected by glioblastoma: retrospective study of hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost and concurrent/adjuvant temozolomide. *J Pers Med.* 2021;11(2):1145–52. DOI: 10.3390/jpm11111145
- 8 El-Ghany Khedr R.A., Sheta M.F., Elmorsy W. The outcomes of concomitant hypofractionated simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy with temozolomide for newly diagnosed high-grade gliomas. *Oncol Radiother.* 2015;12(1):20–9.
- 9 Shenouda G., Souhami L., Petrecca K., Owen S., Panet-Raymond V., Guiot M.C., et al. A phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(3):487–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.006
- 10 Nie E., Miao F., Jin X., Wu W., Zhou X., Zeng A., et al. Fstl1/DIP2A/MGMT signaling pathway plays important roles in temozolomide resistance in glioblastoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2706–21. DOI: 10.1038/s41388-018-0596-2
- 11 Döbelbower M.C., Burnet Iii O.L., Nordal R.A., Nabors L.B., Markert J.M., Hyatt M.D., et al. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55(1):77–81. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2010.02232.x
- 12 Minniti G., Amelio D., Amichetti M., Salvati M., Muni R., Bozzao A., et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiation Oncol.* 2010;97(3):377–81. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020
- 13 Mallick S., Kunhiparambath H., Gupta S., Benson R., Sharma S., Laviraj M.A., et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial). *J Neuro-Oncol.* 2018;140(1):75–82. DOI: 10.1007/s11060-018-2932-3
- 14 Scoccianti S., Krengli M., Marrazzo L., Magrini S.M., Detti B., Fusco V., et al. Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost (SIB) plus temozolomide in good prognosis patients with glioblastoma: a multicenter phase II study by the brain study Group of the Italian Association of radiation oncology (AIRO). *Radiol Med.* 2018;123(1):48–62. DOI: 10.1007/s11547-017-0806-y

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-158-162>

Способ диагностики саркопении у больных с морбидным ожирением

Галимов Олег Владимирович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0003-4832-1682

Ханов Владислав Олегович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0002-1880-0968

Сафаргалина Айгуль Гирфановна — кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0002-0148-4559

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

Хафизов Мунавис Мунависович — рентгенологическое отделение, кафедра общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, orcid.org/0000-0002-1287-814X

Нагаев Фарит Робертович — хирургическое отделение, кафедра общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, orcid.org/0000-0002-8338-2766

О.В. Галимов¹, В.О. Ханов¹, А.Г. Сафаргалина^{1,*}, Д.Э. Байков¹, М.М. Хафизов^{1,2}, Ф.Р. Нагаев²

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

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

* **Контакты:** Сафаргалина Айгуль Гирфановна, e-mail: safargalinaaaa@icloud.com

Аннотация

Введение. Саркопения определяется как клинический синдромом, характеризующийся прогрессирующим заболеванием скелетных мышц, с потерей мышечной массы и силы, что приводит к ухудшению физической работоспособности. Распространенность саркопении в популяции варьирует от 5 до 13 % среди людей в возрасте 43,0 ± 11,1 года и достигает 50 % среди лиц старше 70 лет. Для диагностики саркопении используются различные методы, которые, однако, имеют свои ограничения, и на данный момент компьютерная томография считается наиболее точным методом для определения саркопении. В связи с этим актуальна разработка новых методов ранней диагностики саркопении. Цель нашего исследования заключается в изучении различных методов диагностики саркопении у пациентов, страдающих от морбидного ожирения. **Материалы и методы.** Авторами представлен анализ различных методов диагностики саркопении у больных морбидным ожирением, в том числе запатентованным способом, основанным на исследованиях, проведенных в клинике БГМУ на базе ФГБОУ ВО МЗ РФ (патент на изобретение № 2815157 от 11.03.2024). **Результаты и обсуждение.** При использовании предложенного способа диагностики саркопении, значении индекса саркопении, равному или меньшему 15, врачи диагностировали наличие саркопении. **Заключение.** Распространенность и степень тяжести саркопении сильно варьируют в зависимости от используемых классификационных критериев и пороговых значений. С учетом отсутствия единого метода диагностики необходимо не только продолжение исследований этой проблемы, но и внедрение в широкую клиническую практику подходов, направленных на активное выявление, профилактику и коррекцию саркопении. Показатели саркопении и ожирения, полученные при дополнительном предоперационном исследовании, предоставляют значимую прогностическую информацию, превосходящую индекс массы тела, и помогут определить направления и объем оперативных вмешательств, направленных на улучшение результатов выживаемости.

Ключевые слова: ожирение, бариатрическая хирургия, саркопения, компьютерная томография, методы диагностики, мышечный тонус, индекс массы тела

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Галимов О.В., Ханов В.О., Сафаргалина А.Г., Байков Д.Э., Хафизов М.М., Нагаев Ф.Р. Способ диагностики саркопении у больных с морбидным ожирением. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):158–162. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-158-162>

Поступила в редакцию: 24.03.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 06.05.2024

Принята к публикации: 07.05.2024

Method of Diagnosing Sarcopenia in Morbidly Obese Patients

Oleg V. Galimov¹, Vladislav O. Khanov¹, Aygul G. Safargalina^{1,*}, Denis E. Baikov¹, Munavis M. Khafizov^{1,2}, Farit R. Nagaev²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Aygul G. Safargalina, e-mail: safargalinaaa@icloud.com

Abstract

Introduction. Sarcopenia refers to a clinical syndrome characterized by progressive skeletal muscle disease, loss of muscle mass and strength resulting in impaired physical performance. The prevalence of sarcopenia in the population ranges from 5% to 13% in people aged 43.0 ± 11.1 years and reaches 50% in those over 70. Various methods have been used to diagnose sarcopenia, which, however, have their limitations. Currently, CT scanning is considered the most accurate method for the detection of sarcopenia. Therefore, the development of new methods for early diagnosis of sarcopenia appears relevant. **Aim.** To investigate different methods of diagnosing sarcopenia in morbidly obese patients. **Materials and methods.** The study presents an analysis of various methods for diagnostics of sarcopenia in morbidly obese patients, including a patented method based on the research conducted in the BSMU Clinic (Utility Patent No. 2815157 dated 11.03.2024). **Results and discussion.** Doctors used the suggested method of diagnosis, defined the value of sarcopenia index equal or less than 15, and diagnosed sarcopenia. **Conclusion.** The prevalence and severity of sarcopenia vary depending on the classification criteria and thresholds used. Since a unified diagnostic method is yet to be developed, it is necessary to continue research into this issue, and introduce sarcopenia detection, prevention, and correction techniques into widespread clinical practice. Indices of sarcopenia and obesity, obtained during an additional preoperative study, provide significant prognostic information superior to body mass index, thereby enabling the direction and scope of surgical interventions to be determined and survival outcomes to be improved.

Keywords: obesity, bariatric surgery, sarcopenia, computed tomography, diagnostic methods, muscle tone, body mass index

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Galimov O.V., Khanov V.O., Safargalina A.G., Baikov D.E., Khafizov M.M., Nagaev F.R. Method of diagnosing sarcopenia in morbidly obese patients. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):158–162. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-158-162>

Received: 24.03.2024

Revised: 06.05.2024

Accepted: 07.05.2024

Oleg V. Galimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0003-4832-1682

Vladislav O. Khanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0002-1880-0968

Aygul G. Safargalina — Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0002-0148-4559

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

Munavis M. Khafizov — Radiology Unit, Department of General Surgery, Transplantology and X-ray Diagnostics, orcid.org/0000-0002-1287-814X

Farit R. Nagaev — Surgery Unit, Department of General Surgery, Transplantology and X-ray Diagnostics, orcid.org/0000-0002-8338-2766

ВВЕДЕНИЕ

Термин «саркопения» впервые введен Розенбергом, происходит название от греческого слова *sarx* (плоть) и *penia* (потеря) [1]. В настоящее время Европейский консенсус определяет саркопению как сложный клинический синдром, который включает прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, сопровождающееся потерей мышечной массы и силы, которая приводит к снижению физической работоспособности [2]. Распространенность саркопении в популяции, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 13 % среди людей в возрасте $43,0 \pm 11,1$ года и достигает 50 % среди лиц старше 70 лет [3, 4]. Основным этиопатогенетическим механизмом является старение [5]. Однако в настоящее время установлено, что саркопения может возникать под действием различных факторов, таких как недостаток физической активности, эндокринные нарушения, злокачественные новообразования, хирургические операции на желудке, а также неадекватное питание [6–8].

Для диагностики саркопении используются биоимпедансный анализ (БИА), ультразвуковая диагностика (УЗИ), компьютерная томография (КТ), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), магнитно-резонансная томография (МРТ) [9]. Необходимо отметить, что достаточно сложно дать объективную оценку мышечной массы при использовании методов БИА и DXA. Это связано с тем, что данные методы сканируют весь организм и не способны оценить отдельные группы мышц. Более того, эти методы также охватывают паренхиматозные органы, что может приводить к ложноотрицательным результатам и, как следствие, неверной интерпретации данных при диагностике саркопении [10]. Ультразвуковое сканирование является эффективным методом определения изменений в качестве мышечной ткани, таких как фиброз. Однако его использование ограничивается ввиду отсутствия возможности точного количественного измерения мышечной массы и зависимостью от навыков оператора [11]. В свою очередь, магнитно-резонансная томография позволяет четко дифференцировать мышечную и жировую ткань, но данная процедура является дорогостоящей, а получение изображений занимает значительное время [12]. В настоящее время компьютерная томография является неинвазивным методом определения саркопении, который дает более точное представление о распределении мышечной ткани в организме человека [13]. Одним из наиболее известных способов определения саркопении является измерение площади мышечной ткани на уровне поясничных позвонков (L3) с последующим расчетом показателя скелетно-мышечного индекса (СМИ) [14, 15]. Тем не менее данный подход имеет некоторые недостатки, связанные с большим количеством переменных, которые представлены в виде выбора площади 8 мышц, а также отсутствием учета хода мышечных волокон. Несмотря на это, данный метод считается наиболее точным и воспроизводимым и фактически является «золотым стандартом» для изучения количественных характеристик мышечной ткани в процессе научно-исследовательской работы.

Учитывая изложенное, существует актуальность в поиске новых методов ранней диагностики саркопении, что позволит эффективно проводить профилактические мероприятия и выбирать объем оперативного вмешательства.

Цель нашего исследования — проанализировать различные способы диагностики саркопении у пациентов с морбидным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 30 пациентов (20 женщин, 10 мужчин), проходивших обследование и стационарное лечение в хирургическом отделении Клиники БГМУ. Критериями включения явились: возраст больных от 25 до 70 лет, ИМТ более 35 кг/м^2 . Средний возраст выборки составил 45–47 лет.

Всем пациентам был проведен стандартный комплекс диагностических обследований, соответствующих клиническим рекомендациям по диагностике и лечению данной патологии, а также дополнительные исследования, включающие в себя проведение денситометрии методом «total body», компьютерной томографии с определением скелетно-мышечного индекса, компьютерной томографии мягких тканей шеи по способу, разработанному нами, гистологическое исследование мышечной ткани.

Предлагаемый способ диагностики саркопении у больных с морбидным ожирением основан на результатах исследования, выполненного на базе ФГБОУ ВО МЗ РФ Клиники БГМУ и запатентован [16]. Сущность данного метода заключается в том, что всем пациентам выполнялась стандартная МСКТ органов головы или шеи без контрастирования на 1,25-срезовом компьютерном томографе GE Optima CT 660 со следующими параметрами: толщина среза — 1,25 мм, матрица изображения 512×512 , напряжение на трубке — 120 кВ, сила тока — 200 мАс.

После завершения исследования для оценки мышечной ткани изображения на уровне С2 шейного позвонка обрабатывались на мультимодальной рабочей станции с использованием стандартных пакетов программного обеспечения для морфометрического анализа — определения площади и плотности выделенного участка.

Постпроцессинговая обработка осуществлялась двумя независимыми врачами-специалистами. Визуализируется поперечный срез грудино-ключично-сосцевидной мышцы, выравненный по оси мышцы на уровне С2 позвонка. После подтверждения границ зоны интереса программа измеряет площадь, представляющую собой площадь мышцы, измеренную в mm^2 , и плотность выделенного участка, измеренную в единицах HU. Учитывая, что определение плотности биологической ткани первично проводят в единицах Хаунсфилда, необходим перевод соответствующих значений физической плотности в единицы СИ. Полученные показатели плотности мышечной ткани с каждой стороны суммируют и определяют среднее арифметическое значение. Далее по формуле определяют расчетный показатель, характеризующий саркопению. При значении индекса саркопении меньше или равном 15 диагностируют саркопению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В данное исследование было включено 30 пациентов, из которых 20 были женщины, а 10 — мужчины. Все они проходили обследование и лечение в хирургическом отделении клиники БГМУ. Для включения в исследование был установлен критерий: индекс массы тела (ИМТ) должен был быть больше 35 кг/м². Возраст больных составлял от 25 до 70 лет, средний возраст — 45–47 лет.

При значении индекса саркопении по предложенному способу меньше или равном 15 диагностировали саркопению.

Сравнение метода производилось на основе данных денситометрии, скелетно-мышечного индекса по компьютерной томографии мышц передней брюшной стенки и результатов гистологического исследования.

При определении саркопении предложенным нами методом получены следующие результаты: 21 (70 %) пациент имеет признаки саркопении; 9 (30 %) — нет. Наблюдается взаимосвязь этих результатов с результатами других методов исследования; в частности, при определении саркопении скелетно-мышечным

индексом саркопении выявлена у тех же больных: 22 (73 %) пациента. У одного из них имелись пограничные значения при определении СМИ, и при гистологическом исследовании признаков атрофии выявлено не было.

При проведении DXA, сканирующего весь организм, нельзя однозначно утверждать о наличии или отсутствии саркопении. В нашем исследовании предположить наличие саркопении по данным DXA можно у 16 человек (53 %); четверо из которых имели пограничные показатели.

Сравнительные результаты исследования различными методами представлены в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения — это важный аспект многих заболеваний и патологических состояний. Распространенность и тяжесть саркопении значительно варьируют в зависимости от используемой классификации и пороговых значений. Для облегчения сравнения результатов между различными исследованиями и популяциями по всему миру необходимо придерживаться существующих ре-

№ пациента, пол (М/Ж)	DXA (Т-критерий)	Атрофия мышечной ткани	КТ с определением скелетно-мышечного индекса, см ² /м ²	КТ с определением саркопении по предлагаемому способу
Пациент 1. Ж.	-1.0	есть	38,1	15
Пациент 2. Ж.	-1.0	есть	37,0	13.52
Пациент 3. М.	-1.5	есть	50,9	14.41
Пациент 4. Ж.	2.5	нет	39,9	26.77
Пациент 5. Ж.	1.0	есть	37,9	13.98
Пациент 6. Ж.	-1.0	есть	37,1	13.57
Пациент 7. Ж.	1.0	есть	35,4	12.96
Пациент 8. М.	-1.2	есть	51,1	13.84
Пациент 9. М.	-1.5	есть	50,1	13.51
Пациент 10. М.	-2.0	есть	47,5	12.75
Пациент 11. Ж.	2.0	нет	40,9	17.44
Пациент 12. Ж.	1.4	нет	44,7	18.18
Пациент 13. Ж.	1.3	есть	37,2	13.83
Пациент 14. Ж.	1.5	есть	35,9	12.92
Пациент 15. Ж.	1.2	есть	33,2	12.51
Пациент 16. Ж.	-1.4	есть	36,4	13.42
Пациент 17. Ж.	-2.5	есть	37,4	13.95
Пациент 18. Ж.	1.1	нет	40,4	26.77
Пациент 19. Ж.	2.3	нет	37,4	28.08
Пациент 20. М.	-1.5	есть	49,0	13.03
Пациент 21. Ж.	-1.0	нет	48,0	29.81
Пациент 22. Ж.	2.3	нет	57,0	20.12
Пациент 23. Ж.	1.7	нет	46,0	17.94
Пациент 24. Ж.	-1.8	есть	38,4	14.35
Пациент 25. Ж.	1.0	есть	33,6	6.02
Пациент 26. М.	-1.5	есть	47,9	12.91
Пациент 27. М.	-1.2	есть	43,9	10.85
Пациент 28. М.	-1.5	есть	37,6	11.33
Пациент 29. М.	-1.1	есть	49,9	13.88
Пациент 30. М.	1.2	нет	55,1	18.3

Таблица 1. Сравнительные показатели оценки саркопении различными методами
Table 1. Comparative assessment of sarcopenia by different methods

комендаций, учитывая отсутствие единого метода диагностики.

В связи с этим важно не только продолжать исследования основных аспектов этой серьезной проблемы, но и внедрять подходы, направленные на активное выявление, профилактику и коррекцию саркопении.

Дополнительные предоперационные исследования, включая показатели саркопении и ожирения, предоставляют важную прогностическую информацию, превосходящую индекс массы тела, и помогут определить направления и объем оперативных вмешательств, направленных на улучшение результатов выживаемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):990S–1. DOI: 10.1093/jn/127.5.990S
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Безденежных А.В., Сумин А.Н. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. *Клиническая медицина.* 2012;90(10):16–23.
- Хитарьян А.Г., Абовян А.А., Межунц А.В., Орехов А.А., Мельников Д.А., Саркисян А.В. и др. Риски развития саркопении после бариатрических операций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Амбулаторная хирургия.* 2022;19(2):142–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-2-142-151
- Mayhew A.J., Amog K., Phillips S., Parise G., McNicholas P.D., de Souza R.J., et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2019;48(1):48–56. DOI: 10.1093/ageing/afy106
- Mohapatra S., Gangadharan K., Pitchumoni C.S. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. *Dis Mon.* 2020;66(2):100866. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.06.008
- Voican C.S., Lebrun A., Maitre S., Lainas P., Lamouri K., Njike-Nakseu M., et al. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. *PLoS ONE.* 2018;13(5):e0197248. DOI: 10.1371/journal.pone.0197248
- Pekař M., Pekařová A., Bužga M., Holčý P., Soltes M. The risk of sarcopenia 24 months after bariatric surgery — assessment by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA): a prospective study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020;15(4):583–7. DOI: 10.5114/wi-itm.2020.93463
- Tagliafico A.S., Bignotti B., Torri L., Rossi F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med.* 2022;127(3):228–37. DOI: 10.1007/s11547-022-01450-3
- Cheng K.Y., Chow S.K., Hung V.W., Wong C.H., Wong R.M., Tsang C.S., et al. Diagnosis of sarcopenia by evaluating skeletal muscle mass by adjusted bioimpedance analysis validated with dual-energy X-ray absorptiometry. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):2163–73. DOI: 10.1002/jcsm.12825
- Zhao R., Li X., Jiang Y., Su N., Li J., Kang L., et al. Evaluation of appendicular muscle mass in sarcopenia in older adults using ultrasonography: a systematic review and meta-analysis. *Gerontology.* 2022;68(10):1174–98. DOI: 10.1159/000525758
- Liu J., Tang H., Lin T., Wang J., Cui W., Xie C., et al. Sarcopenia assessed by computed tomography or magnetic resonance imaging is associated with the loss of response to biologic therapies in adult patients with Crohn's disease. *Clin Transl Sci.* 2023 Aug 24. DOI: 10.1111/cts.13621
- Шеберова Е.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Потапов А.Л., Невольских А.А., Иванов С.А. и др. Роль компьютерной томографии в диагностике саркопении. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(3):125–33. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-125-133
- Prado C.M., Lieffers J.R., McCargar L.J., Reiman T., Sawyer M.B., Martin L., et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- Барбараш О.Л., Коков А.Н., Масенко В.Л., Кареева А.И. Способ определения саркопении с использованием количественной оценки мышечной ткани по данным компьютерной томографии грудной клетки: патент. Российская Федерация. 2754291 С1 от 01.12.2020.
- Сафаргалина А.Г., Галимов О.В., Ханов В.О., Байков Д.Э., Хафизов М.М., Нагаев Ф.Р. Способ диагностики саркопении у больных с морбидным ожирением: патент. Российская Федерация. 2815157 от 11.03.2024.

REFERENCES

- Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):990S–1. DOI: 10.1093/jn/127.5.990S
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Bezdenzhnykh A.V., Sumin A.N. Sarcopenia: prevalence, detection, clinical significance. *Clinical Medicine.* 2012;90(10):16–23 (In Russ.).
- Khitaryan A.G., Abovyan A.A., Mezheritsky A.V., Orekhov A.A., Melnikov D.A., Sarkisyan A.V., et al. Risk of sarcopenia after bariatric surgery in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ambulatsionnaya Khirurgiya.* 2022;19(2):142–51 (In Russ.). DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-2-142-151
- Mayhew A.J., Amog K., Phillips S., Parise G., McNicholas P.D., de Souza R.J., et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2019;48(1):48–56. DOI: 10.1093/ageing/afy106
- Mohapatra S., Gangadharan K., Pitchumoni C.S. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. *Dis Mon.* 2020;66(2):100866. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.06.008
- Voican C.S., Lebrun A., Maitre S., Lainas P., Lamouri K., Njike-Nakseu M., et al. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. *PLoS ONE.* 2018;13(5):e0197248. DOI: 10.1371/journal.pone.0197248
- Pekař M., Pekařová A., Bužga M., Holčý P., Soltes M. The risk of sarcopenia 24 months after bariatric surgery — assessment by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA): a prospective study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020;15(4):583–7. DOI: 10.5114/wi-itm.2020.93463
- Tagliafico A.S., Bignotti B., Torri L., Rossi F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med.* 2022;127(3):228–37. DOI: 10.1007/s11547-022-01450-3
- Cheng K.Y., Chow S.K., Hung V.W., Wong C.H., Wong R.M., Tsang C.S., et al. Diagnosis of sarcopenia by evaluating skeletal muscle mass by adjusted bioimpedance analysis validated with dual-energy X-ray absorptiometry. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):2163–73. DOI: 10.1002/jcsm.12825
- Zhao R., Li X., Jiang Y., Su N., Li J., Kang L., et al. Evaluation of appendicular muscle mass in sarcopenia in older adults using ultrasonography: a systematic review and meta-analysis. *Gerontology.* 2022;68(10):1174–98. DOI: 10.1159/000525758
- Liu J., Tang H., Lin T., Wang J., Cui W., Xie C., et al. Sarcopenia assessed by computed tomography or magnetic resonance imaging is associated with the loss of response to biologic therapies in adult patients with Crohn's disease. *Clin Transl Sci.* 2023 Aug 24. DOI: 10.1111/cts.13621
- Sheberova E.V., Silanteva N.K., Agababian T.A., Potapov A.L., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., et al. Role of computed tomography in sarcopenia detection. *Siberian journal of oncology.* 2023;22(3):125–33 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-125-133
- Prado C.M., Lieffers J.R., McCargar L.J., Reiman T., Sawyer M.B., Martin L., et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- Barbarash O.L., Kokov A.N., Masenko V.L., Kareeva A.I. Method for determining sarcopenia using a quantitative assessment of muscle tissue according to computer tomography of the chest: Russian Federation patent 2754291 C1. 2020 Dec 01.
- Safargalina A.G., Galimov O.V., Khanov V.O., Baikov D.E., Khafizov M.M., Nagaev F.R. Method for diagnosing sarcopenia in patients with morbid obesity: Russian Federation patent 2815157. 2024 March 11.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-163-173>



Механизмы метастазирования в позвоночник: новые перспективы

О.А. Бейлерли^{1*}, И.Ф. Гареев¹, В.Н. Павлов², Э.Р. Мусаев³, Г.Е. Чмутин⁴, Чунлеи Вонг⁵

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория, Башкирский государственный медицинский университет, Республика Башкортостан, Россия, Уфа

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

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

⁴Российский университет дружбы народов, Россия, Москва

⁵Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, Харбин

* **Контакты:** Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeylerli@mail.ru

Бейлерли Озал Арзуман оглы — к.м.н., старший научный сотрудник, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Гареев Ильгиз Фанилевич — к.м.н., старший научный сотрудник, orcid.org/0000-0002-4965-0835

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

Мусаев Эльмар Расим оглы — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-1241-3019

Чмутин Геннадий Егорович — д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова, orcid.org/0000-0002-3323-508X

Вонг Чунлеи — профессор, отделение нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-2661-5922

Аннотация

Метастазы являются ключевым механизмом распространения злокачественных опухолей, при котором клетки опухоли отделяются от первичного очага и формируют новые опухолевые узлы в различных частях организма. Костная ткань, включая позвоночник, часто поражается метастазами, что может значительно ухудшить прогноз и качество жизни пациентов. Метастазирование представляет собой сложный многоэтапный процесс, в ходе которого клетки опухоли претерпевают молекулярные и фенотипические изменения, позволяющие им мигрировать и адаптироваться к новым условиям в организме. Костные метастазы могут быть остеолитическими, вызывающими разрушение костей, или остеобластными, стимулирующими избыточное формирование костной ткани. Опухолевые клетки, попадая в кость, активируют остеокласты или остеобласты, что приводит к перестройке костной ткани и образованию замкнутого цикла разрушения костей и роста опухоли. Особенности опухолевых клеток определяются их генетическими и эпигенетическими изменениями, а также взаимодействием с окружающей средой. Понимание молекулярных и патофизиологических аспектов метастазирования в позвоночнике играет ключевую роль в разработке эффективных методов лечения и улучшении подходов к терапии. В данной работе рассматриваются новые терапевтические подходы, направленные на преодоление метастазирования в позвоночник с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: новообразований метастазы, позвоночник, костная ткань, патогенез, механизмы метастазирования, пролиферация клетки

Информация о конфликте интересов. Павлов Валентин Николаевич является главным редактором журнала «Креативная хирургия и онкология» и не принимал участия в редакционном рассмотрении и принятии решения о публикации данной статьи. Все авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Павлов В.Н., Мусаев Э.Р., Чмутин Г.Е., Вонг Ч. Механизмы метастазирования в позвоночник: новые перспективы. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):163–173. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-163-173>

Поступила в редакцию: 29.03.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 06.05.2024

Принята к публикации: 14.05.2024

Mechanisms of Spinal Metastases: New Perspectives

Ozal A. Beylerli — *Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, orcid.org/0000-0002-6149-5460*

Ilgiz F. Gareev — *Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, orcid.org/0000-0002-4965-0835*

Valentin N. Pavlov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology, orcid.org/0000-0003-2125-4897*

Elmar R. Musaev — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Oncology, orcid.org/0000-0002-1241-3019*

Gennadiy E. Chmutin — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Martynov Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-3323-508X, orcid.org/0000-0002-3323-508X*

Chunlei Wang — *Prof., Neurosurgery Unit, orcid.org/0000-0002-2661-5922*

Ozal A. Beylerli^{1,}, Ilgiz F. Gareev¹, Valentin N. Pavlov², Elmar R. Musaev³, Gennadiy E. Chmutin⁴, Chunlei Wang⁵*

¹ Central Research Laboratory, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

* **Correspondence to:** Ozal A. Beylerli, e-mail: obeylerli@mail.ru

Abstract

Metastases are considered to be a key mechanism for the spread of malignant tumors, whereby tumor cells separate from the primary site and form new tumor nodes in various parts of the body. Bone tissue, including the spine, is often affected by metastases, which can significantly worsen the prognosis and quality of life of patients. Metastasis comprises a complex multistep process during which tumor cells undergo molecular and phenotypic changes enabling them to migrate and adapt to new conditions in the body. Bone metastases can be osteolytic, causing bone destruction, or osteoblastic, stimulating excessive bone formation. Tumor cells enter the bone and activate osteoclasts or osteoblasts, thereby leading to remodelling of bone tissue and formation of a closed cycle of bone destruction and tumor growth. The characteristics of tumor cells are determined by their genetic and epigenetic changes, as well as interaction with the environment. Understanding the molecular and pathophysiological aspects of spinal metastasis is essential to developing effective treatments and improving therapeutic approaches. The paper considers new therapeutic approaches aimed at overcoming spinal metastasis in order to improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: neoplasm metastasis, spine, bone tissue, pathogenesis, mechanisms of metastasis, cell proliferation

Conflict of interest. Valentin N. Pavlov is the editor-in-chief of the journal *Creative Surgery and Oncology* and did not participate in the reviewing and accepting procedure associated with the publication of this paper. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Beylerli O.A., Gareev I.F., Pavlov V.N., Musaev E.R., Chmutin G.E., Wang Ch. Mechanisms of spinal metastases: new perspectives. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):163–173. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-163-173>

Received: 29.03.2024

Revised: 06.05.2024

Accepted: 14.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

От 20 до 50 % пациентов со злокачественными опухолями сталкиваются с метастазами в позвоночнике [1]. Период между возникновением первичной опухоли и появлением метастазов в позвоночнике зависит от типа и расположения исходного новообразования. Исследования показывают, что 80 % метастазов в позвоночнике исходят из четырех основных видов карцином: рак молочной железы (РМЖ), рак легких, рак предстательной железы (РПЖ) и почечноклеточный рак (ПКР) [2, 3]. РМЖ — самый распространенный источник костных метастазов среди женщин, причем у 65–85 % женщин с РМЖ обнаруживаются метастазы в кости [2, 3]. Среди мужчин метастазы чаще всего вызывает рак легких и РПЖ [2, 3]. Злокачественные опухоли костей позвоночника у детей, такие как остеосаркома, саркома Юинга, лимфома и метастатическая нейробластома, встречаются редко, но для эффективного лечения требуют быстрой диагностики. Достижения в области визуализации, хирургических методов, лучевой и химиотерапии улучшили показатели выживаемости и снизили частоту рецидивов, особенно при опухолях низкой степени злокачественности. Однако прогноз остается очень плохим для опухолей высокой степени злокачественности с отдаленными метастазами. Раннее выявление и направление в специализированные онкологические центры имеют решающее значение для оптимизации результатов лечения пациентов [4]. Риск развития метастазов в позвоночнике увеличивается с возрастом пациента, длительностью с момента диагностики первичного заболевания и наличием других заболеваний [1].

Механизмы формирования метастазов в позвоночнике включают перенос опухолевых клеток из первичного очага, их установление в позвоночнике и последующий рост метастатической опухоли [5–7]. Для начала опухолевые клетки должны преодолеть барьеры внутри первичной опухоли и строму. Уменьшение уровня экспрессии различных адгезионных молекул позволяет этим клеткам отделяться и формировать опухолевые эмболы, которые далее могут проникать в кровеносные сосуды для транспортировки по организму. Эти клетки также должны уклоняться от иммунной системы. Если опухолевые клетки успешно преодолеют эти препятствия, они могут начать метастазировать в позвоночник и разрастаться в костном мозге. Венозные, артериальные и лимфатические системы служат основными маршрутами метастазирования в позвоночник. Опухолевые клетки, проникающие в кость, активизируют выработку ростовых факторов, стимулирующих остеобластические или остеолитические процессы. Множество молекул, включая матриксные металлопротеиназы (ММР), протеогликаны, интерлейкины, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), участвуют в этих процессах, но понимание молекулярно-биологических механизмов метастазирования в позвоночник все еще недостаточно и требует дальнейших исследований [5–7]. В данной работе рассматриваются ключевые патофизиологические механизмы, задействованные

в распространении метастазов в позвоночник, и предлагаются новые терапевтические подходы, такие как генная терапия, влияющая на регуляцию сигнальных путей и генов в данном патологическом процессе.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ

Кость является активной тканью, регулируемой множеством факторов, и содержит два ключевых типа клеток: остеобласты и остеокласты. Остеобласты — это специализированные клетки, формирующие кость, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Они способствуют выработке факторов, стимулирующих остеокласты, и производят костный матрикс. Некоторые остеобласты трансформируются в остециты внутри костного матрикса, которые действуют как механосенсоры, стимулирующие ремоделирование кости путем активации остеобластов и остеокластов [8, 9]. Остеоциты — это древние клетки, обнаруженные в костях ранних рыб и динозавров, они широко распространены, но недостаточно изучены в биологии позвоночных. Эти клетки встроены в кость и могут модифицировать окружающий ее матрикс посредством механизмов, отличных от механизмов остеобластов и остеокластов. Они связываются с другими костными клетками через сигнальные пути, такие как RankL/OPG и Sost/Dkk1/Wnt. Кроме того, остеоциты действуют как эндокринные клетки, влияющие на функции почек, поджелудочной железы и мышц, и чувствительны к механическим раздражителям, помогая адаптировать структуру кости для удовлетворения механических потребностей [10, 11]. Ремоделирование кости является жизненно важным процессом для поддержания здоровья костей взрослого человека, включающим как фазы костеобразования, так и фазы резорбции. Равновесие между этими фазами имеет решающее значение для поддержания костной массы и общего минерального баланса в организме (рис. 1) [11, 12]. Апоптоз остеоцитов уменьшает выработку TGF- β , подавляющего остеокластогенез. Мононуклеарные предшественники моноцитов, макрофаги и остеокласты привлекаются и активизируются остеобластными клетками через цитокины RANKL и M-CSF, связанные с образованием остеокластов [11, 12].

Гормоны, включая паратиреоидный гормон (ПТГ), эстроген и кальцитонин, существенно влияют на процесс ремоделирования костей. ПТГ влияет на здоровье костей посредством множества клеточных и молекулярных процессов. Постоянное воздействие высоких уровней ПТГ обычно приводит к чистой потере костной массы, хотя и ускоряет костеобразование остеобластами. Напротив, периодическое использование аналогов ПТГ является единственным одобренным FDA анаболическим лечением остеопороза, которое увеличивает костную массу [13]. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), также известный как CCL2, является ключевым медиатором воспаления, который привлекает различные иммунные клетки, такие как моноциты и Т-клетки, и играет решающую роль во многих заболеваниях. Он действует посредством хемокинового

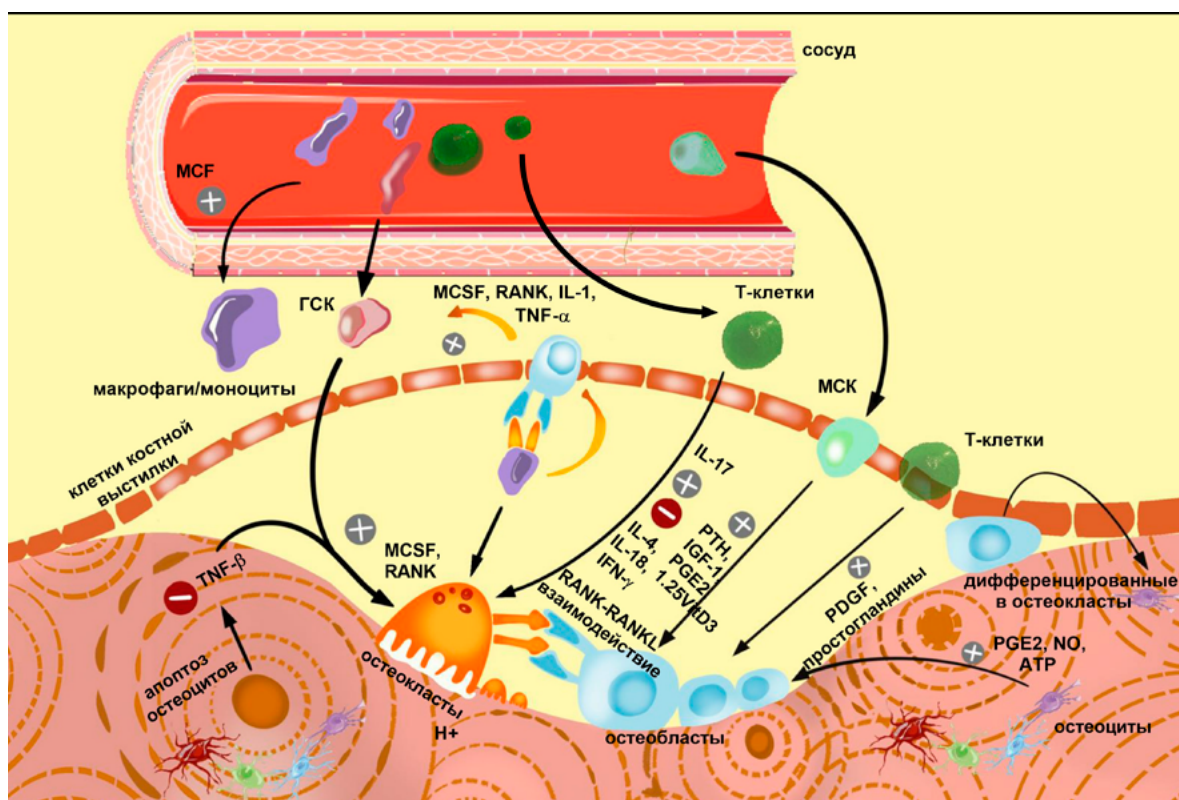


Рисунок 1. Механизм ремоделирования костной ткани в норме. Процесс, инициируемый остеобластами, которые происходят из плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток по пути Wnt/β-катенин и стимулируются такими гормонами, как паратиреоидный гормон (ПТГ). Эти клетки играют роль в формировании кости, тогда как остеокласты, происходящие из мононуклеарных предшественников, активированных колониестимулирующим фактором макрофагов (M-CSF) и рецептор-активатором лиганда NF-κB (RANKL), ответственны за резорбцию кости. В ответ на повреждение кости остеокласты модулируют активность остеокластов, изменяя секрецию цитокинов и факторов роста, что дополнительно влияет на резорбцию и формирование кости. Цикл завершается переходом некоторых остеобластов в остеокласты или выстилающие клетки, которые регулируют темпы формирования кости, излучая тормозные сигналы

Figure 1. The mechanism of normal bone tissue remodelling. A process is initiated by osteoblasts, derived from pluripotent mesenchymal stem cells through the Wnt/β-catenin pathway and stimulated by hormones such as parathyroid hormone (PTH). These cells matter in bone formation, while osteoclasts, derived from mononuclear progenitors activated by macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and receptor activator of NF-κB ligand (RANKL), are responsible for bone resorption. In response to bone damage, osteocytes modulate osteoclast activity by altering the secretion of cytokines and growth factors, thereby affecting bone resorption and formation. The cycle ends with the transition of some osteoblasts to osteocytes or lining cells, which regulate the rate of bone formation by emitting inhibitory signals

рецептора-2 (CCR2) с мотивом CC, участвуя в хемотаксической активности и увеличивая приток кальция. В скелетной системе на экспрессию CCL2 влияют множество факторов, включая гормоны и цитокины, а его взаимодействие с CCR2 запускает несколько важных сигнальных путей, таких как PI3K/Akt/ERK/NF-κB. Понимание динамики CCL2 и CCR2 может привести к новым методам лечения воспалительных и скелетных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и остеопороз [14]. В этих условиях происходит уменьшение производства остеопротегерина (OPG), рецептора-ловушки для RANKL, который ингибирует остеокластогенез. Параллельно увеличивается синтез M-CSF и RANKL, что усиливает формирование остеокластов [15].

Остеоциты, служащие механосенсорными клетками в костях, играют ключевую роль в регуляции образования остеокластов посредством экспрессии рецептора-активатора лиганда ядерного фактора κB (RANKL), который жизненно важен для развития остеокластов как в нормальных, так и в патологических условиях. Отмечается, что присутствие цитокинов, таких как

TNF-α, усиливает экспрессию RANKL в остеокластах, тем самым способствуя образованию остеокластов. Кроме того, TNF-α также усиливает экспрессию склеростина, что еще больше способствует активности остеокластов [16]. В одном из исследований изучается влияние механического стресса на периодонтальную связку (PDL) у молодых мышей, уделяя особое внимание биомолекулярным изменениям в пространствах PDL, которые расширяются или сужаются в результате движения зубов. Используя механическое тестирование и рентгеновскую микрокомпьютерную томографию, исследование подчеркивает деформацию кровеносных сосудов и активное ремоделирование на границах раздела PDL-кость и PDL-цемент, отмеченное присутствием ключевых белков, таких как остерикс, костный сиалопротеин и другие.

Исследование также выявило совместную локализацию нервных пучков с многоядерными клетками и сосудистыми структурами, что указывает на механизм управляемой нервами остеокластической активности, необходимой для ремоделирования. Эти результаты

подчеркивают потенциал целевых фармакологических вмешательств для манипулирования положением зубов путем изменения механической нагрузки, которая влияет на динамику минералов в энтезисе, тем самым способствуя регенерации тканей и ортодонтической коррекции [17]. После резорбции поврежденного костного материала моноклеарные реверсивные клетки вступают в процесс, обеспечивающий переход от резорбции к формированию кости. В фазе формирования кости мезенхимальные стволовые клетки (МСК) набираются и дифференцируются в остеобласты под воздействием местных ростовых факторов и гормонов. Ключевые идентифицированные молекулярные игроки включают ядерные рецепторы и факторы транскрипции, такие как рецептор γ , активирующий пролифератор пероксисом (PPAR γ) и эстрогенсвязанный рецептор α (ERR α), а также их кофактор транскрипции, коактиватор PPAR γ 1- β (PGC-1 β), а также метаболические и трансмембранные компоненты, такие как НАДН: убихиноноксидоредуктаза, железо-серный белок 4 (Ndufs4) и рецептор липопротеинов очень низкой плотности (VLDLR). Эти молекулы помогают стимулировать дифференцировку остеокластов, одновременно подавляя воспалительную активность макрофагов.

Эта сложная регуляция предлагает новое понимание взаимодействия между врожденным иммунитетом и ремоделированием костей [18]. Гибель скелетных клеток, таких как хондроциты, остеобласты и остециты, играет решающую роль как в нормальном функционировании, так и в нарушениях скелетной системы, влияя на развитие, поддержание и восстановление, а также способствуя таким заболеваниям, как остеоартрит и остеопороз. Ключевые регуляторные процессы включают апоптоз этих клеток, который оказывает значительное влияние на динамику костей. Остециты также участвуют в этом процессе, выделяя простагландин E2 (PGE2), оксид азота (NO) и АТФ для стимуляции остеобластов [11, 19]. Этот сложный баланс гибели клеток и регуляторных механизмов влияет на целостность скелета и патогенез заболеваний скелета. В итоге устанавливается динамичный баланс между активностью остеокластов и остеобластов, поддерживающий постепенную резорбцию и формирование кости. В здоровом состоянии микроокружение кости постоянно поддерживает этот баланс, однако метастатические поражения могут нарушить систему RANK/OPG, что приводит к повышенной резорбции кости и местному воспалению [20–22].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА

Около 70 % симптоматических метастатических поражений позвоночника выявляются в грудном отделе и 20 % в поясничном [1]. Исследование, проведенное Jaffe и коллегами, показало, что более 70 % пациентов, умерших от злокачественных опухолей, имели метастазы в позвоночнике, преимущественно в грудном его отделе [23]. В то же время другие исследования выявили частое поражение поясничного отдела позвоночника. Шейный отдел редко рассматривался в крупных иссле-

дованиях как локализация метастаз, что связано с его относительно низкой частотой поражения [24]. Более половины пациентов с метастазами в позвоночнике страдают от множественных поражений. От 10 до 38 % пациентов имеют множественные поражения несмежных сегментов [25, 26]. Gilbert и его коллеги обнаружили, что при метастазировании РМЖ и рака легких чаще всего поражается грудной отдел позвоночника [27]. Однако метастазы могут распространяться на весь позвоночник. РПЖ обычно поражает поясничный отдел позвоночника, крестец и таз.

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОТ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА К ПОЗВОНОЧНИКУ

Имеются четыре основных маршрута метастазирования в позвоночник: венозный, артериальный, лимфатический и прямой. Наиболее часто метастазы в позвоночник происходят через венозную систему. Опухолевые эмболы, которые представляют собой скопления опухолевых клеток, для закрепления в костномозговых пространствах позвоночника должны преодолеть капиллярные сети печени и легких. В процессе этого перемещения часто формируются дополнительные метастатические очаги в этих органах [28, 29].

Венозное распространение

После поступления артериальной крови в позвоночник она отводится через крупную центральную базивертебральную вену и множество меньших параартикулярных вен. Обычно от 5 до 10 % кровотока через портальную и полые системы перенаправляется в позвоночные венозные системы. Эти венозные пути связаны с эпидуральным венозным сплетением, системой без клапанов в позвоночном канале, которую Бэтсон первым предложил как возможный маршрут метастазов в позвоночник [30]. Венозное сплетение Бэтсона находится в эпидуральном пространстве между позвоночником и твердой мозговой оболочкой, охватывающей спинной мозг, и соединено с основными венами, ведущими венозную кровь обратно к сердцу, включая верхнюю и нижнюю полые вены. Отсутствие клапанов в этом сплетении позволяет обратному кровотоку увеличиваться при повышении давления в системе полых вен [31, 32]. Исследования Бэтсона *in vivo* подтвердили, что эпидуральное венозное сплетение является потенциальной дорогой для метастазирования раковых клеток в позвоночник [32].

Артериальное распространение

Артериальное распространение также является одним из путей метастатического поражения позвоночника. Опухолевые эмболы могут передвигаться по артериальной системе и достигать позвонков через артерии, которые их снабжают. К примеру, клетки рака легких могут непосредственно поражать позвоночник через сегментарные артерии, что считается распространенным маршрутом метастазирования для этого вида рака [33].

Прямое воздействие

Прямое проникновение метастазов также рассматривается как возможный путь распространения при

РПЖ или раке легких. Опухоли, находящиеся в абдоминальном пространстве или средостении, могут прорасти напрямую в тела позвонков или проникать в спинномозговой канал через межпозвоночные отверстия вдоль периферических нервов. Это помогает объяснить, почему РПЖ чаще метастазирует в кости таза и поясничный отдел позвоночника, в то время как рак легких и РМЖ чаще поражают грудной отдел [33, 34].

Лимфатическое распространение

Еще одним путем метастазирования в позвоночник является лимфогенный путь. Хотя с помощью лимфангиографии можно обнаружить лимфатические каналы в костях, их роль как пути для распространения злокачественных опухолей до конца не установлена [35].

МЕХАНИЗМ ЛОКАЛИЗАЦИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

Метастазирование в позвоночник — это многогранный процесс, при котором опухолевые клетки перемещаются из первичного очага поражения в позвоночник, включающий несколько важных этапов. Первоначально опухолевые клетки пролиферируют в пределах первичного опухолевого участка. По мере их роста уменьшение количества молекул клеточной адгезии позволяет этим клеткам отделяться от основной опухолевой массы. Впоследствии они проникают в близлежащие кровеносные сосуды, прорывая базальную пластинку и эндотелий, которые являются структурными барьерами кровеносных сосудов. Попав в кровоток, эти опухолевые клетки циркулируют, пока не достигнут области позвоночника. Там они начинают процесс колонизации и пролиферации в пространствах костного мозга, создавая новые места роста опухоли [36].

Эти процессы в значительной степени происходят благодаря активности протеиназ, включая ММР, сериновые, цистеиновые и аспарагиновые протеиназы, стромелизин и урокиназный тип активатора плазминогена (uPA). Эти ферменты разрушают базальную мембрану и окружающие ткани, деградируя такие компоненты, как коллаген IV типа, ламинин и протеогликаны, а также влияют на межклеточную адгезию, модифицируя клеточные адгезивные рецепторы [37, 38]. Инвазивные свойства опухолевых клеток также связаны с изменениями в экспрессии интегринов, кадгеринов, иммуноглобулинов и селектинов, включая снижение экспрессии E-кадгерина и повышение экспрессии CD44 [39]. Костный мозг создает уникальную микросреду, которая поддерживает колонизацию опухолей, особенно на поздних стадиях рака, таких как рак молочной железы, простаты и легких. Взаимодействие между опухолевыми клетками и динамической средой костного мозга, включая такие процессы, как кроветворение, остеогенез и иммунные реакции, способствует метастазированию в кости. Эти взаимодействия происходят в специализированных тканевых нишах, которые регулируют поведение опухолевых клеток, такое как засев, покой и рост [40]. Преимущество метастатических поражений в областях скелета с красным костным мозгом, таких как тела позвонков, ребра, подвздошные кости, грудина,

головка бедренной кости и эпифизы длинных костей, может быть объяснено богатой васкуляризацией этих областей. Это облегчает транспортировку опухолевых клеток в указанные части скелета, а снижение скорости кровотока и образование микротромбов способствуют их адгезии и фиксации на сосудистом эндотелии [25]. Согласно другой теории, опухолевые клетки мигрируют и обосновываются в определенных тканях, потому что именно там создаются условия, благоприятные для их роста. В этом помогают факторы роста, цитокины, ферменты и гормоноподобные вещества, присутствующие в костной ткани и костном мозге, которые в сочетании с аналогичными факторами, вырабатываемыми самими опухолевыми клетками, создают подходящую микросреду для имплантации и развития метастазов [41, 42].

Ферменты, такие как ММР, костный сиалопротеин (BSP) и остеопонтин (OPN), играют важную роль в имплантации опухолевых клеток в костный мозг, разрушая внеклеточный матрикс и модифицируя клеточные и клеточно-матричные взаимодействия, что стимулирует ангиогенез [43]. После того как опухолевые клетки укореняются в костномозговых пространствах, развитие метастатических опухолей и проявление клинических симптомов, таких как болевой синдром, зависят от множества факторов, включая взаимодействие с окружающей костью и клетками костного мозга, уровень экспрессии молекул адгезии, доступность пространства, степень васкуляризации и тип ремоделирования костной ткани [43].

ОСТЕОЛИТИЧЕСКИЕ И ОСТЕОБЛАСТИЧЕСКИЕ МЕТАСТАЗЫ

Основными видами метастатических поражений костной ткани являются остеолитический (остеокластический) и остеобластический типы, каждый из которых характеризуется преобладанием активности соответствующего типа клеток. В обоих случаях происходит нарушение равновесия между процессами формирования новой кости и ее резорбции [44]. Несмотря на этот дисбаланс, существует все больше данных, указывающих на частое сочетание остеолитических и остеобластных метастазов, приводящее к формированию смешанного типа поражений костной ткани. Согласно анализу биохимических маркеров метаболизма костной ткани, метастазы в костях от рака легкого обычно имеют остеолитический характер, в то время как РПЖ чаще вызывает остеобластические метастазы [45]. Процессы развития остеокластических и остеобластных метастазов костной ткани представлены на рисунке 2.

Механизмы остеолитических метастазов

Рак молочной железы — это наиболее частая причина остеолитических метастазов в костной ткани [46]. Остеокласты, происходящие из миелоидного ряда, являются критически важными клетками, ответственными за резорбцию кости как при физиологических, так и при патологических состояниях. Их дифференциация от миелоидных предшественников включает взаимодействие между различными рецепторами и лигандами, включая

CSF-1R с M-CSF, RANK с RANKL и интегрины с их лигандами. Эти клетки играют центральную роль в развитии таких заболеваний, как остеопороз, ревматоидный артрит и остеолит, индуцированный раковыми клетками. Недавние исследования подчеркнули значительную роль нерецепторных тирозинкиназ и липидкиназ в активности остеокластов, указывая на ингибиторы низкомолекулярных киназ как на перспективные методы лечения заболеваний, связанных с патологической потерей костной массы. В частности, было показано, что липидкиназы, такие как PI3K β и PI3K δ , наряду с тирозинкиназами, такими как Src-семейство и Syk, играют решающую роль в дифференцировке и функционировании остеокластов [47]. В частности, высокие уровни белка, ассоциированного с паратиреоидным гормоном (PTHrP), являются ключевым фактором в развитии остеолитических поражений, особенно в местах метастазирования. Экспрессия PTHrP в метастазах костной ткани значительно выше, чем в метастазах мягких тканей или в первичной опухоли [48, 49].

В исследовании Zheng и др. изучается влияние общих флавоноидов шлемника бородчатого D. Don (TF-SB) на метастазы карциномы молочной железы в кости, уделяя особое внимание остеолитическим процессам, запускаемым опухолевыми факторами, такими как белок, родственник паратиреоидному гормону (PTHrP), рецептор-активатор ядерного лиганда фактора-кВ (RANKL) и остеопротегерин (OPG). Используя клеточные линии MDA-MB-231 и модели голых мышей, исследователи продемонстрировали, что TF-SB ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию раковых клеток дозозависимым образом. Кроме того, было показано, что TF-SB снижает активность остеокластов и контролирует секрецию связанных с остеолитом факторов PTHrP и RANKL/OPG, эффективно предотвращая метастазирование в кости, не влияя на размер опухоли или выживаемость мышей [50].

Активация сигналов через RANKL участвует в дифференцировке предшественников остеокластов через такие факторы транскрипции, как NF- κ B и AP1, а также через активацию Jun N-концевой киназы (JNK), экстрацеллюлярно регулируемых киназ 1/2 (Erk1/2) и митоген-активируемой протеинкиназы p38, что приводит к резорбции костной ткани [22, 51]. Когда костная ткань резорбируется, активируются ростовые факторы, такие как TGF- β , PDGF, IGF-1, кальций (Ca²⁺) и фактор роста фибробластов (FGF), создавая замкнутый цикл, способствующий дальнейшему развитию метастатических поражений остеолитического типа [52]. Высвобождение TGF- β из минерализованного костного матрикса поддерживает активность опухоли и местную пролиферацию опухолевых клеток, активируя рецептор TGF-beta RII и регуляторные белки Smad [53–55]. Также TGF- β угнетает пролиферацию Т-клеток и активность NK-клеток, подавляя иммунную систему. Опухолевые клетки, активированные TGF- β , демонстрируют усиленную пролиферацию и продукцию PTHrP, а также усиленную инвазию и метастазирование благодаря взаимодействию с тромбоцитами, которые высвобождают TGF- β [56, 57]. Эти процессы

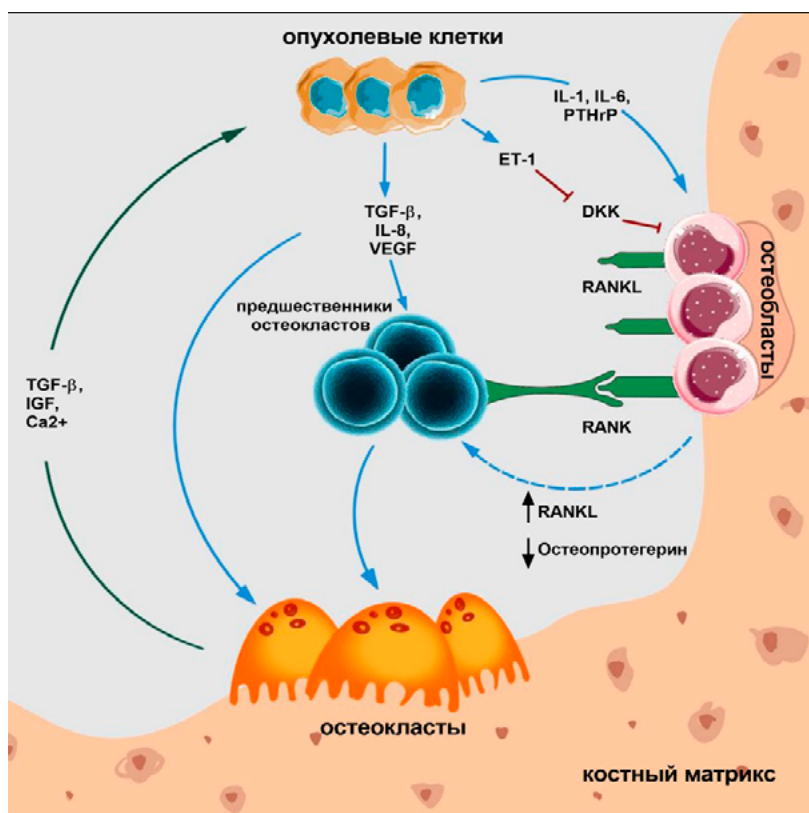


Рисунок 2. Развитие остеокластических и остеобластных типов метастатических повреждений костной ткани. Опухолевые клетки взаимодействуют с остеокластами и остеобластами в костной ткани, вызывая местное усиление выработки факторов, которые стимулируют развитие остеокластов и остеобластов. В ответ на это зрелые остеокласты выделяют факторы, способствующие выживанию клеток, такие как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), что поддерживает выживаемость и пролиферацию опухолевых клеток

Figure 2. Development of osteoclastic and osteoblastic types of metastatic bone tissue damage. Tumor cells interact with osteoclasts and osteoblasts in bone tissue, causing a local increase in the production of factors that stimulate the development of osteoclasts and osteoblasts. In response, mature osteoclasts release cell prosurvival factors such as insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and transforming growth factor beta (TGF- β), thereby supporting tumor cell survival and proliferation

представляют собой «порочный круг», ломка которого может предложить новые возможности для терапии. Ингибирование TGF- β с помощью ингибиторов рецептора I TGF- β уже показало уменьшение роста опухоли и метастазирования в предыдущих исследованиях, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этом направлении [58].

Механизмы остеобластических метастазов

Остеобластические метастазы представляют собой сложный процесс, в котором опухолевые клетки взаимодействуют с костной микросредой, активно изменяя ее через ряд молекулярных и клеточных механизмов [59–61]. Этот процесс начинается с того, что опухолевые клетки секретируют различные факторы роста, такие как эндотелин-1 (ET-1), TGF- β , IGF-1, FGF, PDGF и Wnt [62–64]. Эти факторы активируют остеобласты, стимулируя их пролиферацию и дифференциацию, что ведет к усиленному формированию костной ткани на местах метастазов. Эндотелин-1 особенно значим в контексте остеобластических метастазов. Он действует как мощный митоген для остеобластов

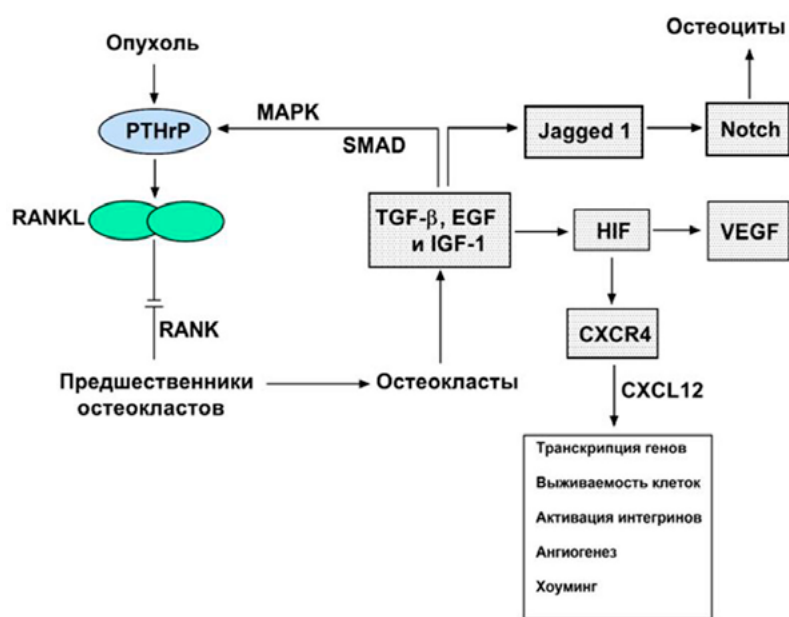


Рисунок 3. Взаимодействия между опухолью и остеокластами. Белок, связанный с паратиреоидным гормоном (PTHrP), производимый опухолевыми клетками, стимулирует экспрессию RANKL на остеобластах и других стромальных клетках через рецептор паратиреоидного гормона 1. RANKL взаимодействует с рецептором RANK на остеокластах, что приводит к их активации и последующей резорбции кости. Этот процесс вызывает высвобождение ростовых факторов, таких как TGF-β, EGF и IGF-1, которые дополнительно усиливают продукцию PTHrP. TGF-β также активирует сигнальные пути Smad и MAPK, увеличивает активность Jagged1, ведущего к активации пути Notch в остеоцитах, и стимулирует выработку VEGF и CXCR4 под действием HIF.

Figure 3. Interactions between tumor and osteoclasts. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), produced by tumor cells, stimulates the expression of RANKL on osteoblasts and other stromal cells through parathyroid hormone receptor 1. RANKL interacts with the RANK receptor on osteoclasts, leading to their activation and subsequent bone resorption. This process causes the release of growth factors such as TGF-β, EGF and IGF-1 to further enhance PTHrP production. TGF-β also activates the Smad and MAPK signalling pathways, increases the activity of Jagged1 leading to activation of the Notch pathway in osteocytes, and stimulates the production of VEGF and CXCR4 by HIF.

и усиливает передачу сигналов через сигнальные пути Wnt за счет подавления DKK-1, антагониста Wnt-пути [65–67]. Такое подавление приводит к усилению остеобластной активности и ускорению формирования новой костной ткани в зонах метастазирования. Сериновая протеаза калликреина, известная как простат-специфический антиген (ПСА), также играет ключевую роль в регуляции микро среды костной ткани [68–70]. ПСА, выделяемый опухолевыми клетками, расщепляет белки, подавляя активность остеокластов, что снижает резорбцию кости и одновременно стимулирует остеобласты к высвобождению факторов роста, таких как IGF-1 и TGF-β, которые усиливают их дифференциацию и пролиферацию. Протеаза uPA, выполняющая функции медиатора, контролирует пролиферацию опухолевых клеток и активацию остеокластов, поддерживая динамичный баланс между разрушением и формированием костной ткани. Эти механизмы подчеркивают сложность взаимодействий между опухолевыми клетками, остеобластами и остеокластами, формируя циклы активации и подавления, которые определяют прогрессирование остеобластических метастазов [71, 72].

Понимание этих взаимодействий предоставляет новые возможности для разработки целенаправленных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию метастатической активности и поддержку костной структуры, что может значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с метастазами в кости. Эти данные подчеркивают значимость микроокружения метастатической опухоли для развития остеобластных метастатических поражений костной ткани, что иллюстрировано на рисунке 4.

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Известно, что метастатические поражения позвоночника инициируют воспалительные процессы, привлекая Т-лимфоциты и макрофаги, которые инфильтрируют опухоль [73]. Исследования указывают, что Т-клетки могут регулировать рост опухолевых клеток в костях, не завися от их взаимодействия с клетками самой костной ткани. В костном мозге пациентов с РМЖ обнаруживаются Т-клетки памяти, что предполагает их возможную роль в иммунном контроле над опухолью [74]. Активированные Т-клетки усиливают выработку RANKL, что напрямую способствует развитию остеокластов [75]. У пациентов с костными метастазами, включая позвоночник, предшественники остеокластов могут дифференцироваться в зрелые остеокласты в присутствии Т-клеток даже без M-CSF и RANKL, в то время как деплеция Т-клеток препятствует образованию зрелых остеокластов [75, 76]. Также Т-клетки стимулируют выработку интерлейкина-7 (IL-7), который оказывает двойное воздействие на остеокласты, усиливая продукцию RANKL и фактора некроза опухоли (TNF) из Т-клеток, что способствует формированию зрелых остеокластов [77]. Клетки Th17, специфическое подмножество Т-хелперов, секретируют TGF и TNF, активируя остеокласты и стимулируя резорбцию кости, тем самым поддерживая замкнутый цикл роста метастатической опухоли в позвоночнике [78]. Требуется дополнительные исследования для определения роли различных подмножеств Т-клеток в механизме метастазирования в позвоночник.

Механизмы метастазирования в позвоночнике включают в себя сложные взаимодействия между опухолевыми клетками и различными компонентами иммунной системы, включая клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC), которые играют центральную роль в этом процессе [79–81]. MDSC представляют собой разнообразную группу патологически активированных миелоидных клеток с иммуносупрессивными свойствами. Они формируются из незрелых миелоидных клеток под воздействием различных цитокинов и факторов роста. Когда опухоль формируется, MDSC могут активироваться и подавлять иммунный ответ, способствуя выживанию и распространению опухолевых клеток [82, 83]. Эти клетки обладают способностью подавлять активность естественных киллеров (NK) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) через различные механизмы, такие как выработка аргиназы, индубильной синтазы оксида азота (iNOS), TGF-β, IL-10 и цистеина [83–85]. Более того, MDSC способствуют

формированию опухолевого микроокружения и поддержанию метастазов. Они могут создавать «предметастатическую нишу», привлекаясь к будущим местам метастазирования под воздействием факторов роста и цитокинов, выделяемых первичными опухолевыми клетками [86]. После формирования предметастатической ниши MDSC взаимодействуют с опухолевыми клетками, стимулируя их пролиферацию и ЭМП, что способствует агрессивному развитию метастазов. Таким образом, патологически активированные миелоидные клетки, особенно MDSC, играют важную роль в метастазировании в позвоночнике, подавляя иммунный ответ и способствуя формированию и распространению опухолевых очагов. Понимание этих механизмов может предложить новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на управление иммунным ответом и предотвращение метастазирования в позвоночнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастазирование в позвоночнике представляет собой сложный процесс, который включает несколько фаз, начиная с колонизации и заканчивая активным ростом опухоли. Несмотря на значительные успехи в области консервативного и хирургического лечения метастатических поражений позвоночника, остаются серьезные проблемы и вопросы, которые мешают достижению высокой эффективности терапии. В контексте микроокружения первичной опухоли клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC) играют важнейшую роль в подавлении иммунного ответа, обеспечивая уклонение опухолевых клеток от атак иммунной системы. Их иммуносупрессивная функция включает подавление активности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток), что способствует распространению метастазов на отдаленные участки. Механизмы, позволяющие опухолевым клеткам уклоняться от иммунного ответа, остаются недостаточно изученными, однако их понимание представляет собой перспективу для идентификации новых целей для терапевтического вмешательства. Подробное изучение молекулярных и клеточных механизмов на разных этапах развития опухоли является важным направлением будущих исследований, которое может привести к разработке эффективных методов профилактики и лечения метастатических поражений позвоночника, улучшая исходы для пациентов. Таким образом, интегрированное понимание молекулярных, клеточных и иммунологических механизмов метастазирования в позвоночнике открывает новые перспективы для разработки инновационных стратегий лечения и повышения качества жизни пациентов, страдающих от метастатических поражений позвоночника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Wu M.Y., Li C.J., Yiang G.T., Cheng Y.L., Tsai A.P., Hou Y.T., et al. Molecular regulation of bone metastasis pathogenesis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46(4):1423–38. DOI: 10.1159/000489184
- McCabe F.J., Jadaa M.M., Byrne F., Devitt A.T., McCabe J.P. Spinal metastasis: The rise of minimally invasive surgery. *Surgeon.* 2021;S1479-666X(21)00140-2. DOI: 10.1016/j.surge.2021.08.007

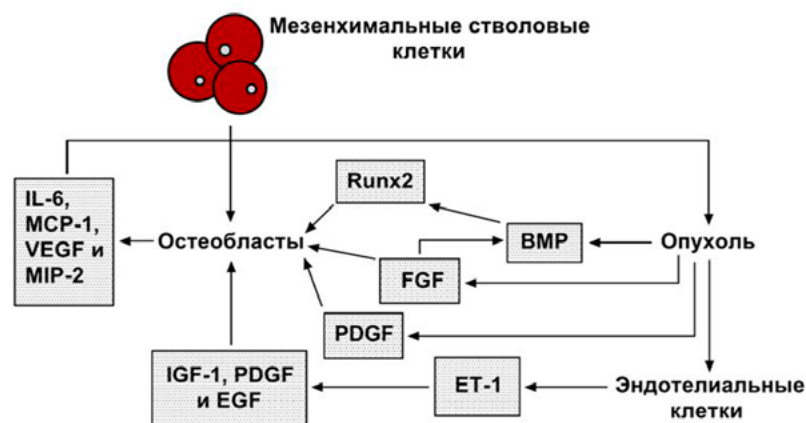


Рисунок 4. Взаимодействия между опухолью и остеобластами. Опухолевые клетки способствуют формированию остеобластов, вырабатывая стимулирующие факторы, такие как костный морфогенетический белок (BMP), фактор роста фибробластов (FGF) и субъединица В фактора роста из тромбоцитов (PDGF). Эти факторы, принадлежащие к семейству TGF- β , активируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты через факторы транскрипции, такие как Runx2. Кроме того, опухолевые клетки активируют эндотелин 1 (ET-1), который не только стимулирует активность остеобластов, но и усиливает действие других факторов роста, включая IGF-1 и PDGF. Активированные остеобласты вырабатывают важные цитокины, такие как IL-6 и VEGF, способствуя колонизации и росту опухолей в костной ткани.

Figure 4. Interactions between tumor and osteoblasts. Tumor cells promote the formation of osteoblasts by producing stimulating factors such as bone morphogenetic protein (BMP), fibroblast growth factor (FGF), and platelet-derived growth factor subunit B (PDGF). These factors, belonging to the TGF- β family, activate the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts through transcription factors such as Runx2. In addition, tumor cells activate endothelin 1 (ET-1), stimulating osteoblast activity and enhancing the action of other growth factors, including IGF-1 and PDGF. Activated osteoblasts produce important cytokines such as IL-6 and VEGF, promoting the colonization and growth of tumors in bone tissue.

- Luksanapruk P., Buchowski J.M., Hotchkiss W., Tongsai S., Wilatratsami S., Chotivichit A. Prognostic factors in patients with spinal metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2017;17(5):689–708. DOI: 10.1016/j.spinee.2016.12.003
- Kim H.J., McLawhorn A.S., Goldstein M.J., Boland P.J. Malignant osseous tumors of the pediatric spine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012;20(10):646–56. DOI: 10.5435/JAAOS-20-10-646
- Patnaik S., Turner J., Inaparthi P., Kieffer W.K. Metastatic spinal cord compression. *Br J Hosp Med (Lond).* 2020;81(4):1–10. DOI: 10.12968/hmed.2019.0399
- Choi D., Bilsky M., Fehlings M., Fisher C., Gokaslan Z. Spine oncology-metastatic spine tumors. *Neurosurgery.* 2017;80(3S):S131–7. DOI: 10.1093/neuros/nyw084
- Challapalli A., Aziz S., Khoo V., Kumar A., Olson R., Ashford R.U., et al. Spine and non-spine bone metastases — current controversies and future direction. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020;32(11):728–44. DOI: 10.1016/j.clon.2020.07.010
- Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(6). DOI: 10.1111/ecc.12740
- Mizoguchi T., Ono N. The diverse origin of bone-forming osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2021;36(8):1432–47. DOI: 10.1002/jbmr.4410
- Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells.* 2020;9(9):2073. DOI: 10.3390/cells9092073
- Robling A.G., Bonewald L.F. The osteocyte: new insights. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:485–506. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034332
- Zalfa C., Paust S. Natural killer cell interactions with myeloid derived suppressor cells in the tumor microenvironment and implications for cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2021;12:633205. DOI: 10.3389/fimmu.2021.633205
- Wein M.N., Kronenberg H.M. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(8):a031237. DOI: 10.1101/cshperspect.a031237
- Zhu S., Liu M., Bennett S., Wang Z., Pflieger K.D.G., Xu J. The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases. *J Cell Physiol.* 2021;236(10):7211–22. DOI: 10.1002/jcp.30375

- 15 Udagawa N., Koide M., Nakamura M., Nakamichi Y., Yamashita T., Uehara S., et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19–26. DOI: 10.1007/s00774-020-01162-6
- 16 Kitauro H., Marahleh A., Ohori F., Noguchi T., Shen W.R., Qi J., et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5169. DOI: 10.3390/ijms21145169
- 17 Yang L., Kang M., He R., Meng B., Pal A., Chen L., et al. Microanatomical changes and biomolecular expression at the PDL-entheses during experimental tooth movement. *J Periodontol Res.* 2019;54(3):251–8. DOI: 10.1111/jre.12625
- 18 Yang D., Wan Y. Molecular determinants for the polarization of macrophage and osteoclast. *Semin Immunopathol.* 2019;41(5):551–63. DOI: 10.1007/s00281-019-00754-3
- 19 De Cicco P., Ercolano G., Ianaro A. The new era of cancer immunotherapy: targeting myeloid-derived suppressor cells to overcome immune evasion. *Front Immunol.* 2020;11:1680. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01680
- 20 Li X., Liu Y., Wu B., Dong Z., Wang Y., Lu J., et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. *Oncol Rep.* 2014;32(6):2605–11. DOI: 10.3892/or.2014.3511
- 21 Deligiorgi M.V., Panayiotidis M.I., Griniatsos J., Trafalis D.T. Harnessing the versatile role of OPG in bone oncology: counterbalancing RANKL and TRAIL signaling and beyond. *Clin Exp Metastasis.* 2020;37(1):13–30. DOI: 10.1007/s10585-019-09997-8
- 22 Takegahara N., Kim H., Choi Y. RANKL biology. *Bone.* 2022;159:116353. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116353
- 23 Jaffee W.F. Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1958.
- 24 Gao Z.Y., Zhang T., Zhang H., Pang C.G., Xia Q. Effectiveness of pre-operative embolization in patients with spinal metastases: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2021;152:e745–57. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.06.062
- 25 Perrin R.G., Laxton A.W. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am.* 2004;15(4):365–73. DOI: 10.1016/j.nec.2004.04.018
- 26 Nater A., Sahgal A., Fehlings M. Management — spinal metastases. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:239–55. DOI: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00016-5
- 27 Gilbert R.W., Kim J.H., Posner J.B. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol.* 1978;3(1):40–51. DOI: 10.1002/ana.410030107
- 28 Turajlic S., Swanton C. Metastasis as an evolutionary process. *Science.* 2016;352(6282):169–75. DOI: 10.1126/science.aaf2784
- 29 Hofbauer L.C., Bozec A., Rauner M., Jakob F., Perner S., Pantel K. Novel approaches to target the microenvironment of bone metastasis. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(8):488–505. DOI: 10.1038/s41571-021-00499-9
- 30 Santos J.L.M., Kalhorn S.P. Anatomy of the posterolateral spinal epidural ligaments. *Surg Neurol Int.* 2021;12:33. DOI: 10.25259/SNI_894_2020
- 31 Nathoo N., Caris E.C., Wiener J.A., Mendel E. History of the vertebral venous plexus and the significant contributions of Breschet and Batson. *Neurosurgery.* 2011;69(5):1007–14; disc. 1014. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182274865
- 32 Onuigbo W.I. Batson's theory of vertebral venous metastasis: a review. *Oncology.* 1975;32(3–4):145–50. DOI: 10.1159/000225060. PMID: 1221328
- 33 Wu S., Pan Y., Mao Y., Chen Y., He Y. Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):439–51. DOI: 10.21037/tlcr-20-835
- 34 Sturge J., Caley M.P., Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer: emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(6):357–68. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.67
- 35 Spano D., Heck C., De Antonellis P., Christofori G., Zollo M. Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(3):234–49. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.03.006
- 36 Satcher R.L., Zhang X.H. Evolving cancer-niche interactions and therapeutic targets during bone metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2022;22(2):85–101. DOI: 10.1038/s41568-021-00406-5
- 37 Raubenheimer E.J., Noffke C.E. Pathogenesis of bone metastasis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(3):129–35. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2006.00360.x
- 38 Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):239–52. DOI: 10.1038/nrc2618
- 39 Liu Y., Qing H., Su X., Wang C., Li Z., Liu S. Association of CD44 gene polymorphism with survival of NSCLC and risk of bone metastasis. *Med Sci Monit.* 2015;21:2694–700. DOI: 10.12659/MSM.894357
- 40 Chen F., Han Y., Kang Y. Bone marrow niches in the regulation of bone metastasis. *Br J Cancer.* 2021;124(12):1912–20. DOI: 10.1038/s41416-021-01329-6
- 41 Clézardin P., Coleman R., Puppo M., Ottewill P., Bonnelye E., Paycha F., et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol Rev.* 2021;101(3):797–855. DOI: 10.1152/physrev.00012.2019
- 42 Fornetti J., Welm A.L., Stewart S.A. Understanding the bone in cancer metastasis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(12):2099–113. DOI: 10.1002/jbmr.3618
- 43 Eleraky M., Papanastassiou I., Vrionis F.D. Management of metastatic spine disease. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4(3):182–8. DOI: 10.1097/SPC.0b013e32833d2fdd
- 44 Kaur M., Nagpal M., Singh M. Osteoblast-n-Osteoclast: making headway to osteoporosis treatment. *Curr Drug Targets.* 2020;21(16):1640–51. DOI: 10.2174/1389450121666200731173522
- 45 Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun (Lond).* 2019;39(1):76. DOI: 10.1186/s40880-019-0425-1
- 46 Tahara R.K., Brewer T.M., Theriault R.L., Ueno N.T. Bone metastasis of breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:105–29. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6_7
- 47 Györi D.S., Mócsai A. Osteoclast signal transduction during bone metastasis formation. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:507. DOI: 10.3389/fcell.2020.00507
- 48 Zhang R., Li J., Assaker G., Camirand A., Sabri S., Karaplis A.C., et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): an emerging target in cancer progression and metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1164:161–78. DOI: 10.1007/978-3-030-22254-3_13
- 49 Edwards C.M., Johnson R.W. From good to bad: the opposing effects of PTHrP on tumor growth, dormancy, and metastasis throughout cancer progression. *Front Oncol.* 2021;11:644303. DOI: 10.3389/fonc.2021.644303
- 50 Zheng X., Kang W., Liu H., Guo S. Inhibition effects of total flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don on human breast carcinoma bone metastasis via downregulating PTHrP pathway. *Int J Mol Med.* 2018;41(6):3137–46. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3515
- 51 Okamoto K. Role of RANKL in cancer development and metastasis. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):71–81. DOI: 10.1007/s00774-020-01182-2
- 52 David Roodman G., Silberman R. Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. *Bonekey Rep.* 2015;4:753. DOI: 10.1038/bonekey.2015.122
- 53 Fang J., Xu Q. Differences of osteoblastic bone metastases and osteolytic bone metastases in clinical features and molecular characteristics. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(3):173–9. DOI: 10.1007/s12094-014-1247-x
- 54 Buijs J.T., Stayrook K.R., Guise T.A. The role of TGF- β in bone metastasis: novel therapeutic perspectives. *Bonekey Rep.* 2012;1:96. DOI: 10.1038/bonekey.2012.96
- 55 Syed V. TGF- β signaling in cancer. *J Cell Biochem.* 2016;117(6):1279–87. DOI: 10.1002/jcb.25496
- 56 Trivedi T., Pagnotti G.M., Guise T.A., Mohammad K.S. The role of TGF- β in bone metastases. *Biomolecules.* 2021;11(11):1643. DOI: 10.3390/biom11111643
- 57 Tiedemann K., Hussein O., Komarova S.V. Role of altered metabolic microenvironment in osteolytic metastasis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:435. DOI: 10.3389/fcell.2020.00435
- 58 Teicher B.A. TGF β -directed therapeutics: 2020. *Pharmacol Ther.* 2021;217:107666. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107666
- 59 Wan L., Pantel K., Kang Y. Tumor metastasis: moving new biological insights into the clinic. *Nat Med.* 2013;19(11):1450–64. DOI: 10.1038/nm.3391
- 60 Weidle U.H., Birzele F., Kollmorgen G., Rüger R. Molecular mechanisms of bone metastasis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2016;13(1):1–12. PMID: 26708594
- 61 Loreth D., Schuette M., Zinke J., Mohme M., Piffko A., Schneegans S., et al. CD74 and CD44 expression on CTCs in cancer patients with brain metastasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6993. DOI: 10.3390/ijms22136993
- 62 Miwa S., Mizokami A., Keller E.T., Taichman R., Zhang J., Namiki M. The bisphosphonate YM529 inhibits osteolytic and osteoblastic changes and CXCR-4-induced invasion in prostate cancer. *Cancer Res.* 2005;65(19):8818–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0540

- 63 Wang J., Loberg R., Taichman R.S. The pivotal role of CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 axis in bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(4):573–87. DOI: 10.1007/s10555-006-9019-x
- 64 Cheng X., Wang Z. Immune modulation of metastatic niche formation in the bone. *Front Immunol.* 2021;12:765994. DOI: 10.3389/fimmu.2021.765994
- 65 Mohammad K.S., Guise T.A. Mechanisms of osteoblastic metastases: role of endothelin-1. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(415 Suppl):S67–74. DOI: 10.1097/01.blo.0000093047.96273.4e
- 66 Tocci P., Blandino G., Bagnato A. YAP and endothelin-1 signaling: an emerging alliance in cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):27. DOI: 10.1186/s13046-021-01827-8
- 67 Clines G.A., Mohammad K.S., Bao Y., Stephens O.W., Suva L.J., Shaughnessy J.D. Jr, et al. Dickkopf homolog 1 mediates endothelin-1-stimulated new bone formation. *Mol Endocrinol.* 2007;21(2):486–98. DOI: 10.1210/me.2006-0346
- 68 Leth J.M., Ploug M. Targeting the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in human diseases with a view to non-invasive imaging and therapeutic intervention. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:732015. DOI: 10.3389/fcell.2021.732015
- 69 Sabur V., Untan I., Tatlisn A. Role of PSA kinetics in hormone-refractory prostate cancer. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;30(6):673–8. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.06.673
- 70 Chaoying L., Chao M., Xiangrui Y., Yingjian H., Gang Z., Yunhan R., et al. Risk factors of bone metastasis in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(2):391–8. DOI: 10.26355/eurrev_202201_27863
- 71 Kaplan Z., Zielske S.P., Ibrahim K.G., Cackowski F.C. Wnt and β -Catenin signaling in the bone metastasis of prostate cancer. *Life (Basel).* 2021;11(10):1099. DOI: 10.3390/life11101099
- 72 Supsavhad W., Hassan B.B., Simmons J.K., Dirksen W.P., Elshafae S.M., Kohart N.A., et al. Effect of Dickkopf-1 (Dkk-1) and SP600125, a JNK inhibitor, on Wnt signaling in canine prostate cancer growth and bone metastases. *Vet Sci.* 2021;8(8):153. DOI: 10.3390/vetsci8080153
- 73 Cai X., Luo J., Yang X., Deng H., Zhang J., Li S., et al. In vivo selection for spine-derived highly metastatic lung cancer cells is associated with increased migration, inflammation and decreased adhesion. *Oncotarget.* 2015;6(26):22905–17. DOI: 10.18632/oncotarget.4416
- 74 Kfoury Y., Baryawno N., Severe N., Mei S., Gustafsson K., Hirz T., et al. Human prostate cancer bone metastases have an actionable immunosuppressive microenvironment. *Cancer Cell.* 2021;39(11):1464–78.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.09.005
- 75 Weitzmann M.N. Bone and the immune system. *Toxicol Pathol.* 2017;45(7):911–24. DOI: 10.1177/0192623317735316
- 76 Okamoto K., Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(1):a031245. DOI: 10.1101/cshperspect.a031245
- 77 Amarasekara D.S., Yun H., Kim S., Lee N., Kim H., Rho J. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Netw.* 2018;18(1):e8. DOI: 10.4110/in.2018.18.e8
- 78 D'Oronzo S., Coleman R., Brown J., Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol.* 2018;15:004–4. DOI: 10.1016/j.jbo.2018.10.004
- 79 Gabrilovich D.I. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(1):3–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297
- 80 Botta C., Gullà A., Correale P., Tagliaferri P., Tassone P. Myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma: pre-clinical research and translational opportunities. *Front Oncol.* 2014;4:348. DOI: 10.3389/fonc.2014.00348
- 81 Cook K.D., Finger E.C., Santos C.D., Rock D.A. A quantitative method for detection of circulating fms related tyrosine kinase 3 (FLT-3) in acute myeloid leukemia (AML) patients. *J Immunol Methods.* 2019;470:55–8. DOI: 10.1016/j.jim.2019.04.010
- 82 Schrijver I.T., Théroude C., Roger T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327
- 83 Dysthe M., Parihar R. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1224:117–40. DOI: 10.1007/978-3-030-35723-8_8
- 84 Groth C., Hu X., Weber R., Fleming V., Altevogt P., Utikal J., et al. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. *Br J Cancer.* 2019;120(1):16–25. DOI: 10.1038/s41416-018-0333-1
- 85 Mortezaee K. Myeloid-derived suppressor cells in cancer immunotherapy-clinical perspectives. *Life Sci.* 2021;277:119627. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119627
- 86 Pan Y., Yu Y., Wang X., Zhang T. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. *Front Immunol.* 2020;11:583084. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-174-179>

Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром. Обзор литературы

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

Абдуллин Урал Маратович — к.м.н., доцент, кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, orcid.org/0009-0003-3349-3612

Викторов Виталий Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра факультетской педиатрии и неонатологии, orcid.org/0000-0001-5260-2319

Плечев Вячеслав Владимирович — студент 6-го курса, orcid.org/0000-0002-6085-2673

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

*Ш.В. Тимербулатов, У.М. Абдуллин, В.В. Викторов, В.В. Плечев, А.Р. Гафарова**

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Гафарова Айгуль Радиковна, e-mail: argafarova@yandex.ru

Аннотация

Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром остаются сложной проблемой абдоминальной хирургии. Ввиду разнообразных этиологических факторов, ведущих к повышению интраабдоминального давления (воспалительные, деструктивные процессы, травмы, сепсис, послеоперационные осложнения и др.), отрицательного влияния повышенного ИАД на функции гастроинтестинальной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, почек, центральную нервную систему, своевременная диагностика и лечение играют важную роль. Постепенно повышенное внутрибрюшное давление может вызвать стойкую дисфункцию органов и быть потенциально фатальным. На сегодня достаточно глубоко изучены патофизиологические механизмы, методы определения интраабдоминального давления, частоты его измерения, методы консервативного и хирургического лечения. В статье представлен обзор литературы по проблеме внутрибрюшной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. Рассматриваются вопросы эпидемиологии, показатели летальности, методы измерения внутрибрюшного давления, в том числе современные инновационные технологии. Представлены основы клинической диагностики, значение и информативность дополнительных биохимических исследований крови, лучевых методов, преимущественно компьютерной томографии, ультразвукового исследования. Рассмотрены современные методы консервативного лечения, которые при раннем их применении существенно минимизируют повреждение органов-мишеней, органную дисфункцию, показания к экстренной декомпрессивной лапаротомии. Приведены также рекомендации по послеоперационному ведению пациентов с «открытым» животом, по оптимальным срокам закрытия лапаростомы.

Ключевые слова: интраабдоминальная гипертензия, абдоминальный компартмент-синдром, факторы риска, внутрибрюшное давление, этиология, патофизиология, диагностические методы, терапия

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Тимербулатов Ш.В., Абдуллин У.М., Викторов В.В., Плечев В.В., Гафарова А.Р. Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):174–179. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-174-179>

Поступила в редакцию: 01.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 10.05.2024

Принята к публикации: 13.05.2024

Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. Literature Review

Shamil V. Timerbulatov, Ural M. Abdullin, Vitalii V. Viktorov, Vyacheslav V. Plechev, Aigul R. Gafarova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Aigul R. Gafarova, e-mail: argafarova@yandex.ru

Abstract

Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome remain a challenging problem in abdominal surgery. Due to various etiological factors leading to increased intra-abdominal pressure (inflammatory, destructive processes, trauma, sepsis, postoperative complications, etc.), and the negative impact of increased IBP on the functions of the gastrointestinal, respiratory, cardiovascular systems, kidneys, central nervous system, timely diagnosis and treatment play an important role. Gradually elevated intra-abdominal pressure can cause persistent organ dysfunction and be potentially fatal. To date, the pathophysiological mechanisms, methods for determining intra-abdominal pressure, the frequency of its measurement, and methods of conservative and surgical treatment have been studied in sufficient detail. The paper presents a literature review on the problem of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. The study considers issues of epidemiology, mortality rates, methods for measuring intra-abdominal pressure, including advanced innovative technologies. The authors present the basics of clinical diagnosis, the significance and informativity of additional biochemical blood tests, radiation methods, mainly computed tomography, and ultrasound examination. Advanced methods of conservative treatment are considered, which, when used early, significantly minimize target organ damage, organ dysfunction, and indications for emergency decompressive laparotomy. Finally, recommendations are given for the postoperative management of patients with an "open" abdomen, and for the optimal timing of laparostoma closure.

Keywords: intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, risk factors, intra-abdominal pressure, etiology, pathophysiology, diagnostic methods, therapy

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Timerbulatov Sh.V., Abdullin U.M., Viktorov V.V., Plechev V.V., Gafarova A.R. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. Literature review. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):174–179. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-174-179>

Received: 01.02.2024

Revised: 10.05.2024

Accepted: 13.05.2024

Shamil V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery and Endoscopy, orcid.org/0000-0002-4832-6363

Ural M. Abdullin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, orcid.org/0009-0003-3349-3612

Vitalii V. Viktorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Pediatrics and Neonatology, orcid.org/0000-0001-5260-2319

Vyacheslav V. Plechev — 6th year student, orcid.org/0000-0002-6085-2673

Aigul R. Gafarova — Department of Surgery and Endoscopy, orcid.org/0000-0003-2874-7213

ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальный компартмент-синдром (АКС) — тяжелое заболевание, которое возникает при повышении внутрибрюшного давления (ВБД) и вызывает повреждение органов-мишеней. Постепенно повышенное ВБД может вызвать стойкую дисфункцию органов и может быть потенциально фатальным, если распознать несвоевременно и не начать лечение.

Компартмент-синдром может возникнуть в любой анатомической области с повышенным давлением в ограниченном пространстве тела, что приводит к расстройству кровотока, повреждению клеток и дисфункции органов. Эти пространства (компартменты) ограничены костными образованиями, мышцами и фасциями, что не позволяет им расширяться по мере постепенного увеличения давления.

Абдоминальный компартмент-синдром хорошо изучен из-за его распространенности у пациентов в критическом состоянии и потенциального риска развития полиорганной недостаточности [1–3]. Всемирное общество по абдоминальному компартмент-синдрому (WSACS), созданное в 2004 г., стандартизовало определение и рекомендации по диагностике и лечению АКС, поскольку это патологическое состояние часто не диагностируется в клинической практике [4, 5].

ВБД — это установившееся давление внутри брюшной полости. Среднее нормальное ВБД у взрослых колеблется от 0 до 5 мм рт. ст., а при критическом состоянии может значительно повышаться. Повышенное ВБД может привести к интраабдоминальной гипертензии (ИАГ), определяемой как ВБД ≥ 12 мм рт. ст., АКС может начаться при ВБД > 20 мм рт. ст., органная дисфункция может возникнуть до достижения ВБД 20 мм рт. ст. [4, 5].

Абдоминальный компартмент-синдром — риски развития

АКС может развиваться у всех пациентов в отделениях интенсивной терапии и в критическом состоянии. В проспективном исследовании (IROI) ИАГ выявлена у 34 % больных в критическом состоянии в день госпитализации, а в течение 14 дней этот показатель увеличился до 48,9 %. Развитие ИАГ в течение наблюдаемого периода было связано с летальностью [6], в другой идентифицированной серии смешанных групп в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у 32 % процентов была обнаружена ИАГ, а у 4 % — АКС [7].

По другим данным, в ОРИТ ИАГ была выявлена у 54,4 % пациентов терапевтического и 65 % — хирургического профиля [8], в другом исследовании сообщалось о госпитализации с ИАГ 30–34 %, а у 15–16,5 % пациентов ИАГ развилась во время пребывания в ОРИТ [9]; не было обнаружено разницы в частоте терапевтических и хирургических пациентов. АКС наблюдался у 3 % пациентов, и чаще у терапевтических пациентов [10]. Выявлен повышенный риск развития ИАГ/АКС у пациентов в экстренной абдоминальной хирургии (56,7 %) и у нехирургических пациентов (самая высокая распространенность при остром панкреатите) по срав-

нению с плановой абдоминальной хирургией (18 %) [11].

Летальность при ИАГ/АКС связана со степенью ИАГ (I степень — 10–25 %, II степень — 15–45 %, III–IV степень — 50–60 %), и ИАГ является независимым предиктором летальности [10, 12], АКС несет риск летальности 75–90 % случаев [12].

ИАГ может возникать по различным причинам, брюшная полость представляет закрытую полость, в которой ВБД определяется внутренним объемом (содержимым: газ, жидкость, жир, органы) и податливостью брюшной стенки [13], поэтому увеличение внутрибрюшного объема или изменение податливости брюшной стенки может повысить ВБД. Внутрибрюшной объем может увеличиваться за счет асцита, гемоперитонеума, пневмоперитонеума, вздутия кишечника, крупных опухолей и скопления жидкости в третьем пространстве, что приводит к отеку тканей [14]. Повышенное ВБД вызывает дисфункции сосудов, потерю вазомоторного тонуса и нарушения в межклеточном пространстве эндотелия, повышенное выделение антидиуретического гормона, что также увеличивает внутрибрюшной объем [15]. Механическая вентиляция легких, тяжелые ожоги, внешние ограничения, отеки, абдоминальные операции могут ухудшить податливость брюшной стенки [14].

Пациенты в критическом состоянии подвергаются более высокому риску ИАГ и АКС из-за состояний, predisposing к агрессивной инфузионной терапии и положительному балансу жидкости, вызывающему висцеральный отек [16]. Этот риск может быть увеличен при использовании большого объема кристаллоидных жидкостей и может снизиться при агрессивной инфузии коллоидов или гипертонических растворов. Дополнительными факторами, связанными с риском развития ИАГ в ОРИТ, являются: интенсивная терапия инфузией > 3 л кристаллоидов до поступления в отделение интенсивной терапии, индекс массы тела > 27 кг/м², вздутие живота, отсутствие перистальтических шумов, положительная динамика давления в конце выдоха, давление > 7 см водн. ст. [6].

Любая абдоминальная операция или травма живота могут увеличить ВБД, процедурами с более высоким риском развития ИАГ являются ортотопическая трансплантация печени, операция по контролю повреждений (Damage Control Surgery), пластика аневризма абдоминальной аорты, пластика больших послеоперационных грыж [5, 11, 17]. У хирургических и травматологических пациентов наиболее частым фактором риска развития АКС является чрезмерная инфузионная терапия [18].

Повышение ВБД приводит не только к нарушению функции желудочно-кишечного тракта, но и к полиорганному поражению при развитии АКС. Со стороны ЦНС отмечается нарушение венозного оттока, повышение внутричерепного давления [19], повышение давления в яремных венах, снижение церебрального перфузионного давления, увеличение маркеров воспаления при нарушении гематоэнцефалического барьера и увеличение мозгового артериального кровотока.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сдавление сердца, увеличение постнагрузки правого желудочка за счет подъема диафрагмы, повышение внутригрудного давления, компрессия нижней полой вены, снижение сердечного выброса, снижение податливости/сократимости желудочков [20]. Со стороны дыхательной системы отмечаются признаки легочной компрессии, увеличение пикового давления в дыхательных путях, альвеолярный ателектаз, снижение легочного капиллярного кровотока, снижение податливости легочной ткани, нарушение лимфодренажной системы, уменьшение дыхательного объема и снижение остаточной функциональной емкости легких и развитие отека легких [21, 22].

Компрессия почечных артерий и вен приводит к уменьшению градиента фильтрации, компрессия паренхимы — к олигурии, нарушению функции клубочков и канальцев и развитию острой почечной недостаточности, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы [23, 24].

В ранние сроки ИАГ повышается системное сосудистое сопротивление, за счет сдавления нижней полой вены возникает венозный застой, что увеличивает риск венозного тромбоза [25].

Со стороны желудочно-кишечного тракта при ИАГ наступает прямое нарушение артериального и венозного кровотока, парез, функциональная кишечная непроходимость, нарушение перфузии кишечника, отек стенки и брыжейки кишечника, нарушение лимфооттока, ишемия кишечника, транслокация бактерий, снижение pH внутрислизистой оболочки желудка [26].

Пациенты с АКС обычно находятся в критическом состоянии, при осмотре отмечается вздутие живота. Пальпация живота и оценка его окружности не являются надежными в диагностике АКС [27], и ИАГ может быть выявлена только у половины пациентов, клиническое обследование имеет предполагаемую чувствительность 56–60 %, специфичность — 80–87 %. Наиболее показательными признаками АКС являются вздутие живота, олигурия, высокое давление в конце выдоха, снижение сердечного выброса, метаболический ацидоз [28].

Для диагностики ИАГ/АКС необходимо измерить ВБД. Описаны различные методы измерения, которые можно разделить на прямые и косвенные. Хотя прямое измерение может быть более точным, но требует инвазивных методов для доступа в брюшную полость через катетер [13]. Косвенно ВБД можно измерять через определение внутрипузырного, внутрижелудочного, ректального, внутриматочного давления [13]. Стандартной методикой является измерение давления в мочевом пузыре, что доказало свою эффективность, минимальную инвазивность, простоту и низкую стоимость. [29] Измерение ВБД проводят в конце выдоха и в положении лежа на спине, чтобы избежать мышечных сокращений, которые могут снизить точность измерения давления. Поднятие изголовья до 30–40° может повысить ВБД на 4–9 мм рт. ст. [30]. После опорожнения мочевого пузыря в его просвет вводят максимально 25 мл стерильного физиологического раствора, введение большего

объема может искусственно увеличить ВБД [31, 32]. Пациентам после цистэктомии или с травматическим повреждением мочевого пузыря необходимо использовать другие методы (в желудке, прямой кишке) [13]. Другие методы измерения ВБД включают беспроводные капсулы, спектроскопию в ближнем инфракрасном диапазоне, ультразвуковое исследование на месте оказания медицинской помощи [26]. Измерение уровня ВБД является общепризнанным и часто используемым методом диагностики ИАГ/АКС, но АДП (артериальное перфузионное давление — разница между САД и ВБД) может быть более эффективным для прогнозирования выживаемости пациентов [33]. Разработаны программы скрининга пациентов в ОРИТ с риском развития ИАГ и АКС, по которой ожирение, гемо-пневмоперитонеум или скопление жидкости, вздутие живота, оценка последовательной органной недостаточности > 4, уровень лактата > 1,4 ммоль/л и внутривенное введение растворов > 2,3 л являются независимыми предикторами ИАГ [34].

Методы визуализации не считаются частью стандартного алгоритма диагностики АКС, хотя некоторые признаки КТ рассматриваются для раннего выявления АКС, в частности признак круглого живота, который представляет собой соотношение > 0,8 максимального переднезаднего и поперечного диаметра живота [35] или выявляет утолщение стенки кишечника (>3 мм), поднятие диафрагмы, сужение нижней полой вены < 3 мм и большое количество внутрибрюшной жидкости.

Лечение АКС направлено на снижение ВБД и улучшение перфузии органов-мишеней [36]; наряду с уровнем ВБД необходимо учитывать этиологию АКС и воздействие на дисфункцию органов [37].

Пациентам с ВБД > 12 мм рт. ст. следует начинать поддерживающую терапию для снижения ВБД и избежать развития АКС с прогрессирующей органной недостаточностью, измерение ВБД рекомендуется проводить каждые 4 часа [5]. Усилия по снижению ВБД должны быть начаты незамедлительно, продолжительность ИАГ является независимым прогностическим фактором 60-дневной летальности у этих пациентов [38].

При инфузии следует избегать чрезмерного объема растворов и необходимо поддерживать нейтральный или отрицательный баланс жидкости [5], по возможности рассмотреть инфузию коллоидов и гипертонических растворов, возможно применение диуретиков и гемодиализа. С помощью непрерывного гемодинамического мониторинга определяют целенаправленную инфузионную терапию. Следует иметь в виду, что такие параметры, как центральное венозное давление, давление заклинивания легочной артерии, компрессия нижней полой вены при УЗИ, среднее артериальное давление и другие при АКС могут быть ненадежными индикаторами [12].

Снижение тонуса мышц брюшной стенки может улучшить податливость брюшной стенки и способствовать снижению ВБД. Возбуждение, боли, участие вспомогательных мышц при ИВЛ можно купировать с помощью седации, анестезии и нервно-мышечной блокады [5]. Рекомендуется избегать поднятия изголовья кровати

(ПИК) и поддерживать пациента в положении лежа на спине, подъем ПИК на 15–30° увеличивает ВБД от 1,5 до 3,7 мм рт. ст. соответственно [39].

Для улучшения внутрипросветного объема (особенно при кишечной непроходимости, псевдообструкции ободочной кишки и др.), в качестве первого шага WSACS рекомендует установить назогастральный зонд и зонд в прямую кишку для декомпрессии [5], при гастропарезе назначают метоклопрамид или эритромицин, ограничивают энтеральное питание [12]. В качестве колопрокинетики с последующими клизмами рекомендуется использование неостигмина. Увеличение внепросветного объема может происходить за счет гемо/пневмоперитонеума, асцита, выпота (перфорация органов желудочно-кишечного тракта), абсцессов, больших опухолей [12]. УЗИ, КТ позволяют диагностировать эти состояния и выбрать рациональный метод лечения; чрескожный катетерный дренаж (ЧКД) может быть окончательным или промежуточным методом хирургической декомпрессии [5, 40].

Низкий дыхательный объем и режим ограничения давления, наряду с седацией и нервно-мышечной блокадой, могут оптимизировать вентиляцию и защиту легких [37]. Более высокое положительное давление в конце выдоха можно использовать при ИАГ для предотвращения коллапса легких в конце выдоха и уменьшения вентиляционно-перфузионного несоответствия [21].

При установленном диагнозе АКС лечение начинается с выявления основного состояния, при наличии первичного АКС WSACS рекомендует выполнить ЧКД для удаления жидкости, когда это возможно, и использовать декомпрессивную лапаротомию в качестве стандарта лечения [5], последняя немедленно снижает ВБД и улучшает функцию органов [41, 42]. Процедура выполняется в операционной, в отдельных случаях в ОРИТ, задержка декомпрессивной лапаротомии может увеличить летальность. Декомпрессивная лапаротомия в зависимости от этиологии АКС может завершиться формированием «открытого живота» (ОЖ), что несет в себе риск инфекции, гиперкатаболического состояния, потери жидкости и образования кишечных свищей, но снижает риск рецидива АКС [12]. Декомпрессивная лапаротомия может привести к синдрому ишемии — реперфузии, и необходимо учитывать поддерживающие меры наряду с балансом жидкости и улучшением податливости брюшной стенки, что важно для избежания рецидива АКС [37]. ОЖ значительно увеличивает частоту осложнений, и часто первичное закрытие живота не может быть достигнуто во время одной и той же декомпрессивной операции.

Временное закрытие брюшной стенки с помощью «мешка Боготы» или лечение ран отрицательным давлением (NPWT) снижает риск инфекций, формирования кишечных свищей, потери жидкости и предотвращает фасциальную ретракцию, облегчая раннее закрытие лапаротомной раны [12]. Повторные ревизии могут потребоваться через 24–48 часов при попытках закрытия лапаротомной раны или непрерывной фасциальной тракции в зависимости от различных факторов [43], за-

держка окончательного закрытия может быть связана с нарушениями свертываемости крови, шоком, сепсисом и рецидивами ИАГ [12]. WSACS также рекомендует использовать NPWT и раннее закрытие брюшной полости [5], первичное закрытие абдоминального доступа следует предпринять в первые 4–7 дней после декомпрессивной лапаротомии. Невозможность закрытия ОЖ в течение первых 8 дней является фактором риска образования кишечных свищей и ригидной передней брюшной стенки [44]. Мультидисциплинарная помощь в ОРИТ необходима для оптимизации физиологического состояния пациентов и нутритивной поддержки, которые являются определяющими условиями для раннего и успешного закрытия ОЖ [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой предотвращения развития АКС является, прежде всего, измерение и мониторинг ВБД у любого пациента с факторами риска ИАГ/АКС, особенно у пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Минимизация развития ИАГ способствует разумное использование растворов для внутривенной инфузии и компонентов крови, избегание значительного положительного баланса жидкости, использование низких дыхательных объемов при ИВЛ и др. Диагностика и лечение АКС требуют участия мультидисциплинарной команды. В целом исходы при АКС могут быть плохими из-за воздействия на несколько систем органов и сопутствующие заболевания, а раннее начало лечения АКС сводит к минимуму повреждения органов-мишеней, важно также своевременно привлекать хирургов общего профиля к лечению пациентов с высоким риском развития АКС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- 1 Ali M. Abdominal compartment syndrome: the importance of urinary catheter placement in measuring intra-abdominal pressure. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018226786. DOI: 10.1136/bcr-2018-226786
- 2 Ampatzidou F, Madesis A, Kechagioglou G, Drossos G. Abdominal compartment syndrome after surgical repair of Type A aortic dissection. *Ann Card Anaesth.* 2018;21(4):444–5. DOI: 10.4103/aca. ACA 247 17
- 3 Chandra R., Jacobson R.A., Poirier J., Millikan K., Robinson E., Siparsky N. Successful non-operative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome after complex ventral hernia repair: a case series. *Am J Surg.* 2018;216(4):819–23. DOI: 10.1016/j. amjsurg.2018.07.063
- 4 Popowicz P, Dayal N., Newman R.K., Dominique E. Abdominal compartment syndrome. *Dis Mon.* 2019;65(1):5–19. DOI: 10.1016 /j. olisamonth 2018.04.003
- 5 Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J., Jaeschke R., Malbrain M.L., De Keulenaer B., et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1190–206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z
- 6 Reintam Blaser A., Regli A., De Keulenaer B., Kimball E.J., Starkopf L., Davis W.A., et al. Incidence, risk factors, and outcomes of intra-abdominal hypertension in critically ill patients—a prospective multicenter study (IROI Study). *Crit Care Med.* 2019;47(4):535–42. DOI: 10.1097/ ccm.0000000000003623
- 7 Agustí M., Elizalde J.I., Adàlia R., Cifuentes A., Fontanals J., Taurà P. Dobutamine restores intestinal mucosal blood flow in a porcine model of intra-abdominal hyperpressure. *Crit Care Med.* 2000;28(2):467–72. DOI: 10.1097/00003246-200002000-00030
- 8 Malbrain M.L., Chiumello D., Pelosi P., Wilmer A., Brienza N., Malcangi V., et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically

- ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):822–9. DOI: 10.1007/s00134-004-2169-9
- 9 Murphy P.B., Parry N.G., Sela N., Leslie K., Vogt K., Ball I. Intra-abdominal hypertension is more common than previously thought: a prospective study in a mixed medical-surgical ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(6):958–64. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003122
 - 10 Khot Z., Murphy P.B., Sela N., Parry N.G., Vogt K., Ball I.M. Incidence of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a systematic review. *J Intensive Care Med.* 2021;36(2):197–202. DOI: 10.1177/0885066619892225
 - 11 Smit M., Koopman B., Dieperink W., Hulscher J.B.F., Hofker H.S., van Meurs M., et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in patients admitted to the ICU. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):130. DOI: 10.1186/s13613-020-00746-9
 - 12 Padar M., Reintam Blaser A., Talving P., Lipping E., Starkopf J. Abdominal compartment syndrome: improving outcomes with a multidisciplinary approach — a narrative review. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:1061–74. DOI: 10.2147/JMDH.S205608
 - 13 Maluso P., Olson J., Sarani B. Abdominal compartment hypertension and abdominal compartment syndrome. *Crit Care Clin.* 2016;32:213–22. DOI: 10.1016/J.CCC.2015.12.001
 - 14 Bailey J., Shapiro M.J. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med.* 2000;4(1):23–9. DOI: 10.1186/cc646
 - 15 Jacobs R., Wise R.D., Myatchin I., Vanhonacker D., Minini A., Mekeirele M., et al. Fluid management, intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: a narrative review. *Life (Basel).* 2022;12(9):1390. DOI: 10.3390/life12091390
 - 16 Malbrain M.L., Chiumello D., Cesana B.M., Reintam Blaser A., Starkopf J., Sugrue M., et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(3):293–306. PMID: 24603146
 - 17 Rubenstein C., Bietz G., Davenport D.L., Winkler M., Endean E.D. Abdominal compartment syndrome associated with endovascular and open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015;61(3):648–54. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.10.011
 - 18 Holodinsky J.K., Roberts D.J., Ball C.G., Blaser A.R., Starkopf J., Zygun D.A., et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(5):R249. DOI: 10.1186/cc13075
 - 19 Citerio G., Vascotto E., Villa F., Celotti S., Pesenti A. Induced abdominal compartment syndrome increases intracranial pressure in neuro-trauma patients: a prospective study. *Crit Care Med.* 2001;29:1466–71. DOI: 10.1097/0003246-200107000-00027
 - 20 Cheatham M.L., Malbrain M.L. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg.* 2007;62 Suppl 1:98–112. PMID: 17469707
 - 21 Regli A., Pelosi P., Malbrain M.L.N.G. Ventilation in patients with intra-abdominal hypertension: what every critical care physician needs to know. *Ann Intensive Care.* 2019;9:52. DOI: 10.1186/s13613-019-0522-y
 - 22 Azam F. Technical review of European Respiratory Society monograph, number 55, March 2012: new developments in mechanical ventilation, edited by M. Ferrer and P. Pelosi. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;16(4):250. DOI: 10.1177/1089253212470008
 - 23 Mohmand H., Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:615–21. DOI: 10.1681/asn.2010121222
 - 24 Bloomfield G.L., Blocher C.R., Fakhry I.F., Sica D.A., Sugerman H.J. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma.* 1997;42(6):997–1004; discussion 1004–5. DOI: 10.1097/00005373-199706000-00002
 - 25 Cheatham M.L. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:10. DOI: 10.1186/11757-7241-17-10
 - 26 Rajasuraya V., Surani S. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units. *World J Gastroenterol.* 2020;26:266–78. DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.266
 - 27 Sugrue M., Bauman A., Jones F., Bishop G., Flabouris A., Parr M., et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg.* 2002;26(12):1428–31. DOI: 10.1007/s00268-002-6411-8
 - 28 Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., McLean R.F., Rapanos T., Boulanger B.R. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can J Surg.* 2000;43(3):207–11. PMID: 10851415
 - 29 Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg.* 1984;199:28 DOI: 10.1097/00006558-198401000-00005
 - 30 De Keulenaer B.L., De Waele J.L., Powell B., Malbrain M.L. What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? *Intensive Care Med.* 2009;35:969–76. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z
 - 31 Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A., Sugrue M., Parr M., De Waele J., et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1722–32. DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5
 - 32 Gudmundsson F.F., Viste A., Gislason H., Svanes K. Comparison of different methods for measuring intra-abdominal pressure. *Intensive Care Med.* 2002;28:509–14. DOI: 10.1007/s00134-001-1187-0
 - 33 Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G., Johnson J.L., Block E.F. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* 2000;49(4):621–7. DOI: 10.1097/00005373-200010000-00008
 - 34 Iyer D., Rastogi P., Aneman A., D'Amours S. Early screening to identify patients at risk of developing intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(10):1267–75. DOI: 10.1111/aas.12409
 - 35 Bouveresse S., Piton G., Badet N., Besch G., Pili-Floury S., Delabrousse E. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension in critically ill patients: diagnostic value of computed tomography. *Eur Radiol.* 2019;29(7):3839–46. DOI: 10.1007/s00330-018-5994-x
 - 36 Gottlieb M., Koyfman A., Long B. Evaluation and management of abdominal compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med.* 2020;58(1):43–53. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.09.046
 - 37 De Laet I.E., Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit Care.* 2020;24(1):97. DOI: 10.1186/s13054-020-2782-1
 - 38 Kyoung K.H., Hong S.K. The duration of intra-abdominal hypertension strongly predicts outcomes for the critically ill surgical patients: a prospective observational study. *World J Emerg Surg.* 2015;10:22. DOI: 10.1186/s13017-015-0016-7
 - 39 Cheatham M.L., De Waele J.J., De Laet I., De Keulenaer B., Widder S., Kirkpatrick A.W., et al. The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2187–90. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a021fa
 - 40 Ouellet J.F., Leppaniemi A., Ball C.G., Cheatham M.L., D'Amours S., Kirkpatrick A.W. Alternatives to formal abdominal decompression. *Am Surg.* 2011;77 Suppl 1:S51–7. PMID: 21944453
 - 41 De Waele J., Desender L., De Laet I., Ceelen W., Pattyn P., Hoste E. Abdominal decompression for abdominal compartment syndrome in critically ill patients: a retrospective study. *Acta Clin Belg.* 2010;65(6):399–403. DOI: 10.1179/acb.2010.65.6.005
 - 42 De Waele J.L., Kimball E., Malbrain M. J J De Waele, E Kimball, M Malbrain, I Nesbitt, J Cohen, V Kaloiani, et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome. *Br J Surg.* 2016;103(6):709–15. DOI: 10.1179/acb.2010.65.6.005
 - 43 Coccolini F., Roberts D., Ansaloni L., Ivatury R., Gamberini E., Kluger Y., et al. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2018;13:7. DOI: 10.1186/s13017-018-0167-4
 - 44 Chiara O., Cimbanassi S., Biffl W., Leppaniemi A., Henry S., Scalea T.M., et al. International consensus conference on open abdomen in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80:173–83. DOI: 10.1097/ta.0000000000000882

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-180-185>

Механизмы онкопротективных эффектов фитостеролов. Обзор литературы

Рахматуллина Ирина Робинзоновна — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Кудашкина Наталья Владимировна — д.фарм.н., профессор, кафедра фармакогнозии и ботаники, orcid.org/0000-0002-0280-143X

Фролова Вероника Юрьевна — к.м.н., кафедра онкологии и клинической морфологии, поликлиника, orcid.org/0000-0002-1360-8125

Озиева Мадина Хасановна — к.м.н., кафедра госпитальной хирургии, Центр амбулаторной онкологической помощи, orcid.org/0009-0009-3746-8225

Садыков Булат Ильдарович — ординатор, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0009-0006-9416-1228

И.Р. Рахматуллина^{1,}, Н.В. Кудашкина¹, В.Ю. Фролова^{1,2}, М.Х. Озиева^{3,4}, Б.И. Садыков¹*

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

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

³ Ингушский государственный университет, Россия, Магас

⁴ Городская поликлиника, Россия, Назрань

* **Контакты:** Рахматуллина Ирина Робинзоновна, e-mail: i.r.rakhmatullina@gmail.com

Аннотация

Онкологические заболевания являются второй причиной смертности в Российской Федерации. Продление жизни пациентов с онкологической патологией предусматривает лечение токсическими препаратами с множественными побочными явлениями. Сегодня ученые всего мира стремятся найти препараты без токсических явлений. Мы обратились к фитостеролам. Фитостеролы — это класс стероидов, широко распространенных в растениях как важный компонент мембран растительных клеток. К ним относятся стигмастерол, бета-ситостерол, кампестерол. При раке печени было найдено, что стигмастерол повышает экспрессию проапоптотических генов (Бах, р53) и снижает экспрессию антиапоптотического гена Bcl-2 в клетках рака печени HepG2. Стигмастерол способен вызывать остановку клеток в фазе G0-G1 (стационарная фаза), в результате чего в фазе G2/M (фаза деления) оказывается намного меньше клеток. Стигмастерол индуцирует апоптоз и защитную аутофагию в клетках рака желудка, ингибируя при этом сигнальный путь Akt/mTOR. β-ситостерол проявляет ингибирующее рост и цитотоксическое действие против ряда установленных линий раковых клеток *in vitro* и *in vivo*, но не вызывает острых/подострых токсических эффектов. β-ситостерол широко используется для лечения хронических заболеваний предстательной железы. В США за 2020 год потребители с этой целью потратили 24 827 065 долларов на биологически активные добавки, содержащие бета-ситостерол. Кампестерол индуцирует апоптоз клеток через митохондриальный путь. Кампестерол цитотоксичен по отношению к клеткам U937 гепатоцеллюлярного рака. Кампестерол вызывает апоптоз клеток и активирует проапоптотические сигналы в клеточных линиях рака яичников человека. В данном обзоре литературы мы убедительно показали, что конкретные вещества этой группы — бета-ситостерол, стигмастерол и кампестерол — обладают выраженным противоопухолевым эффектом.

Ключевые слова: фитостеролы, фитостерины, рак, новообразования, противоопухолевая активность, бета-ситостерол, стигмастерол, кампестерол

Информация о конфликте интересов. Рахматуллина Ирина Робинзоновна является членом редакционной коллегии журнала «Креативная хирургия и онкология» и не принимала участия в редакционном рассмотрении и принятии решения о публикации данной статьи. Все авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Рахматуллина И.Р., Кудашкина Н.В., Фролова В.Ю., Озиева М.Х., Садыков Б.И. Механизмы онкопротективных эффектов фитостеролов. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):180–185. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-180-185>

Поступила в редакцию: 02.04.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 10.05.2024

Принята к публикации: 14.05.2024

Mechanisms of Cancerprotective Effects of Phytosterols.

Literature Review

Irina R. Rakhmatullina^{1,*}, Natalya V. Kudashkina¹, Veronika Yu. Frolova^{1,2}, Madina Kh. Ozieva^{3,4}, Bulat I. Sadykov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

³ Ingush State University, Magas, Russian Federation

⁴ City Clinic, Nazran, Russian Federation

* **Correspondence to:** Irina R. Rakhmatullina, e-mail: i.r.rakhmatullina@gmail.com

Abstract

Cancer is recognized as the second leading cause of mortality in the Russian Federation. Prolonging the life of oncology patients involves treatment with toxic drugs, causing multiple side effects. Today, scientists around the world are striving to find non-toxic drugs. The present study explores phytosterols. Phytosterols refer to a class of steroids widely distributed in plants as an essential component of plant cell membranes. They include stigmasterol, beta-sitosterol, and campesterol. Stigmasterol has been found to increase the expression of proapoptotic genes (Bax, p53) and decrease the expression of the antiapoptotic gene Bcl-2 in HepG2 liver cancer cells. Stigmasterol is able to induce cell arrest in G0-G1 phase (stationary phase), resulting in fewer cells in the G2/M phase (division phase). It induces apoptosis and protective autophagy in gastric cancer cells while inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway. β -sitosterol exhibits growth inhibitory and cytotoxic effects against a number of established cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*, and remains free from acute/subacute toxic effects. β -sitosterol is widely used to treat chronic prostate diseases. In 2020, spendings on dietary supplements rich in beta-sitosterol accounted for \$24 827 065 in the USA. Campesterol induces cell apoptosis via the mitochondrial pathway. It appears cytotoxic to U937 hepatocellular cancer cells. Campesterol induces cell apoptosis and activates proapoptotic signaling in ovarian cancer cell lines of a person. The present literature review demonstrates that specific substances in this group, beta-sitosterol, stigmasterol, and campesterol, provide pronounced antitumor effects.

Keywords: phytosterols, phytosterin, cancer, neoplasms, antitumor activity, beta-sitosterol, stigmasterol, campesterol

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Rakhmatullina I.R., Kudashkina N.V., Frolova V.Yu., Ozieva M.Kh., Sadykov B.I. Mechanisms of cancer-protective effects of phytosterols. Literature review. Creative surgery and oncology. 2024;14(2):180–185. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-180-185>

Received: 02.04.2024

Revised: 10.05.2024

Accepted: 14.05.2024

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Natalya V. Kudashkina — Dr. Sci. (Pharmacy), Prof., Department of Pharmacognosy and Botany, orcid.org/0000-0002-0280-143X

Veronika Yu. Frolova — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology and Clinical Morphology, Outpatient Clinic, orcid.org/0000-0002-1360-8125

Madina Kh. Ozieva — Cand. Sci. (Med.), Department of Hospital Surgery, Outpatient Oncological Care Center, orcid.org/0009-0009-3746-8225

Bulat I. Sadykov — Resident, Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0009-0006-9416-1228

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются сложной группой гетерогенных заболеваний, обусловленных множеством факторов, которые участвуют в канцерогенезе. Злокачественные новообразования являются актуальной проблемой в Российской Федерации и второй причиной смертности населения после сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Для решения этой сложной проблемы ежегодно выделяются ресурсы из государственного бюджета, открываются новые отделения для оказания помощи онкологическим больным, совершенствуются методы ранней диагностики и профилактики. Клинические рекомендации с каждым годом пополняются новыми лекарственными препаратами самых различных фармакологических и химических групп. Данное развитие лекарственной терапии связано с вариабельностью и изменчивостью самих опухолей, которые мутируют в процессе роста, а также в процессе взаимодействия с лекарственными агентами, таким образом становятся рефрактерными к лечению. Это требует разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных средств и использования высоких доз препаратов, что приводит к росту проявлений цитотоксичности здоровых клеток и тканей. Препараты моноклональных антител, которые считались панацеей в начале этого века, при длительном применении также вызывают токсические проявления. На сегодня проводятся научные исследования во многих мировых лабораториях, целью которых являются поиск и апробация комPLEMENTАРНО-МЕДИЦИНСКИХ МЕТОДИК, направленных на снижение числа побочных эффектов стандартной терапии с одновременным повышением качества жизни и восстановлением деятельности иммунной системы.

Фитостеролы в онкологии

В данном исследовании мы обратились к фитостеролам, в частности к таким, как стигмастерол, β -ситостерол, кампестерол. Фитостеролы — это класс стероидов циклопентанопергидрофенантеновой природы, широко распространенных в растениях и являющихся компонентом мембран растительных клеток. Они обладают разнообразными функциями и играют важную роль в онтогенезе растений [2]. Благодаря высокой биологической активности фитостеролы широко применяются в косметологии, пищевой промышленности и медицине. Стигмастерол как один из наиболее распространенных фитостеролов занимает в данных областях особое место [3]. Исследования выявили множество биологических и фармакологических свойств стигмастерола, мы же остановимся на его противоопухолевом потенциале. В ряде исследований приводятся убедительные данные по поводу противоопухолевой активности стигмастерола [4]. При раке печени было установлено, что стигмастерол повышает экспрессию проапоптотических генов (Bax, p53) и снижает экспрессию антиапоптотического гена Bcl-2 в клетках рака печени HepG2 [5]. Опухолевые клетки демонстрируют неограниченную пролиферацию, в то время как модуляция клеточного цикла может подавлять пролиферацию

и вызывать дифференцировку или гибель опухолевых клеток. Современные противоопухолевые препараты действуют в основном через регуляцию процесса клеточного цикла в опухолевых клетках. Исследование Zhang и соавт. [6] показало, что стигмастерол способен вызывать остановку клеток в фазе G0–G1 (стационарная фаза), в результате чего в фазе G2/M (фаза деления) оказывается намного меньше клеток. Кроме того, авторы также отметили повышение экспрессии белка протеинкиназы MAP2K6, важного участника остановки клеточного цикла. Полученные результаты указывают на то, что стигмастерол подавляет рост клеток рака печени, возможно, способствуя остановке клеточного цикла.

При раке легкого стигмастерол также продемонстрировал некоторые любопытные результаты. Орфанный рецептор C, связанный с ретиноевой кислотой — это ДНК (в английской транскрипции RORC) -связывающий транскрипционный фактор, принадлежащий к семейству орфанных ядерных рецепторов. К нему приковано большое внимание, потому что он играет ключевую роль в клеточной регуляции, метастазировании и химиорезистентности. Dong и соавт. [7] обнаружили, что стигмастерол ингибирует пролиферацию и способствует апоптозу клеток рака легкого. Авторы также отметили, что стигмастерол непосредственно направлен на экспрессию RORC в раке легкого, а сверхэкспрессия RORC отменяла подавляющее действие стигмастерола на раковые клетки. Данное исследование позволяет предположить функциональную роль оси «стигмастерол — RORC» в прогрессировании рака легкого, что представляет собой потенциальную мишень для лечения рака.

Стигмастерол и его эффекты также изучались при раке желудка, по заболеваемости занимающем шестое место, а по смертности — третье место среди всех злокачественных новообразований в мире [1]. Zhao и соавт. [8] изучили роль и молекулярный механизм стигмастерола в индуцировании аутофагии в клетках рака желудка. Они обнаружили, что стигмастерол подавляет пролиферацию клеток SGC-7901 и MGC-803, вероятно, через ингибирование сигнального пути Akt/mTOR и индуцирование апоптоза и аутофагии. Кроме того, эксперимент *in vivo* также подтвердил подавляющее действие стигмастерола на рост ксенотрансплантата опухоли. Объединив эти результаты, авторы пришли к выводу, что стигмастерол индуцирует апоптоз и защитную аутофагию в клетках рака желудка, ингибируя при этом сигнальный путь Akt/mTOR, и решили, что стигмастерол может стать потенциальным противораковым средством в будущем при лечении рака желудка. Стигмастерол и β -ситостерол в основном схожи по структуре, но в боковой цепи стигмастерола между позициями C22 и C23 имеется двойная связь. В большинстве случаев ацетил-КоА превращается в циклоартенол, а затем в 4-метил-24-метил-холестерин-7-енол. 4-метил-24-метил-холестерин-7-енол впоследствии превращается в 4-метил-24-этил-7-холестерин путем присоединения второй метильной группы под действием SMT2 — гена, ключевого для синтеза растительных

стеринов [3]. Затем SMO2 катализирует деметилирование 4-метил-24-этил-7-холестенола в положении C4, в результате чего образуется дельта-7-авенастерол. Дельта-7-авенастерол подвергается дегидрированию в положениях C5-C6 под действием SC5D1 с образованием 5-дегидрированного авенастера, который затем превращается в β -ситостерол после последовательного восстановления двойных связей C7-C8 и C24-C28 под действием 7-DR1 и SSR1 соответственно. В конце концов β -ситостерол дегидрогенизируется до стигмастера под действием стерол-C22-десатуразы (22-SD) в положениях C22 и C23 [4].

Доклинические исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, показали, что β -ситостерол обладает множественной противораковой активностью в отношении различных видов рака, таких как рак печени, шейки матки, толстой кишки, желудка, молочной железы, легких, поджелудочной и предстательной желез, а также лейкомии, множественной миеломы, меланомы и фибросаркомы.

В ряде исследований сообщалось, что потребление богатых фитостеринами продуктов питания может в определенной степени снизить риск развития рака [9]. β -ситостерол является наиболее распространенным фитостерином и присутствует почти во всех растительных продуктах и некоторых травах. Он применяется для лечения многих заболеваний благодаря широкому спектру биологических эффектов, таких как противовоспалительная [10], жаропонижающая [11], анальгетическая [12] и антидиабетическая [13] активность. Что особенно важно, это соединение обладает значительным противораковым потенциалом [14]. Фактически потребление β -ситостерола частично объясняет снижение заболеваемости раком предстательной железы, толстой кишки и пищевода среди вегетарианцев, а также жителей в азиатских странах, которые потребляют гораздо больше β -ситостерола, чем большинство жителей Запада [15]. Контролируемые лабораторные эксперименты показали, что β -ситостерол проявляет ингибирующее рост и цитотоксическое действие против ряда установленных линий раковых клеток *in vitro* и *in vivo*, но не вызывает острых/подострых токсических эффектов [16]. В совокупности имеющиеся доклинические данные, такие как исследования *in vitro*, исследования на животных и эпидемиологические исследования, позволяют рассматривать β -ситостерол как перспективный противоопухолевый препарат с потенциалом химиопрофилактики и химиотерапии, хотя пока и не подтвержденный клиническими испытаниями.

Также β -ситостерол широко используется для лечения хронических заболеваний предстательной железы. В 2020 году в США с этой целью были приобретены биологические активные добавки, содержащие бета-ситостерол, на 24 827 065 долларов [17]. Первые исследования были посвящены влиянию β -ситостерола на культивируемые клетки рака простаты. Awad et al. сообщили, что клетки PC-3, андрогеннезависимая клеточная линия рака простаты, выделенная из аденокарциномы простаты человека, метастазирующей

в кости [18], продемонстрировали снижение инвазивности, подвижности и связывания ламинина/фибронектина при обработке β -ситостеролом по сравнению с клетками, обработанными холестеролом. Более того, ксенотрансплантаты опухолей PC-3 у иммунокомпрометированных мышей, которых кормили бета-ситостеролом, росли хуже и давали меньше метастазов в лимфатических узлах и легких, чем опухоли у мышей, которых кормили холестеролом или кампестеролом [19]. Дальнейшие исследования этой группы показали, что β -ситостерол индуцировал апоптоз, повышал базальный уровень простагландинов и увеличивал продукцию реактивных видов кислорода (ROS) в клетках PC-3. В этом исследовании был сделан вывод, что β -ситостерол может подавлять рост опухоли, стимулируя апоптоз и способствуя остановке клеточного цикла через механизмы, включающие изменения в ROS и производстве простагландинов [20].

Кампестерол — это фитостерол, который содержится в различных овощах, фруктах, орехах и семенах, а также в большом количестве в рапсовом и кукурузном масле [21]. Кампестерол является одним из наиболее распространенных фитостеролов, наряду с β -ситостеролом и стигмастеролом. Благодаря структурному сходству с холестерином он конкурентно всасывается в кишечнике человека. Кампестерол может регулировать белки-переносчики, клетки кишечника и липидный обмен, включая синтез и этерификацию холестерина и сборку липопротеинов [22]. В исследовании Yvonne O'Callaghan et al. [23] изучали различные смеси кампестерола с другими фитостеролами на примере гепатоцеллюлярного рака и пришли к выводам о цитотоксичности кампестерола в клетках U937, но меньшей цитотоксичности в клетках HepG2. В исследовании Chih-Pin Chuu et al. [23] изучалось применение бета-ситостерола и кампестерола качестве терапевтической мишени при раке простаты и других видах рака. Печеночные X-рецепторы (LXR) являются важными регуляторами гомеостаза холестерина, жирных кислот и глюкозы. Они обнаружили, что агонисты LXR подавляют пролиферацию клеток рака простаты и молочной железы *in vitro*, а лечение мышей агонистом LXR T0901317 подавляет рост ксенотрансплантатов опухоли простаты. Также было показано, что фитостеролы являются агонистами LXRs. Бета-ситостерол и кампестерол, два наиболее распространенных фитостерола, подавляли пролиферацию клеток рака простаты и молочной железы, согласно результатам данного исследования.

Кампестерол индуцирует апоптоз клеток через митохондриальный путь; он снижает экспрессию BCL-2 и BCL-xL и повышает экспрессию BAX, BAD, BAK, а также активирует каспазу 3 и каспазу 9 в клетках аденокарциномы легких человека (A549) [24]. Сообщалось, что кампестерол снижает рост клеток рака печени (SSMC-7721), вызывая остановку клеточного цикла, апоптоз, генерацию ROS, потерю MMP, снижение экспрессии Bcl-2 и активацию каспазы 3 и каспазы 9 [25]. При раке яичников кампестерол также активировал сигналы клеточной смерти, такие как расщепленная

каспаза 3, расщепленная каспаза 9, цитохром C, BAX и BAK. Кроме того, при обработке клеток кампестеролом снижалась функция митохондриальных мембран. Деполаризация митохондриального потенциала и секреция проапоптотических сигналов вызывают программируемую клеточную гибель [26]. В исследовании Hyoscheol Bae et al. кампестерол вызывал апоптоз клеток и активировал проапоптотические сигналы в клеточных линиях рака яичников человека. Обработка клеток кампестеролом нарушала функцию митохондриальной мембраны и нарушала баланс кальция. Кроме того, под действием кампестерола дозозависимым образом увеличивалось образование ROS и экспрессия белков-сенсоров ER-стресса. Белки, связанные с осью ER-митохондрий, также активировались кампестеролом в обеих клеточных линиях. Кампестерол подавлял рост клеток и прогрессию клеточного цикла через регуляцию сигнальных путей PCNA и P13K/МАРК. Он также подавлял агрегацию клеток рака яичников и усиливал противоопухолевое действие цисплатина и паклитаксела в этих линиях. Эти результаты указывают на возможность использования кампестерола в качестве нового терапевтического средства для лечения рака яичников [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение злокачественных новообразований с каждым годом претерпевает значительные изменения. Все больше лекарственных форм проходят клинические исследования и поступают на фармацевтический рынок. Необходимость во все новых лекарствах заставляет ученых и клиницистов обращать внимание на богатый кладезь химических веществ — лекарственные растения. Важными химическими веществами во всех растениях являются фитостеролы. Поэтому неудивительно, что в последнее время к этой группе веществ приковано пристальное внимание исследователей, количество публикаций с каждым годом растет. В данном обзоре литературы мы убедительно показали, что конкретные вещества этой группы — бета-ситостерол, стигмастерол и кампестерол — обладают выраженным противоопухолевым эффектом. Стадия нынешних исследований не позволяет говорить о включении препаратов фитостеролов в протоколы лечения, но может быть основанием для проведения доклинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ганцев И.Х., Ганцев К.Ш., Кайдарова Д.Р., Кызыргалин Ш.Р., Кобяков Г.Л., Кудайбергенова И.О. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР; 2023.
- Sonawane P.D., Pollier J., Panda S., Szymanski J., Massalha H., Yona M., et al. Plant cholesterol biosynthetic pathway overlaps with phytosterol metabolism. *Nat Plants*. 2016;3:16205. DOI: 10.1038/nplants.2016.205
- Bansal R., Sen S.S., Muthuswami R., Madhubala R. Stigmasterol as a potential biomarker for amphotericin B resistance in *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):942–50. DOI: 10.1093/jac/dkz515
- Zhang X., Wang J., Zhu L., Wang X., Meng F., Xia L., et al. Advances in Stigmasterol on its anti-tumor effect and mechanism of action. *Front Oncol*. 2022;12:1101289. DOI: 10.3389/fonc.2022.1101289
- Kim Y.S., Li X.F., Kang K.H., Ryu B., Kim S.K. Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *BMB Rep*. 2014;47(8):433–8. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.153
- Shuo Zhang Y.W., Wang L. The inhibitory effect of stigmasterol on hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo and its effect on proliferation cycle and apoptosis. *Adv Modern Biomed*. 2008;8(11):2016–7. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2008.11.017
- Dong Y., Chen C., Chen C., Zhang C., Zhang L., Zhang Y., et al. Stigmasterol inhibits the progression of lung cancer by regulating retinoic acid-related orphan receptor C. *Histol Histopathol*. 2021;36(12):1285–99. DOI: 10.14670/HH-18-388
- Zhao H., Zhang X., Wang M., Lin Y., Zhou S. Stigmasterol simultaneously induces apoptosis and protective autophagy by inhibiting Akt/mTOR pathway in gastric cancer cells. *Front Oncol*. 2021;11. DOI: 10.3389/fonc.2021.629008
- Woyengo T.A., Ramprasath V.R., Jones P.J. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(7):813–20. DOI: 10.1038/ejcn.2009.29
- Liao P.C., Lai M.H., Hsu K.P., Kuo Y.H., Chen J., Tsai M.C., et al. Identification of β -Sitosterol as in vitro anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera*. *J Agric Food Chem*. 2018;66(41):10748–59. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b04555
- Gupta M.B., Nath R., Srivastava N., Shanker K., Kishor K., Bhargava K.P. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med*. 1980;39(2):157–63. DOI: 10.1055/s-2008-1074919
- Nirmal S.A., Pal S.C., Mandal S.C., Patil A.N. Analgesic and anti-inflammatory activity of β -sitosterol isolated from *Nyctanthes arbor-tristis* leaves. *Inflammopharmacology*. 2012;20:219–24. DOI: 10.1007/s10787-011-0110-8
- Babu S., Jayaraman S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110702. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110702
- Bin Sayeed M.S., Ameen S.S. Beta-Sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(8):1214–20. DOI: 10.1080/01635581.2015.1087042
- Nair P.P., Turjman N., Kessie G., Calkins B., Goodman G.T., Davidovitz H., et al. Diet, nutrition intake, and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer. Dietary cholesterol, beta-sitosterol, and stigmasterol. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(4 Suppl):927–30. DOI: 10.1093/ajcn/40.4.927
- Jayaprakasha G.K., Mandadi K.K., Poulse S.M., Jadeoud Y., Nagana Gowda G.A., Patil B.S. Inhibition of colon cancer cell growth and antioxidant activity of bioactive compounds from *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(14):4923–32. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.04.044
- Macoska J.A. The use of beta-sitosterol for the treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Exp Urol*. 2023;11(6):467–80. PMID: 38148931
- Kaighn M.E., Narayan K.S., Ohnuki Y., Lechner J.F., Jones L.W. Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3). *Invest Urol*. 1979;17(1):16–23. PMID: 447482
- Awad A.B., Fink C.S., Williams H., Kim U. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(6):507–13. DOI: 10.1097/00008469-200112000-00005
- Awad A.B., Burr A.T., Fink C.S. Effect of resveratrol and beta-sitosterol in combination on reactive oxygen species and prostaglandin release by PC-3 cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72(3):219–26. DOI: 10.1016/j.plefa.2004.11.005
- Segura R., Javierre C., Lizarraga M.A., Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr*. 2006;96(Suppl 2):S36–44. DOI: 10.1017/bjn20061862
- Calpe-Berdiel L., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):18–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026
- O'Callaghan Y., Kenny O., O'Connell N.M., Maguire A.R., McCarthy F.O., O'Brien N.M. Synthesis and assessment of the relative toxicity of the oxidised derivatives of campesterol and dihydrobrassicasterol in U937 and HepG2 cells. *Biochimie*. 2013;95(3):496–503. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.04.019
- Hsu H.F., Huang K.H., Lu K.J., Chiou S.J., Yen J.H., Chang C.C., et al. Typhonium blumei extract inhibits proliferation of human lung adenocarcinoma A549 cells via induction of cell cycle arrest and apoptosis. *J Ethnopharmacol*. 2011;135(2):492–500. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.048
- Li Q., Jiang C., Zu Y., Song Z., Zhang B., Meng X., et al. SFE-CO₂ extract from *Typhonium giganteum* Engl. tubers, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells involvement of a ROS-mediated mitochondrial pathway. *Molecules*. 2011;16(10):8228–42. DOI: 10.3390/molecules16108228

- 26 Pinton P, Giorgi C., Siviero R., Zecchini E., Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(50):6407–18. DOI: 10.1038/ncr.2008.308
 - 27 Bae H., Park S., Yang C., Song G., Lim W. Disruption of endoplasmic reticulum and ROS production in human ovarian cancer by campesterol. *Antioxidants*. 2021;10:379. DOI: 10.3390/antiox10030379
- ## REFERENCES
- 1 Gantsev Sh.Kh., Gantsev K.Sh., Kaydarova D.R., Kzyrgalin Sh.R., Kobayakov G.L., Kudaibergenova I.O., et al. *Oncology*. Moscow: GEOTAR; 2023 (In Russ.).
 - 2 Sonawane P.D., Pollier J., Panda S., Szymanski J., Massalha H., Yona M., et al. Plant cholesterol biosynthetic pathway overlaps with phytosterol metabolism. *Nat Plants*. 2016;3:16205. DOI: 10.1038/nplants.2016.205
 - 3 Bansal R., Sen S.S., Muthuswami R., Madhubala R. Stigmasterol as a potential biomarker for amphotericin B resistance in *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):942–50. DOI: 10.1093/jac/dkz515
 - 4 Zhang X., Wang J., Zhu L., Wang X., Meng F., Xia L., et al. Advances in Stigmasterol on its anti-tumor effect and mechanism of action. *Front Oncol*. 2022;12:1101289. DOI: 10.3389/fonc.2022.1101289
 - 5 Kim Y.S., Li X.F., Kang K.H., Ryu B., Kim S.K. Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *BMB Rep*. 2014;47(8):433–8. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.153
 - 6 Shuo Zhang Y.W., Wang L. The inhibitory effect of stigmasterol on hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo and its effect on proliferation cycle and apoptosis. *Adv Modern Biomed*. 2008;8(11):2016–7. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2008.11.017
 - 7 Dong Y., Chen C., Chen C., Zhang C., Zhang L., Zhang Y., et al. Stigmasterol inhibits the progression of lung cancer by regulating retinoic acid-related orphan receptor C. *Histol Histopathol*. 2021;36(12):1285–99. DOI: 10.14670/HH-18-388
 - 8 Zhao H., Zhang X., Wang M., Lin Y., Zhou S. Stigmasterol simultaneously induces apoptosis and protective autophagy by inhibiting Akt/mTOR pathway in gastric cancer cells. *Front Oncol*. 2021;11. DOI: 10.3389/fonc.2021.629008
 - 9 Woyengo T.A., Ramprasath V.R., Jones P.J. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(7):813–20. DOI: 10.1038/ejcn.2009.29
 - 10 Liao P.C., Lai M.H., Hsu K.P., Kuo Y.H., Chen J., Tsai M.C., et al. Identification of β -Sitosterol as in vitro anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera*. *J Agric Food Chem*. 2018;66(41):10748–59. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b04555
 - 11 Gupta M.B., Nath R., Srivastava N., Shanker K., Kishor K., Bhargava K.P. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med*. 1980;39(2):157–63. DOI: 10.1055/s-2008-1074919
 - 12 Nirmal S.A., Pal S.C., Mandal S.C., Patil A.N. Analgesic and anti-inflammatory activity of β -sitosterol isolated from *Nyctanthes arbor-tristis* leaves. *Inflammopharmacology*. 2012;20:219–24. DOI: 10.1007/s10787-011-0110-8
 - 13 Babu S., Jayaraman S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110702. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110702
 - 14 Bin Sayeed M.S., Ameen S.S. Beta-Sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(8):1214–20. DOI: 10.1080/01635581.2015.1087042
 - 15 Nair P.P., Turjman N., Kessie G., Calkins B., Goodman G.T., Davidovitz H., et al. Diet, nutrition intake, and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer. Dietary cholesterol, beta-sitosterol, and stigmasterol. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(4 Suppl):927–30. DOI: 10.1093/ajcn/40.4.927
 - 16 Jayaprakasha G.K., Mandadi K.K., Poulouse S.M., Jadegoud Y., Nagana Gowda G.A., Patil B.S. Inhibition of colon cancer cell growth and antioxidant activity of bioactive compounds from *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(14):4923–32. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.04.044
 - 17 Macoska J.A. The use of beta-sitosterol for the treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Exp Urol*. 2023;11(6):467–80. PMID: 38148931
 - 18 Kaighn M.E., Narayan K.S., Ohnuki Y., Lechner J.F., Jones L.W. Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3). *Invest Urol*. 1979;17(1):16–23. PMID: 447482
 - 19 Awad A.B., Fink C.S., Williams H., Kim U. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(6):507–13. DOI: 10.1097/00008469-200112000-00005
 - 20 Awad A.B., Burr A.T., Fink C.S. Effect of resveratrol and beta-sitosterol in combination on reactive oxygen species and prostaglandin release by PC-3 cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72(3):219–26. DOI: 10.1016/j.plefa.2004.11.005
 - 21 Segura R., Javierre C., Lizarraga M.A., Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr*. 2006;96(Suppl 2):S36–44. DOI: 10.1017/bjn20061862
 - 22 Calpe-Berdiel L., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):18–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026
 - 23 O'Callaghan Y., Kenny O., O'Connell N.M., Maguire A.R., McCarthy F.O., O'Brien N.M. Synthesis and assessment of the relative toxicity of the oxidised derivatives of campesterol and dihydrobrassicasterol in U937 and HepG2 cells. *Biochimie*. 2013;95(3):496–503. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.04.019
 - 24 Hsu H.F., Huang K.H., Lu K.J., Chiou S.J., Yen J.H., Chang C.C., et al. Typhonium blumei extract inhibits proliferation of human lung adenocarcinoma A549 cells via induction of cell cycle arrest and apoptosis. *J Ethnopharmacol*. 2011;135(2):492–500. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.048
 - 25 Li Q., Jiang C., Zu Y., Song Z., Zhang B., Meng X., et al. SFE-CO₂ extract from *Typhonium giganteum* Engl. tubers, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells involvement of a ROS-mediated mitochondrial pathway. *Molecules*. 2011;16(10):8228–42. DOI: 10.3390/molecules16108228
 - 26 Pinton P, Giorgi C., Siviero R., Zecchini E., Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(50):6407–18. DOI: 10.1038/ncr.2008.308
 - 27 Bae H., Park S., Yang C., Song G., Lim W. Disruption of endoplasmic reticulum and ROS production in human ovarian cancer by campesterol. *Antioxidants*. 2021;10:379. DOI: 10.3390/antiox10030379

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-186-193>

Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в циторедуктивном хирургическом лечении больной перитонеальным канцероматозом

Рудаков Дмитрий Александрович — кафедра военно-морской хирургии, orcid.org/0009-0004-0414-4471

Суров Дмитрий Александрович — д.м.н., доцент, кафедра военно-морской хирургии, orcid.org/0000-0002-4519-0018

Соловьев Иван Анатольевич — д.м.н., профессор, orcid.org/0000-0001-9646-9775

Балюра Олег Валерьевич — к.м.н., кафедра военно-морской хирургии, orcid.org/0000-0001-7826-8056

Бромберг Борис Борисович — к.м.н., кафедра военно-морской хирургии, orcid.org/0000-0001-9940-7772

Сизоненко Николай Александрович — к.м.н., кафедра военно-морской хирургии, orcid.org/0000-0001-6455-0894

Есаян Игорь Лаврентьевич — кафедра военно-морской хирургии, orcid.org/0009-0002-3685-7092

Нгуен Ван Тху — клиника неотложной помощи, orcid.org/0000-0002-5546-2371

Д.А. Рудаков^{1*}, Д.А. Суров¹, И.А. Соловьев², О.В. Балюра¹, Б.Б. Бромберг¹, Н.А. Сизоненко¹, И.Л. Есаян¹, В.Т. Нгуен³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург

² Городская Мариинская больница, Россия, Санкт-Петербург

³ Центральный военный госпиталь 108 МО, Вьетнам, Ханой

* **Контакты:** Рудаков Дмитрий Александрович, e-mail: rudakov.d-a@yandex.ru

Аннотация

Введение. Перитонеальный канцероматоз, являющийся одной из наиболее агрессивных форм метастазирования, представляет собой серьезную клиническую проблему. Традиционные методы лечения, такие как циторедуктивная хирургия и системная химиотерапия, ограничены в своей эффективности. Новые подходы, включающие фотодинамическую терапию и флуоресцентную диагностику, открывают перспективные направления для улучшения результатов комплексного лечения данной категории больных. **Материалы и методы.** В статье представлен клинический случай лечения пациентки с перитонеальными метастазами рака яичника, осложненного нарушением тонкокишечной проходимости и некрозом опухоли, демонстрирующий результаты комплексного применения фотодинамических технологий и этапного циторедуктивного хирургического лечения. На первом этапе циторедуктивного оперативного вмешательства, приоритетной целью которого являлось устранение жизнеугрожающих осложнений, выполнялись флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия для контроля полноты циторедукции, оценки характера подозрительных опухолевых очагов и воздействия на резидуальную опухоль. В рамках второго этапа хирургического лечения осуществлялись завершение циторедукции под контролем флуоресцентной диагностики и внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия. Также проведена оценка результатов применения флуоресцентной диагностики для определения опухолевого поражения брюшины в целях объективизации выбора объема перитонеэктомии. **Результаты и обсуждение.** Применение описанного подхода за счет интраоперационной диагностики и направленного противоопухолевого воздействия на остаточные опухолевые очаги привело к повышению эффективности циторедуктивного вмешательства. Оценка качества жизни по анкете SF-36 в послеоперационном периоде продемонстрировала значимое улучшение как физического, так и психологического компонентов здоровья в течение трех месяцев наблюдения. **Заключение.** Интеграция фототерапии в программу циторедуктивного оперативного лечения больных перитонеальным канцероматозом представляет собой инновационный подход, который обладает потенциальной возможностью повышения не только точности интраоперационной диагностики распространенности опухолевого процесса по брюшине, но и эффективности циторедуктивных вмешательств. Однако для полной оценки лечебного потенциала и подтверждения эффективности предложенного варианта лечения требуются дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, канцероматоз брюшины, фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, циторедуктивная хирургия, фототерапия, внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия

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

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Благодарности. Авторы благодарят за помощь заведующую патолого-анатомическим отделением, доктора медицинских наук, главного научного сотрудника СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Илью Викторию Анатольевну.

Для цитирования: Рудаков Д.А., Суров Д.А., Соловьев И.А., Балюра О.В., Бромберг Б.Б., Сизоненко Н.А., Есаян И.Л., Нгуен В.Т. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в циторедуктивном хирургическом лечении больной перитонеальным канцероматозом. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):186–193. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-186-193>

Поступила в редакцию: 21.03.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 30.04.2024

Принята к публикации: 06.05.2024

Fluorescence Diagnostics and Photodynamic Therapy in Cytoreductive Surgical Treatment of Peritoneal Carcinomatosis Patient

Dmitry A. Rudakov^{1,*}, Dmitry A. Surov¹, Ivan A. Soloviev², Oleg V. Balura¹, Boris B. Bromberg¹, Nikolay A. Sizonenko¹, Igor L. Esayan¹, Van Thu Nguyen³

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

² Mariinskaya Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Military Central Hospital 108, Hanoi, Vietnam

* **Correspondence to:** Dmitry A. Rudakov, e-mail: rudakov.d-a@yandex.ru

Abstract

Introduction. Peritoneal carcinomatosis, one of the most aggressive forms of metastasis, is recognized as a serious clinical problem. Conventional therapies, including cytoreductive surgery and systemic chemotherapy are limited in their efficacy. New approaches, involving photodynamic therapy and fluorescence diagnostics, obtain great potential for improving the outcomes of complex treatment for this category of patients. **Materials and methods.** The paper presents a clinical case of a female patient with peritoneal metastases of ovarian cancer complicated by small intestinal obstruction and tumor necrosis. The case demonstrates the results of implementing photodynamic technologies in combination with staged cytoreductive surgical treatment. The first stage of cytoreductive surgical intervention was mainly focused on elimination of life-threatening complications and involved fluorescence diagnostics and photodynamic therapy in order to control the completeness of cytoreduction as well as to assess the nature of suspicious tumor foci and to treat the residual tumor. The second stage of surgical treatment included completing cytoreduction under fluorescence diagnostics, and intraabdominal hyperthermic chemoperfusion. The paper evaluates the results of using fluorescence diagnostics for determining the tumor lesion of the peritoneum in order to objectify the choice of the peritonectomy volume. **Results and discussion.** The implementation of the described approach resulted in increased efficiency of cytoreductive intervention due to intraoperative diagnostics and targeted antitumor treatment of residual tumor foci. Assessment of the quality of life using the SF-36 survey in the postoperative period demonstrated a significant improvement in both physical and psychological components of health during three months of follow-up. **Conclusion.** The innovative approach, involving integration of phototheranostics into the cytoreductive surgical treatment of patients with peritoneal carcinomatosis, can potentially improve the accuracy of intraoperative diagnostics of tumor prevalence in the peritoneum and, moreover, enhance the efficiency of cytoreductive interventions. However, further clinical studies are required to fully evaluate the therapeutic potential and prove the efficacy of the proposed treatment.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, carcinomatosis of peritoneum, photodynamic therapy, fluorescence diagnostics, cytoreductive surgery, phototheranostics, intraabdominal hyperthermic chemoperfusion

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

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

Acknowledgments. The authors gratefully acknowledge Viktoria A. Ilyina, Head of the Anatomic Pathology Department, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Dzhanlidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

For citation: Rudakov D.A., Surov D.A., Soloviev I.A., Balura O.V., Bromberg B.B., Sizonenko N.A., Esayan I.L., Nguyen V.Th. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy in cytoreductive surgical treatment of peritoneal carcinomatosis patient. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):186–193. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-186-193>

Received: 21.03.2024

Revised: 30.04.2024

Accepted: 06.05.2024

Dmitry A. Rudakov — Department of Naval Surgery, orcid.org/0009-0004-0414-4471

Dmitry A. Surov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Naval Surgery, orcid.org/0000-0002-4519-0018

Ivan A. Soloviev — Dr. Sci. (Med.), Prof., orcid.org/0000-0001-9646-9775

Oleg V. Balura — Cand. Sci. (Med.), Department of Naval Surgery, orcid.org/0000-0001-7826-8056

Boris B. Bromberg — Cand. Sci. (Med.), Department of Naval Surgery, orcid.org/0000-0001-9940-7772

Nikolay A. Sizonenko — Cand. Sci. (Med.), Department of Naval Surgery, orcid.org/0000-0001-6455-0894

Igor L. Esayan — Department of Naval Surgery, orcid.org/0009-0002-3685-7092

Van Thu Nguyen — Emergency Department, orcid.org/0000-0002-5546-2371

ВВЕДЕНИЕ

Перитонеальный канцероматоз (ПК) представляет собой диссеминацию опухолевых клеток по брюшине с формированием метастатических очагов и является одной из наиболее неблагоприятных форм прогрессирования злокачественных новообразований различных локализаций [1]. Наиболее частыми источниками ПК являются опухоли яичников и желудочно-кишечного тракта, реже возможно развитие ПК как первичного заболевания в случаях мезотелиомы и псевдомиксомы брюшины [2].

Подходы к комплексному лечению больных ПК и его прогноз существенно различаются в зависимости от типа первичной опухоли, при этом развитие жизнеугрожающих осложнений неизбежно вносит коррективы в тактические подходы. Вместе с тем у значительного числа пациентов, несмотря на применение различных методов лечения, прогноз все же остается неблагоприятным, а терапия носит паллиативный характер [3]. Существующие методы лечения, такие как циторедуктивная хирургия, внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия (ВХГП) и системная химиотерапия, демонстрируют ограниченную эффективность, а выживаемость у большинства пациентов остается недостаточно высокой [4]. В этой связи значительная частота рецидивов после полного циторедуктивного оперативного лечения также требует разработки дополнительных стратегий лечения и методов интраоперационной диагностики полноты циторедукции, направленных в первую очередь на оставшиеся не визуализированными в брюшной полости опухолевые очаги [5].

Перспективным направлением, способным не только оказать противоопухолевое воздействие, но и определить степень распространения патологического процесса по брюшине и тем самым установить окончательный объем оперативного вмешательства, является использование флуоресцентной диагностики (ФД)

и фотодинамической терапии (ФДТ), объединенных единым тераностическим принципом.

Несмотря на многие обнадеживающие клинические результаты применения фототераностики, она по-прежнему остается клинически недостаточно используемым методом в хирургии и онкологии. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оценки ее эффективности в сочетании с хирургическим лечением и химиотерапией [6].

В этой связи очевидный интерес представляет изучение возможностей применения и оценка эффективности ФД и ФДТ в рамках двухэтапного циторедуктивного оперативного лечения, включающего ВХГП, у пациентов с осложнениями ПК, что демонстрирует приведенный ниже клинический случай.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больная Р., 58 лет, поступила в многопрофильный стационар 13.11.2023 с диагнозом направления — напряженный асцит. После устранения развившегося осложнения и коррекции постэвакуаторных нарушений пациентка была комплексно обследована, в результате чего был сформулирован диагноз: «Рак яичников рТ3сNxM0G1 IIIc ст. Напряженный асцит от 11.2023 г. Диагностическая лапароскопия, биопсия большого сальника от 14.11.2023. Гистологическое исследование с ИГХ от 21.11.2023: серозная карцинома яичников high grade».

По данным СКТ с внутривенным контрастированием в полости малого таза справа отмечалось образование с четкими ровными контурами, неравномерно накапливающее контрастное вещество, размерами 71×55 мм, интимно прилежащее к петлям тонкой кишки и исходящее из правого яичника. Кроме того, визуализировалось тяжистое уплотнение желудочно-ободочной связки, преимущественно слева, с наличием на этом фоне бляшковидных мягкотканых образований, накапливающих контрастное вещество, размерами до 10×33 мм; канцероматоз в области левого купола диафрагмы, инфильтрация сальника по типу «omental cake» с признаками некроза опухоли и абсцедирования. Вокруг печени и селезенки, по фланкам живота, межпетельно и в нижнем отделе полости брюшины определялась жидкость. Также обращало на себя внимание наличие признаков нарушения тонкокишечной проходимости (рис. 1).

МРТ малого таза в правой подвздошной области выявила преимущественно солидной структуры объемное образование с неровными бугристыми контурами, дольчатого строения, с признаками рестрикции диффузии и неоднородным набором контрастного вещества (участки некроза), общими размерами до 73×52×82 мм; исходящее из правого яичника и тесно прилежащее к правым отделам матки на протяжении до 36 мм (клетчатка между данными структурами не прослеживается). В дугласовом пространстве по тазовой брюшине определялись мягкотканые депозиты размерами от 5 мм до максимально в области перитонеальной складки брюшины 37×8×10 мм. По нижней стенке сигмовидного отдела кишки (примерно в 11 см от зубча-

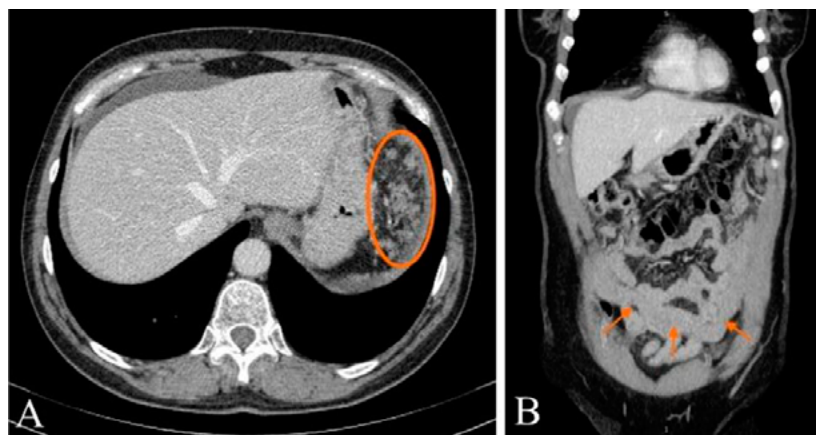


Рисунок 1. Спиральная компьютерная томография органов живота и таза больной Р., 58 лет: А — канцероматоз брюшины в левом верхнем квадранте брюшной полости; В — опухолевая инфильтрация сальника по типу «omental cake»

Figure 1. Female patient R., 58 years old. Spiral computed tomography of abdominal and pelvic organs. A — carcinomatosis of peritoneum in the left upper quadrant of abdominal cavity; B — tumor infiltration by omental cake type

той линии) определялся аналогичный по сигнальным характеристикам участок перитонеального канцероматоза толщиной до 7,5 мм, примерной протяженностью до 42 мм, с признаками выраженного сужения просвета кишки на данном уровне. На границе уровня сканирования было выявлено ограничение диффузии и изоинтенсивный сигнал от сальника, с его утолщением до 12 мм, примерной протяженностью до 85 мм. Визуализировалось умеренное количество свободной жидкости в позадидиматочном пространстве и по правому фланку (рис. 2).

Исходя из результатов предоперационной лучевой диагностики был рассчитан индекс перитонеального канцероматоза (PCI — CT), который составил 18 баллов. При этом индекс PCI по данным лапароскопической диагностики был равен 23 баллам.

Проведенный анализ преморбидного фона пациентки выявил наличие атеросклероза аорты и коронарных артерий, гипертоническую болезнь I стадии, хронический гастрит вне обострения, аденому левого надпочечника, нетоксический узловой зоб, эутиреоз на фоне приема тироксикана 25 мкг/сут.

23.11.2023 у пациентки появились жалобы на интенсивную боль в животе, рвоту, выраженную слабость. Принимая во внимание результаты обследования, появление клинической картины декомпенсации нарушений проходимости тонкой кишки и перитонеальной симптоматики, было принято решение о выполнении оперативного вмешательства.

С целью интраоперационной оценки распространенности опухолевого процесса и проведения ФДТ в ходе предоперационной подготовки за 3 часа до операции в течение 30 минут осуществлялась инфузия препарата фоторан Е6 в дозировке 2,5 мг/кг (170 мг при массе тела пациентки 68 кг).

23.11.2023 в ходе операции при проведении последовательной этапной ревизии было установлено, что большой сальник полностью замещен опухолью с очагами некрозов, плотно фиксирован к терминальному отделу подвздошной кишки и к слепой кишке (рис. 3). Петли тонкой кишки раздуты, вяло перистальтируют, переполнены жидким содержимым — субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости. Полость малого таза выполнена опухолевым конгломератом, органная дифференцировка не представлялась возможной, определялась опухолевая инвазия в заднюю стенку мочевого пузыря, прямую кишку. На поверхности опухолевого конгломерата, выполняющего полость малого таза, были выявлены многочисленные участки некроза. На париетальной брюшине обеих латеральных каналов и верхних квадрантов брюшной полости определялись многочисленные метастазы — канцероматоз. Данные предоперационной лучевой диагностики были скорректированы, и интраоперационный индекс PCI оказался равен 23 баллам.

Учитывая данные интраоперационной ревизии, наличие жизнеугрожающих осложнений в виде некроза опухоли и субкомпенсированных нарушений кишечной проходимости, было принято решение о выполнении циторедуктивного оперативного вмешательства.

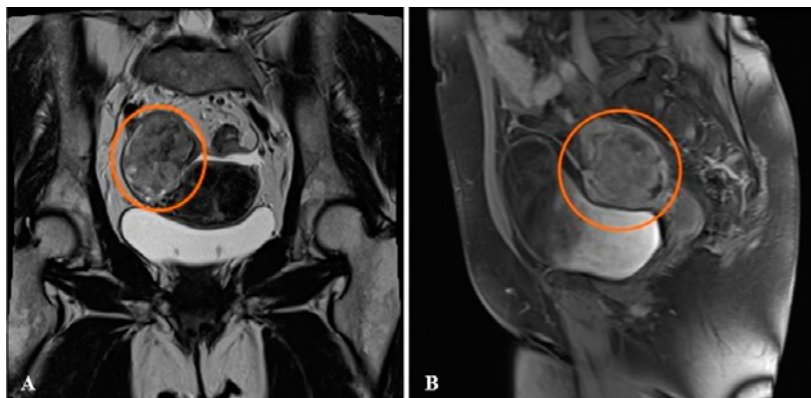


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография органов таза больной Р., 58 лет. Опухоль в малом тазу с признаками некроза

Figure 2. Female patient R., 58 years old: magnetic resonance imaging of pelvic organs. Pelvic tumor with signs of necrosis

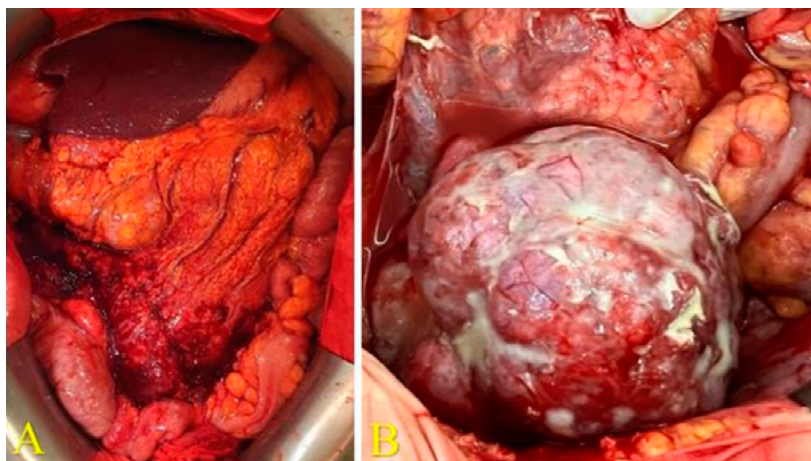


Рисунок 3. Интраоперационная фотография. Больная Р., 58 лет. А — обзорная фотография брюшной полости после выполнения лапаротомии; В — опухоль яичника, осложненная некрозом

Figure 3. Intraoperative image. Female patient R., 58 years old. А — overview of the abdominal cavity after laparotomy; В — ovarian necrotic tumor

Под сочетанной анестезией была выполнена задняя супралеаторная эвисцерация малого таза, резекция задней стенки мочевого пузыря, правосторонняя гемиколэктомия, оментэктомия, резекция связочного аппарата печени, спленэктомия, тазовая, диафрагмальная перитонэктомия и перитонэктомия обоих латеральных квадрантов брюшной полости. Реконструктивный этап операции включал формирование аппаратного илеотрансверзоанастомоза и колостомы в левой латеральной области. Был сформирован илеотрансверзоанастомоз, в левой латеральной области — концевая колостома.

После завершения реконструктивного этапа осуществлен лаваж брюшной полости и контроль полноты циторедукции методом ФД (лазер АЛОД-01 с длиной волны 405 нм), который позволил выявить резидуальные опухолевые очаги на поверхности правого купола диафрагмы, не определявшиеся визуально (рис. 4). Учитывая данные ФД, объем диафрагмальной перитонэктомии был увеличен (рис. 5).

Принимая во внимание значительный объем оперативного вмешательства, объем кровопотери и обусловленную

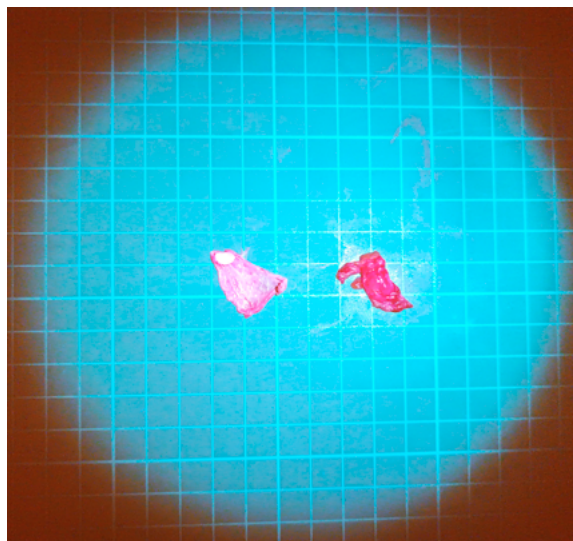


Рисунок 4. Участки визуально неизменной париетальной брюшины в условиях света с длиной волны 405 нм с желтым светофильтром: слева — интактная париетальная брюшина, справа — с флуоресценцией
Figure 4. Sections of visually unchanged parietal peritoneum under 405 nm light with a yellow filter: left — intact parietal peritoneum, right — with fluorescence

ими тяжесть состояния пациентки от продолжения оперативного вмешательства было принято решение воздержаться и применить тактику этапного хирургического лечения. Выполнен сеанс ФДТ в режиме: длина волны 662 нм с низкоинтенсивным излучением (плотность мощности $P_s = 20 \text{ мВт/см}^2$, плотность энергии $P_w = 10 \text{ Дж/см}^2$) [7].

Таким образом, в результате выполненного оперативного вмешательства удалось достичь индекса полноты циторедукции СС0. В целях дополнительного противоопухолевого воздействия на втором этапе хирургического лечения было запланировано выполнение ВХГП по мере стабилизации состояния больной и устойчивой компенсации нарушений гомеостаза (7–10-е сутки послеоперационного периода).

Иммуногистохимическое исследование удаленной опухоли выявило high grade серозную карциному яичников с вовлечением белочной оболочки, лимфоваскулярной инвазией, некрозами, метастазы в большой сальник, распространенный канцероматоз брюшины. При этом исследование методом световой микроскопии канцероматозных узлов, подвергшихся фотодинамическому воздействию, показало отсутствие очагов аденокарциномы в препаратах (рис. 6).

Кроме того, в результате гистологического исследования было установлено, что, несмотря на отсутствие видимых метастатических изменений в правом верхнем квадранте живота, на париетальной брюшине правого купола диафрагмы имеет место разрастание аденокарциномы. Данное обстоятельство позволило сделать вывод об оправданности применения ФД в целях контроля полноты циторедукции.

На 11-е сутки послеоперационного периода в результате многокомпонентной консервативной терапии удалось устранить нарушения гомеостаза, достичь нормализации клинко-лабораторных показателей, в связи с чем было принято решение о выполнении второго этапа циторедуктивного хирургического лечения.

04.12.2023 в ходе релапаротомии осуществлены последовательная ревизия брюшной полости и ФД с целью контроля полноты циторедукции, выполненной на первом этапе хирургического лечения — резидуальных опухолевых очагов не обнаружено. После выполнения аортокавальной, аортоподвздошной, бифуркационной лимфодиссекции проведена ВГХП в режиме: митомицин С 20 мг/м^2 , температура перфузата — 44°C , продолжительность перфузии — 60 минут (рис. 7).

В послеоперационном периоде у пациентки развился правосторонний гидроторакс, потребовавший пункции плевральной полости. На 13-е сутки после второго этапа операции больная была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

В течение трех месяцев после выписки из стационара осуществляли мониторинг состояния пациентки

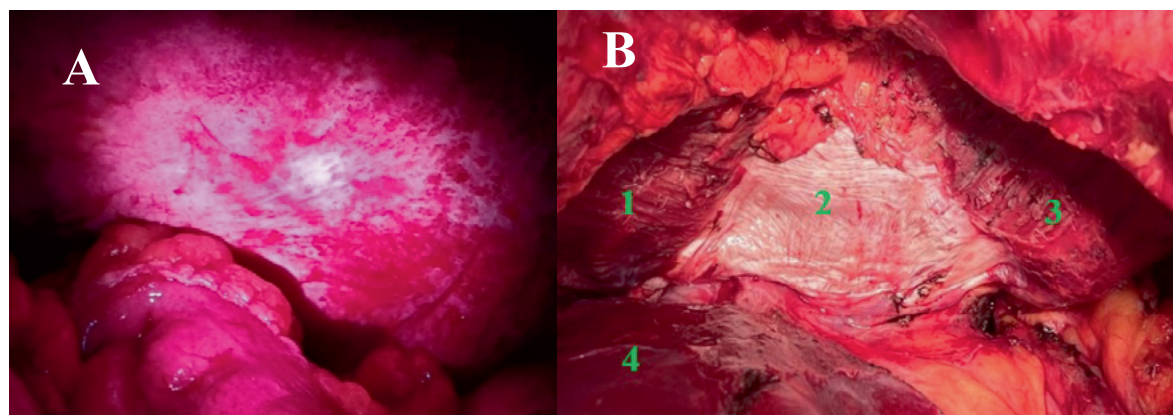


Рисунок 5. А — ФД в области верхних квадрантов брюшной полости (фотография в условиях света с длиной волны 405 нм с желтым светофильтром; малиновое свечение не визуализированной опухолевой ткани); В — вид диафрагмы после завершения диафрагмальной перитонэктомии (1 — правый купол диафрагмы; 2 — сухожильный центр; 3 — левый купол диафрагмы; 4 — левая доля печени)
Figure 5. A — FD in upper quadrants of the abdominal cavity (under 405 nm light with a yellow filter; crimson glow of unvisualized tumor tissue); B — view of the diaphragm after diaphragmatic peritonectomy (1 — right dome of the diaphragm; 2 — tendinous center; 3 — left dome of the diaphragm; 4 — left lobe of the liver)

(опросник SF-36). Изучали качество жизни при поступлении, при выписке и спустя 1 и 3 месяца (рис. 8). Обращало на себя внимание восстановление физического и психологического компонентов здоровья до предоперационного уже к 1-му месяцу после выписки, а к 3-му месяцу психологический компонент превосходил дооперационный почти в два раза. К моменту написания статьи безрецидивная выживаемость пациентки составляет 4 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПК, как правило, характеризуется бурным и агрессивным течением, часто приводящим к серьезным жизнеугрожающим осложнениям. Традиционные подходы к хирургическому лечению, ориентированные на удаление видимых опухолевых узлов или устранение осложнений, вызванных опухолью, не всегда гарантируют приемлемые отдаленные результаты и улучшение качества жизни пациентов.

В настоящее время циторедуктивные оперативные вмешательства играют ключевую роль в комплексном лечении больных ПК различной этиологии [8]. Основной целью циторедуктивной операции является максимально возможное удаление опухолевой ткани, что достигается за счет выполнения мультивисцеральных резекций и перитонэктомии [9–11].

Применение в клинической практике комбинаций циторедуктивной хирургии и ВХГП существенно изменило представления о тактике лечения данных пациентов и создало предпосылки для увеличения их выживаемости [11].

В то же время, как демонстрируют многочисленные исследования, достижение абсолютной санации брюшной полости от опухолевых клеток невозможно, что, в свою очередь, обуславливает необходимость применения дополнительных технологий, направленных на подавление резидуальных очагов [12].

Патофизиологические характеристики канцероматоза брюшины, а именно то, что перитонеальные метастазы имеют незначительную инвазию в подлежащие структуры, теоретически делают его наиболее подходящей формой для лечения с применением ФДТ, где селективное поглощение фотосенсибилизатора опухолевыми клетками и целенаправленное световое облучение могут избирательно разрушать опухоль [13]. Это обеспечивает эффективное противоопухолевое воздействие с минимальным влиянием на соседние анатомические образования (органы желудочно-кишечного тракта, кровеносные сосуды и т.д.), что, в свою очередь, снижает побочные эффекты проводимой терапии [3]. В то же время для хирурга применение флуоресценции может стать ценным клиническим инструментом для улучшения визуализации опухолевого роста, определения границ хирургической резекции и обеспечения достаточного уровня безопасности оперативного вмешательства [13].

В частности, в работе Y. Liu et al. (2014) продемонстрированы успешные результаты сочетания циторедуктивной хирургии, ВХГП и ФД, которое, по мнению авторов, является эффективным и относительно безопасным

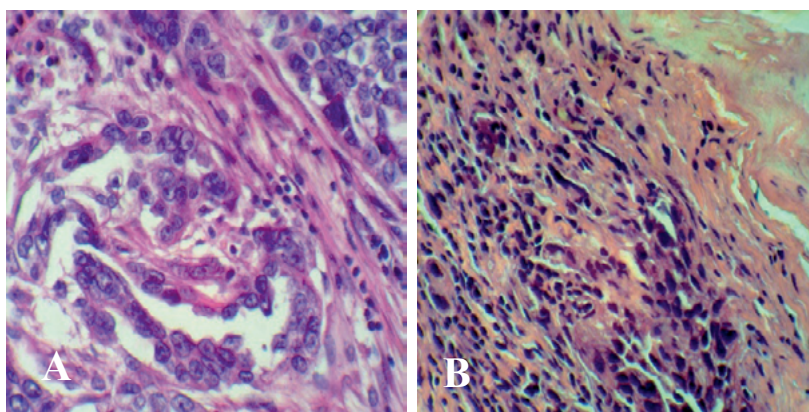


Рисунок 6. Световая микроскопия гистологического материала. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 400. А — париетальная брюшина, пораженная канцероматозом, до проведения ФДТ; В — париетальная брюшина, пораженная канцероматозом, после проведения ФДТ
Figure 6. Light microscopy of histological material. Staining with hematoxylin and eosin, x 400 eq. A — parietal peritoneum affected by carcinomatosis before PDT; B — parietal peritoneum affected by carcinomatosis after PDT treatment

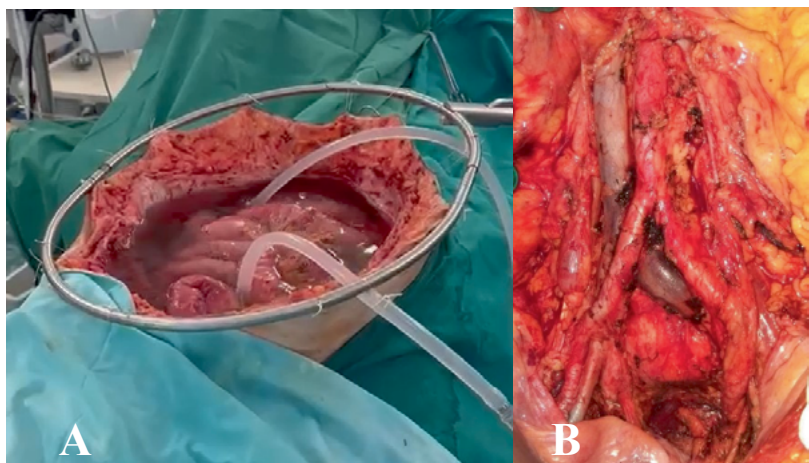


Рисунок 7. Интраоперационная фотография. Больная Р., 58 лет. А — вид операционного поля после завершения аортокавальной, аортоподвздошной, бифуркационной лимфодиссекции; В — этап внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии
Figure 7. Intraoperative image. Female patient R., 58 years old. A — view of the surgical site after aortocaval, aortoiliac, bifurcation lymph dissection; B — stage of intraabdominal hyperthermic chemoperfusion

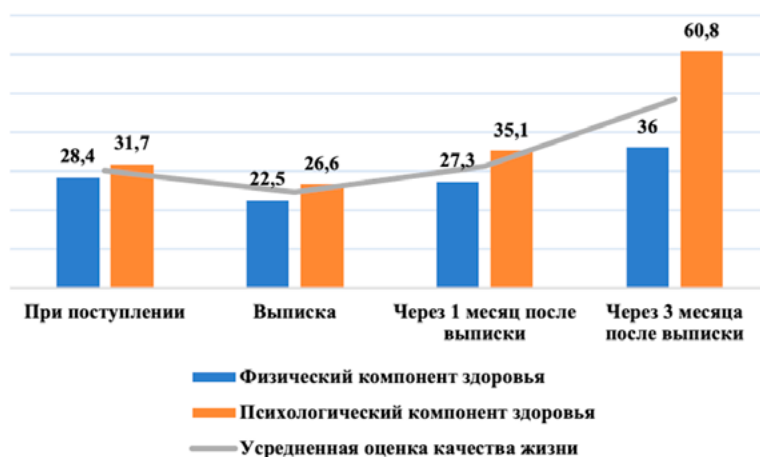


Рисунок 8. Динамика показателей качества жизни пациентки Р., 58 лет по шкале SF-36
Figure 8. Patient R., 58 years old. Dynamics of quality-of-life indicators on the SF-36 scale

вариантом лечения у отдельных больных с ПК [14]. Однако в данном исследовании не был использован весь потенциал фототераностического метода в диагностике и лечении ПК. Вероятно, что применение в рамках одного оперативного вмешательства таких этапов, как циторедукция, ВХГП, ФД и ФДТ, может существенно увеличить длительность вмешательства и периоперационные риски для пациента. В то же время появление работ [15, 16], обосновывающих целесообразность выполнения двухэтапных циторедуктивных вмешательств у больных, страдающих диссеминированными опухолями брюшной полости и малого таза, в качестве безопасного и эффективного тактического подхода, делает возможным объединение вышеперечисленных методов в рамках комплексного лечения конкретного пациента.

В этой связи применение инновационных циторедуктивных технологий, включающих ФД и ФДТ, может представлять собой один из возможных путей повышения эффективности комплексного лечения больных ПК при раке яичника. Их применение не только способствует объективизации определения объема резекции и перитонэктомии, но и создает предпосылки для повышения эффективности противоопухолевого воздействия на резидуальные очаги, в том числе микроскопические, что наглядно подтверждается данным клиническим наблюдением.

Несмотря на потенциальную эффективность изложенного выше подхода, необходимо подчеркнуть, что сочетание применения циторедуктивных технологий может существенно увеличивать периоперационные риски, которые сопряжены с увеличением частоты периоперационных осложнений и летальности. Тактика этапного хирургического лечения, вероятно, является одним из возможных вариантов решения данной проблемы, однако не обеспечивает достаточно высокого уровня безопасности пациента. В этой связи представляется целесообразным дальнейшее изучение возможностей комплексного лечения больных ПК, в том числе его осложненных форм. В частности, необходимо уточнение последовательности применения отдельных элементов фототераностики в рамках циторедуктивного оперативного вмешательства, обоснование режимов их выполнения, а также изучение взаимного противоопухолевого влияния ФДТ и ВХГП.

Успешное решение данных задач, на наш взгляд, может способствовать улучшению результатов лечения больных ПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении продемонстрирована возможность выполнения, безопасность и эффективность применения этапного циторедуктивного лечения больных ПК при раке яичников. Показано, что интраоперационное применение ФД повышает точность визуализации опухолевых очагов на поверхности брюшины и обосновывает выбор объема циторедукции и перитонэктомии. Кроме того, выполнение ФДТ, являющейся относительно малотравматичной технологией, обеспечивает условия для дополнитель-

ного противоопухолевого воздействия в рамках циторедуктивной хирургии. Фототераностический подход, как показал данный клинический случай, может быть безопасно реализован в сочетании с ВХГП, являющейся в настоящее время одним из немногих эффективных методов лечения больных ПК.

Таким образом, интеграция ФД и ФДТ в хирургическое лечение пациентов с перитонеальными метастазами представляет собой инновационный подход, который открывает новые возможности и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ганцев Ш.Х., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.П., Ишмуратова К.Р. Перитонеальный канцероматоз при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Достижения и перспективы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):149–56. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156
- 2 Ren K., Xie X., Min T., Sun T., Wang H., Zhang Y., et al. Development of the peritoneal metastasis: a review of back-grounds, mechanisms, treatments and prospects. J Clin Med. 2022;12(1):103. DOI: 10.3390/jcm12010103
- 3 Almerie M.Q., Gossedge G., Wright K.E., Jayne D.G. Treatment of peritoneal carcinomatosis with photodynamic therapy: Systematic review of current evidence. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017;20:276–86. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.021
- 4 Ганцев Ш.Х., Забелин М.В., Ганцев К.Ш., Измаилов А.А., Кзыргалин Ш.П. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):85–91. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91
- 5 Azais H., Mordon S., Collinet P. Traitement des métastases péritonéales des cancers épithéliaux de l'ovaire par thérapie photodynamique. Limites et perspectives. Gynecol Obstet Fertil Senolog. 2017;45(4):249–56. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.02.005
- 6 Kim H.I., Wilson B.C. Photodynamic diagnosis and therapy for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancers: Status, opportunities, and challenges. J Gastric Cancer. 2020;20(4):355–75. DOI: 10.5230/jgc.2020.20.e39
- 7 Olszowy M., Nowak-Perlak M., Woźniak M. Current strategies in photodynamic therapy (PDT) and photodynamic diagnostics (PDD) and the future potential of nanotechnology in cancer treatment. Pharmaceuticals. 2023;15(6):1712. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061712
- 8 Просветов В.А., Суров Д.А., Гайворонский И.В., Нгуен В.Т. Инновационная технология тотальной паритетальной перитонэктомии при карциноматозе брюшины. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022;41(2):143–9. DOI: 10.17816/rmmar104695
- 9 Kyang L.S., Dewhurst S.L., See V.A., Alzahrani N.A., Morris D.L. Outcomes and prognostic factors of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in high-volume peritoneal carcinomatosis. Int J Hyperthermia. 2022;39(1):1106–14. DOI: 10.1080/02656736.2022.2112625
- 10 Somashekhar S.P., Ashwin K.R., Yethadka R., Zaveri S.S., Ahuja V.K., Rauthan A., et al. Impact of extent of parietal peritonectomy on oncological outcome after cytoreductive surgery and HIPEC. Pleura Peritoneum. 2019;4(4):20190015. DOI: 10.1515/pp-2019-0015
- 11 Mercier F., Mohamed F., Cazauban J.B., Kepenekian V., Vaudoyer D., Cotte E., et al. An update of peritonectomy procedures used in cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. Int J Hyperthermia. 2019;36(1):744–52. DOI: 10.1080/02656736.2019.1635717
- 12 Sugarbaker P.H. Prevention and treatment of peritoneal metastases: a comprehensive review. Indian J Surg Oncol. 2019;10(1):3–23. DOI: 10.1007/s13193-018-0856-1
- 13 Liu Y., Endo Y., Fujita T., Ishibashi H., Nishioka T., Canbay E., et al. Cytoreductive surgery under aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer and primary peritoneal carcinoma: results of a phase I trial. Ann Surg Oncol. 2014;21(13):4256–62. DOI: 10.1245/s10434-014-3901-5
- 14 Нгуен В.Т., Просветов В.А., Бромберг Б.Б., Дымников Д.А., Логинов В.А., Демко А.Е. и др. Пути повышения эффективности циторедуктивных оперативных вмешательств у больных, страдающих осложненными диссеминированными опухолями

- брюшной полости и малого таза. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023;25(1):23–32. DOI: 10.17816/brm-ma120006
- 15 Нгуен В.Т., Бромберг Б.Б., Новикова М.В., Просветов В.А., Коржук М.С., Демко А.Е. и др. Двухэтапная циторедуктивная хирургия при осложненном прогрессирующем раке тонкой кишки. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2022;17(3):142–7. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_3_142
 - 16 Панкратов А.А., Сулейманов Э.А., Лукьянец Е.А., Венидиктова Ю.Б., Плютинская А.Д. Экспериментальное обоснование выбора режимов облучения для интраперитонеальной фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами на основе порфиринов и фталоцианинов. Biomedical Photonics. 2017;6(2):12–20. DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-2-12-20
- ## REFERENCES
- 1 Gantsev Sh.Kh., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Ishmuratova K.R. Peritoneal canceromatosis in malignant tumors of various localizations. Achievements and prospects. Creative Surgery and Oncology. 2021;11(2):149–56 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156
 - 2 Ren K., Xie X., Min T., Sun T., Wang H., Zhang Y., et al. Development of the peritoneal metastasis: a review of back-grounds, mechanisms, treatments and prospects. J Clin Med. 2022;12(1):103. DOI: 10.3390/jcm12010103
 - 3 Almerie M.Q., Gossedge G., Wright K.E., Jayne D.G. Treatment of peritoneal carcinomatosis with photodynamic therapy: Systematic review of current evidence. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017;20:276–86. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.021
 - 4 Gantsev Sh.Kh., Zabelin M.V., Gantsev K.Sh., Izmailov A.A., Kzyrgalin Sh.R. Peritoneal carcinomatosis: current state of the art and schools of thought. Creative Surgery and Oncology. 2021;11(1):85–91 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91
 - 5 Azaïs H., Mordon S., Collinet P. Traitement des métastases péritonéales des cancers épithéliaux de l'ovaire par thérapie photodynamique. Limites et perspectives. Gynecol Obstet Fertil Senolog. 2017;45(4):249–56. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.02.005
 - 6 Kim H.I., Wilson B.C. Photodynamic diagnosis and therapy for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancers: Status, opportunities, and challenges. J Gastric Cancer. 2020;20(4):355–75. DOI: 10.5230/jgc.2020.20.e39
 - 7 Olszowy M., Nowak-Perlak M., Woźniak M. Current strategies in photodynamic therapy (PDT) and photodynamic diagnostics (PDD) and the future potential of nanotechnology in cancer treatment. Pharmaceuticals. 2023;15(6):1712. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061712
 - 8 Prosvetov V.A., Surov D.A., Gaivoronsky I.V., Nguyen V.T. Innovative technology of total parietal peritonectomy for peritoneal carcinomatosis. Russian Military Medical Academy Reports. 2022;41(2):143–9 (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar104695
 - 9 Kyang L.S., Dewhurst S.L., See V.A., Alzahrani N.A., Morris D.L. Outcomes and prognostic factors of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in high-volume peritoneal carcinomatosis. Int J Hyperthermia. 2022;39(1):1106–14. DOI: 10.1080/02656736.2022.2112625
 - 10 Somashekhar S.P., Ashwin K.R., Yethadka R., Zaveri S.S., Ahuja V.K., Rauthan A., et al. Impact of extent of parietal peritonectomy on oncological outcome after cytoreductive surgery and HIPEC. Pleura Peritoneum. 2019;4(4):20190015. DOI: 10.1515/pp-2019-0015
 - 11 Mercier F., Mohamed F., Cazauban J.B., Kepenekian V., Vaudoyer D., Cotte E., et al. An update of peritonectomy procedures used in cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. Int J Hyperthermia. 2019;36(1):744–52. DOI: 10.1080/02656736.2019.1635717
 - 12 Sugarbaker P.H. Prevention and treatment of peritoneal metastases: a comprehensive review. Indian J Surg Oncol. 2019;10(1):3–23. DOI: 10.1007/s13193-018-0856-1
 - 13 Liu Y., Endo Y., Fujita T., Ishibashi H., Nishioka T., Canbay E., et al. Cytoreductive surgery under aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer and primary peritoneal carcinoma: results of a phase I trial. Ann Surg Oncol. 2014;21(13):4256–62. DOI: 10.1245/s10434-014-3901-5
 - 14 Nguyen V.T., Prosvetov V.A., Bromberg B.B., Dymnikov D.A., Loginov V.A., Demko A.E., et al. Methods to increase the effectiveness of cytoreductive surgical interventions in patients with complicated disseminated tumors of the abdominal cavity and pelvis. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2023;25(1):23–32 (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma120006
 - 15 Nguyen V.T., Bromberg B.B., Novikova M.V., Prosvetov V.A., Korzhuk M.A., Demko A.E., et al. Using two-stage cytoreductive surgery in a patient with complicated progressive small intestinal cancer. Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center. 2022;17(3):142–7 (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2022_17_3_142
 - 16 Pankratov A.A., Suleymanov E.A., Lukyanets E.A., Venediktova Yu.B., Plyutinskaya A.D. Experimental confirmation for selection of irradiation regimens for in-traperitoneal photodynamic therapy with porphyrin and phthalocyanine photosensitizers. Biomedical Photonics. 2017;6(2):12–20 (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-2-12-20

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-194-199>

Лапароскопическое удаление внеорганной забрюшинной кисты больших размеров

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

Сакаев Эрнест Маратович — к.м.н., кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0003-0877-2729

Щекин Сергей Витальевич — к.м.н., патолого-анатомическое отделение, orcid.org/0000-0001-8339-7135

Щекин Влас Сергеевич — патолого-анатомическое отделение, orcid.org/0000-0000-0000-0000

Ирнazarов Фагим Ринатович — аспирант, кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0003-3473-8823

Ахиярова Азалия Альфритовна — студентка 5-го курса, orcid.org/0009-0006-1523-0222

М.В. Тимербулатов¹, Э.М. Сакаев¹, С.В. Щекин², В.С. Щекин², Ф.Р. Ирнazarов¹, А.А. Ахиярова^{1,*}

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

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

* Контакты: Ахиярова Азалия Альфритовна, e-mail: akhiyarova.01@mail.ru

Аннотация

Введение. Внеорганные кисты забрюшинного пространства (ВКЗП) были и остаются сложной проблемой в контексте определения тактики диагностики и лечения. В большинстве случаев ВКЗП протекают бессимптомно, что объясняет их выявляемость как случайную находку во время исследований или хирургических вмешательств на брюшной полости и/или забрюшинном пространстве по поводу других заболеваний. Основным методом лечения истинных и сформированных ложных ВКЗП является хирургический, который осуществляется как из лапаротомного, так и из лапароскопического доступов. **Материалы и методы.** Клинический случай: пациентка М., 39 лет, обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на периодические боли внизу живота, в левом боку. По результатам исследований был выставлен диагноз «опухоль левого яичника больших размеров, осложненная болевым синдромом». Сопутствующий диагноз: многоузловая миома матки. Планировалось оперативное лечение лапаротомным доступом из-за больших размеров новообразования — консервативная миомэктомия. Интраоперационно, в левой подвздошной области забрюшинно обнаружено объемное жидкостное образование размерами 20×15 см, не связанное с яичником. Пациентка после дообследования направлена в плановом порядке на оперативное лечение по поводу забрюшинного образования в ГКБ № 21. **Результаты и обсуждение.** Операция была выполнена лапароскопическим способом. Продолжительность хирургического вмешательства составила 39 минут. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалены на вторые сутки. Пациентка выписана на 5-е сутки после операции. При гистологическом исследовании стенки кисты эпителиальная выстилка не была выявлена, стенка состояла из фиброзной ткани. В данном клиническом случае, согласно результатам гистологического исследования, строение стенки кисты соответствует вторичному типу или ложным кистам, поскольку отсутствует эпителиальная выстилка. **Заключение.** В случаях ВКЗП лапароскопическое иссечение является безопасным и эффективным методом с меньшей послеоперационной болью и более коротким периодом восстановления по сравнению с открытыми вмешательствами.

Ключевые слова: внеорганные кисты, вторичные кисты, лапароскопия, забрюшинное пространство, эндовидеохирургия

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

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Тимербулатов М.В., Сакаев Э.М., Щекин С.В., Щекин В.С., Ирнazarов Ф.Р., Ахиярова А.А. Лапароскопическое удаление внеорганной забрюшинной кисты больших размеров. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):194–199. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-194-199>

Поступила в редакцию: 25.12.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 20.05.2024

Принята к публикации: 21.05.2024

Laparoscopic Removal of a Large Extraorgan Retroperitoneal Cyst

Mahmud V. Timerbulatov¹, Ernest M. Sakaev¹, Sergey V. Shchekin², Vlas S. Shchekin², Fagim R. Irnazarov¹, Azaliya A. Akhiyarova^{1*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Azaliya A. Akhiyarova, e-mail: akhiyarova.01@mail.ru

Abstract

Introduction. Extraorgan cysts of the retroperitoneal space (ECRS) remain a challenge in terms of determining therapeutic and diagnostic tactics. In most cases, ECRS are asymptomatic, which explains their detection as an incidental finding during examinations or surgical interventions in the abdominal cavity and/or retroperitoneal space. The main method for treatment of true and formed false ECRS consists in surgery with both laparotomy and laparoscopic accesses. **Materials and methods.** Clinical case: patient M., female, 39 years old, addressed to one of the clinics in Ufa with complaints of periodic lower left abdominal pain. Based on the results of the examinations, a diagnosis was made of a large tumor of the left ovary, complicated by pain. Concomitant diagnosis: multinodular uterine myoma. Surgical treatment — conservative myomectomy — with laparotomy access was performed due to the large size of the neoplasm. Intraoperatively, in the left iliac region, a volumetric liquid formation measuring 20×15 cm, not associated with the ovary, was discovered retroperitoneally. After further examination, the patient was referred for surgical treatment for retroperitoneal tumor in the City Clinical Hospital No 21. **Results and discussion.** The surgery was performed laparoscopically. The duration of the surgical intervention accounted for 39 minutes. The postoperative period was reported to be uneventful. Drains were removed on the second day. The patient was discharged from hospital on the fifth day after surgery. Histological examination of the cyst wall revealed no epithelial lining; the wall consisted of fibrous tissue. In this clinical case, according to the results of histological examination, the structure of the cyst wall corresponds to the secondary type or false cysts due to no epithelial lining. **Conclusion.** In cases of extraorgan retroperitoneal cysts, laparoscopic excision is considered to be a safe and effective method with less postoperative pain and a shorter recovery period compared to open interventions.

Keywords: extraorgan cysts, secondary cysts, laparoscopy, retroperitoneal space, endovideosurgery

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

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Timerbulatov M.V., Sakaev E.M., Shchekin S.V., Shchekin V.S., Irnazarov F.R., Akhiyarova A.A. Laparoscopic removal of a large extraorgan retroperitoneal cyst. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):194–199. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-194-199>

Received: 25.12.2023

Revised: 20.05.2024

Accepted: 21.05.2024

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

Ernest M. Sakaev — Cand. Sci. (Med.), Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0003-0877-2729

Sergey V. Shchekin — Cand. Sci. (Med.), Anatomical Pathology Unit, orcid.org/0000-0001-8339-7135

Vlas S. Shchekin — Anatomical Pathology Unit, orcid.org/0000-0003-2202-7071

Fagim R. Irnazarov — Postgraduate Student, Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0003-3473-8823

Azaliya A. Akhiyarova — 5th year student, orcid.org/0009-0006-1523-0222

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех заболеваний внеорганные кисты забрюшинного пространства (ВКЗП) встречаются очень редко. По данным некоторых авторов заболеваемость в разных странах составляет от 0,004 до 0,2% [1–3]. В 1924 году R.M. Handfield-Jones описал внеорганные кисты забрюшинного пространства как кисты, располагающиеся в забрюшинной клетчатке и не связанные с какими-либо анатомическими структурами, кроме рыхлой соединительной ткани [4]. Важно отметить, что отсутствие единой классификации ВКЗП не дает возможности в полной мере определить лечебно-диагностическую тактику. В большинстве случаев ретроперитонеальные кисты не вызывают никаких симптомов и нередко выявляются как случайные находки во время исследований или хирургических вмешательств на брюшной полости и (или) забрюшинном пространстве [5, 6].

Несмотря на частое бессимптомное течение ВКЗП, ряд авторов выделяют 3 периода в клиническом течении кисты: бессимптомный, период клинических проявлений, период осложнений. Клинические проявления зависят от локализации и размера кист и могут включать в себя: дискомфорт и боль в животе или в спине, увеличение живота, отек нижних конечностей и другие. Осложнения ВКЗП могут быть как связанными непосредственно с патологическим процессом в кисте (нагноение, перфорация, кровоизлияние), так и со сдавлением кистой окружающих ее органов и тканей (обструкция мочевыводящих путей, кишечная непроходимость, механическая желтуха, эндокринные нарушения) [5, 7]. Целью описания данного клинического случая является сообщение о способе лечения внеорганной забрюшинной кисты больших размеров лапароскопическим доступом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводится клинический случай успешного оперативного лечения пациента с внеорганной кистой забрюшинного пространства с использованием лапароскопического доступа.

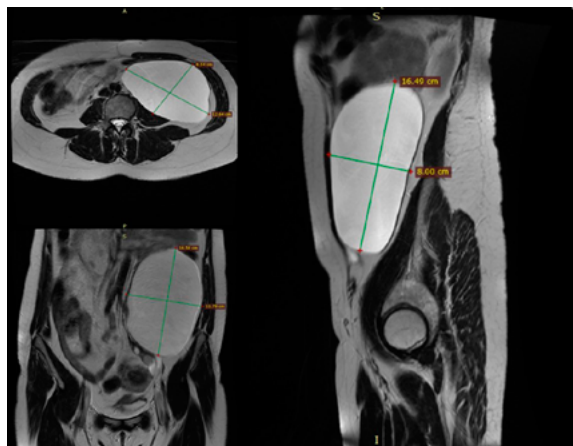


Рисунок 1. МРТ кистозного образования в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях

Figure 1. MRI of cystic formation in axial, frontal and sagittal projections

Пациентка М., 39 лет, обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на периодические боли внизу живота, в левом боку. Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза: эхопризнаки многоузловой фибромиомы матки. Соответствует 1-й фазе цикла. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства определило объемное жидкостное образование в гипогастральном области слева. МРТ органов малого таза показало жидкостное образование (киста) в проекции левого яичника без накопления контрастного препарата, однородной структуры, с четкими ровными контурами, овальной формы, размерами 77×121×164 мм. Образование сдавливает левую большую поясничную мышцу. Обнаружены миомы тела матки с неоднородным накоплением контрастного препарата (рис. 1).

Пациентка осмотрена гинекологом и онкологом, установлен диагноз: доброкачественное новообразование левого яичника больших размеров, осложненное болевым синдромом. Сопутствующий диагноз: многоузловая миома матки. Далее пациентка направлена в гинекологическое отделение в одну из клиник г. Уфы для проведения планового оперативного лечения. Вследствие больших размеров новообразования принято решение о проведении нижнесрединной лапаротомии. Интраоперационно в левой подвздошной области, забрюшинно обнаружено объемное жидкостное образование размерами 20×15 см, не связанное с яичником. Учитывая возможное происхождение из левой почки и забрюшинное расположение образования, решено ограничиться консервативной миомэктомией и провести дообследование после операции.

В послеоперационном периоде выполнена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, по результатам которой обнаружено однородной структуры объемное образование в полости таза слева, с четкими ровными контурами, размером 122×88×155 мм, плотностью 8 ед.Н, без признаков накопления контрастного вещества. Окружающая клетчатка не изменена. Обнаружены единичные мелкие кисты почек (рис. 2). Пациентка направлена на плановое оперативное лечение в ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21» г. Уфы.

При поступлении в городскую клиническую больницу № 21 — клиническую базу кафедры факультетской хирургии БГМУ — состояние пациентки удовлетворительное, живот не вздут, при глубокой пальпации мягкий, безболезненный. Пальпируется объемное образование размерами 15,0×15,0 см в левой половине живота. Послеоперационный рубец после предыдущей лапаротомии (выполнена за 6 недель до поступления пациентки) нормотрофичен, без особенностей. Отека, цианоза, лимфаденопатии нет. Мочеиспускание не нарушено. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. При осмотре нижних конечностей кожные покровы не изменены, варикозное расширение вен нижних конечностей не обнаружено. Магистральный кровоток сохранен. Диаметр нижних конечностей не увеличен.

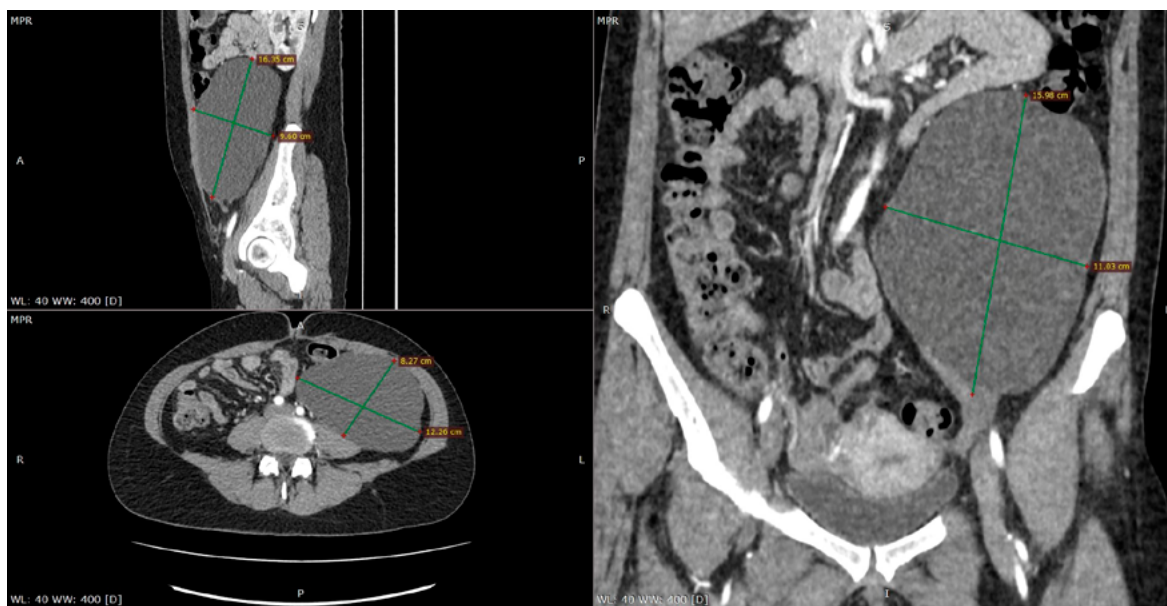


Рисунок 2. КТ-снимки кистозного образования в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях
Figure 2. CT images of cystic formation in sagittal, axial and frontal projections

Клинический анализ крови: гемоглобин 124 г/л, гематокрит 34,4%, эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,7 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула без изменений, СОЭ 15 мм/ч. Биохимический анализ крови в пределах референсных значений. Общий анализ мочи без изменений. После осмотра онкологом, пересмотра результатов КТ органов брюшной полости не выявлено органной принадлежности новообразования.

Было принято решение об удалении новообразования лапароскопическим доступом, несмотря на предыдущую лапаротомию. В положении пациентки на спине в параумбиликальной области выполнена установка 10 мм троакара открытым способом по старому послеоперационному рубцу. При помощи инсуффлятора наложен напряженный карбоксиперитонеум. В брюшную полость введен видеолaparоскоп, установлены два 5-мм троакара в правом подреберье и левой подвздошной области и 10-мм троакар в правой подвздошной области (рис. 3).

При ревизии органов брюшной полости в забрюшинном пространстве латеральнее нисходящей ободочной и сигмовидной кишки определяется опухолевидное кистозное образование 15×15 см, выбухающее в брюшную полость (рис. 4). При помощи электрокоагуляционного крючка рассечена брюшина по левому боковому каналу, латеральнее образования, затем при медиальной мобилизации киста полностью выделена из забрюшинного пространства без вскрытия (видео 1). При мобилизации идентифицирован левый мочеточник. Произведена пункция кисты, путем аспирации эвакуировано около 900 мл прозрачной жидкости. Стенки кисты плотные. Киста эвакуирована из брюшной полости из 10 мм троакара в контейнере (рис. 5). Проведен контроль гемостаза. Ложе образования в забрюшинном пространстве санировано. Установлены 2 трубчатых дренажа в область ложа образования и в малый таз. Де-

суффляция газа. Наложены швы на раны. Макропрепарат направлен на гистологическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность хирургического вмешательства составила 39 минут. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалены на вторые сутки. Пациентка выписана на 5-е сутки после операции. При гистологическом исследовании стенки кисты эпителиальная выстилка не выявлена, стенка состояла из фиброзной ткани (рис. 6). Длительность наблюдения



Рисунок 3. Точки введения троакаров
Figure 3. Ports

[Смотреть видео 1 онлайн](#)



Рисунок 4. Интраоперационное фото кисты
Figure 4. Intraoperative image of the cyst



Рисунок 5. Стенка кисты после извлечения из брюшной полости
Figure 5. Cyst wall after extraction from the abdominal cavity

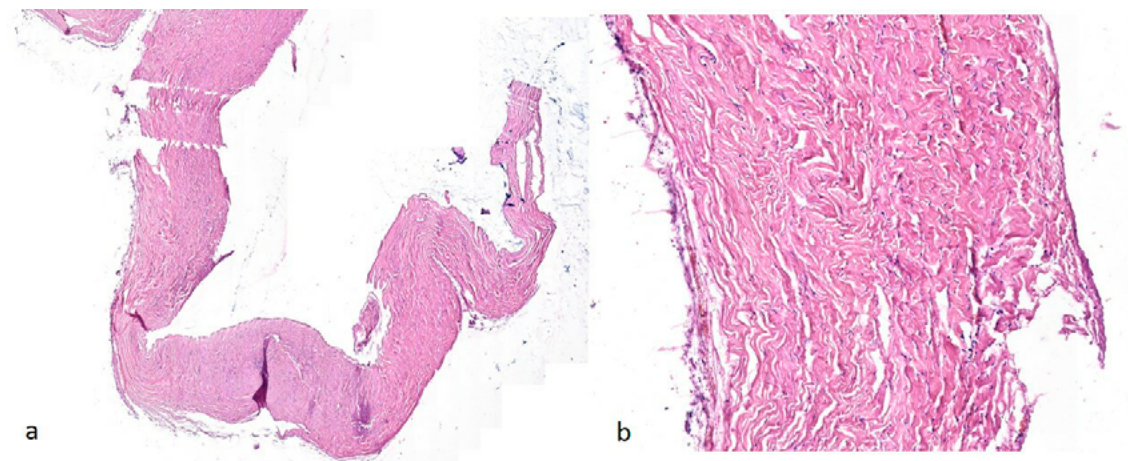


Рисунок 6. Микроскопия стенки кисты, окраска гематоксилин-эозином: а — ув. $\times 100$, б — ув. $\times 400$. Определяется фиброваскулярная ткань с умеренным межучточным отеком структуры
Figure 6. Microscopy of the cyst wall, hematoxylin-eosin staining: a — $\times 100$, b — $\times 400$. Fibrovascular tissue with moderate interstitial edema of the structure is observed

стойкого безрецидивного периода — более 9 месяцев. Пациентке рекомендовано продолжить наблюдение.

В современной литературе нет единой морфологической и клинической классификации внеорганных кист забрюшинного пространства. Есть лишь немногочисленные классификации, разделяющие кисты ретроперитонеального пространства по этиологии, гистогенезу, локализации, строению, характеру содержимого и по клиническому течению [4–7]. Согласно этим классификациям различают первичные (истинные) кисты, имеющие эпителиальную выстилку, и вторичные (ложные), внутренняя поверхность стенки которых представлена грануляционной тканью. Другие авторы подразделяют кисты забрюшинного пространства на неопластические и неопластические, которые включают псевдокисты, лимфоцеле, уриномы и гематомы [7]. Этиологией первичных кист чаще всего является нарушение эмбрионального развития. Так, например, G. Branca и соавт. делят истинные кисты на бронхогенные, лимфатические, мезотелиальные, энтерические и урогенитальные [4, 8]. Наиболее частыми причинами вторичных ВКЗП являются травма, отмеченная пациентами в различные сроки жизни, манипуляции при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости и (или) забрюшинного пространства или перенесенное воспалительное заболевание забрюшинных органов [8, 9]. В данном клиническом случае, согласно результатам гистологического исследования, строение стенки кисты соответствует вторичному типу или ложным кистам, поскольку отсутствует эпителиальная выстилка.

Клиническая картина ВКЗП, как правило, отличается бессимптомным и скрытым течением, что объясняет выявление данной патологии преимущественно в виде случайных находок либо во время проведения запланированных контрольных исследований после различных хирургических вмешательств [10–12]. В данном клиническом случае присутствовал болевой синдром (периодические боли внизу живота, в левом боку), одна-

ко даже это не помогло правильно поставить диагноз, и пациентка была направлена на оперативное лечение по поводу опухоли яичника. Уже интраоперационно было установлено отсутствие связи образования с яичником. Это демонстрирует сложность диагностики ВКЗП.

Лапароскопию можно считать золотым стандартом лечения ВКЗП [13–15]. Однако нет единого мнения относительно размера ВКЗП, который следует рассматривать как противопоказание к лапароскопической хирургии. В данном клиническом случае нам удалось успешно удалить внеорганную ретроперитонеальную кисту большого размера, что демонстрирует эффективность лапароскопического метода при удалении ВКЗП любого размера в руках опытного хирурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тактике хирургического лечения был выбран лапароскопический доступ. Ретроперитонеоскопический доступ сводит к минимуму риск травмы органов брюшной полости, однако в связи с большими размерами кисты и необходимостью ее мобилизации от окружающих тканей с целью уменьшения риска интраоперационных осложнений предпочтение было отдано лапароскопическому доступу. В случаях ВКЗП лапароскопическое иссечение является безопасным и эффективным методом с меньшей послеоперационной болью и более коротким периодом восстановления по сравнению с открытыми вмешательствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ahn J., Chandrasegaram M.D., Alsaleh K., Woodham B.L., Teo A., Das A., et al. Large retroperitoneal isolated fibrous cyst in absence of preceding trauma or acute pancreatitis. *BMC Surg.* 2015;15:25. DOI: 10.1186/s12893-015-0016-2
- Alzaraa A., Mousa H., Dickens P., Allen J., Benhamida A. Idiopathic benign retroperitoneal cyst: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:43. DOI: 10.1186/1752-1947-2-43
- Branca G., Ieni A., Barresi V., Versaci A. A retroperitoneal cyst with unusual urinary histogenesis: clinical and immunomorphological characteristics. *Int Med Case Rep J.* 2010;3:81–5. DOI: 10.2147/IM-CR.J.S13938
- Handfield-Jones R.M. Retroperitoneal cysts: their pathology, diagnosis, and treatment. *Br J Surg.* 1924;12(45):119–34. DOI: 10.1002/bjs.1800124515
- Антонов А.В. Жидкостные образования забрюшинного пространства: диагностика и лечение. *Урологические ведомости.* 2012;2(4):32–41. DOI: 10.17816/uved2432-41
- Сигуа Б.В., Земляной В.П., Козобин А.А., Черепанов Д.Ф., Данышов А.В., Шустов В.В. Хирургическая тактика у пациентов с многокамерной посттравматической кистой забрюшинного пространства. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского.* 2017;6(2):162–5. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-162-165
- Yang D.M., Jung D.H., Kim H., Kang J.H., Kim S.H., Kim J.H., et al. Retroperitoneal cystic masses: CT, clinical, and pathologic findings and literature review. *Radiographics.* 2004;24(5):1353–65. DOI: 10.1148/rg.245045017
- Гареев Р.Н., Фаязов Р.Р. Травматические забрюшинные кровоизлияния. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2013;8(3):107–12. DOI: 10.17116/hirurgia20151069-72
- Чирков Р.Н., Вакарчук И.В. К вопросу этиопатогенеза ретроперитонеальных внеорганных кист. *Colloquium Journal.* 2020;(8-2):65–6. DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/25
- Karim L., Larkin D., Sadat M. Examine the patient not the hernia: identification of an asymptomatic giant primary retroperitoneal pseudocyst. A case report and literature review. *J Surg Case Rep.* 2016;2016(5):rjw092. DOI: 10.1093/jscr/rjw092
- Ma X., Xiao J., Wang W. Retroperitoneal dermoid cyst mimicking a liposarcoma based on imaging assessment: case report and literature review. *Gland Surg.* 2021;10(6):2062–8. DOI: 10.21037/g-21-65
- Frini S., Ben Hammouda S., Bellalah A., Chebanne C., Bchir S., Njim L., et al. Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma: A case report with review of literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;84:104818. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104818
- Termos S., Alghareeb F., AlHunaidi M., Alabdulghani F., Aljafar A., AlQattan A., et al. Large primary retroperitoneal mucinous cystadenoma managed laparoscopically: Case report and literature review. *J Digestive Disord Hepatol.* 2021;1:1–10.
- Abedini L., Hosseinpour R., Mehrabi S., Hejazinia S., Yavari Barhaghtalab M.J. An asymptomatic huge primary retroperitoneal pseudocyst: a case report and review of the literature. *BMC Surg.* 2022;22(1):58. DOI: 10.1186/s12893-022-01510-5
- Parmentier E., Valk J., Willemsen P., Mattelaer C. A large retroperitoneal Mullerian cyst: case report and review of the literature. *Acta Chir Belg.* 2021;121(4):278–85. DOI: 10.1080/00015458.2019.1695174

REFERENCES

- Ahn J., Chandrasegaram M.D., Alsaleh K., Woodham B.L., Teo A., Das A., et al. Large retroperitoneal isolated fibrous cyst in absence of preceding trauma or acute pancreatitis. *BMC Surg.* 2015;15:25. DOI: 10.1186/s12893-015-0016-2
- Alzaraa A., Mousa H., Dickens P., Allen J., Benhamida A. Idiopathic benign retroperitoneal cyst: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:43. DOI: 10.1186/1752-1947-2-43
- Branca G., Ieni A., Barresi V., Versaci A. A retroperitoneal cyst with unusual urinary histogenesis: clinical and immunomorphological characteristics. *Int Med Case Rep J.* 2010;3:81–5. DOI: 10.2147/IM-CR.J.S13938
- Handfield-Jones R.M. Retroperitoneal cysts: their pathology, diagnosis, and treatment. *Br J Surg.* 1924;12(45):119–34. DOI: 10.1002/bjs.1800124515
- Antonov A.V. Liquid tumors of the retroperitoneum: diagnosis and treatment. *Urology reports (St. Petersburg).* 2012;2(4):32–41 (In Russ.). DOI: 10.17816/uved2432-41
- Sigua B.V., Zemlyanov V.P., Kozobin A.A., Cherepanov D.F., Danshov A.V., Shustov V.V. Surgical tactics in patients with multilocular post-traumatic retroperitoneal cyst. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2017;6(2):162–5 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-162-165
- Yang D.M., Jung D.H., Kim H., Kang J.H., Kim S.H., Kim J.H., et al. Retroperitoneal cystic masses: CT, clinical, and pathologic findings and literature review. *Radiographics.* 2004;24(5):1353–65. DOI: 10.1148/rg.245045017
- Gareev R.N., Fayazov R.R. Traumatic retroperitoneal hemorrhage. *Bashkortostan medical journal.* 2013;8(3):107–12 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20151069-72
- Chirkov R.N., Vakarchuk I.V. To the problem of ethiopathogenesis of retroperitoneal extraorganic cysts. *Colloquium Journal.* 2020;(8-2):65–6 (In Russ.). DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/25
- Karim L., Larkin D., Sadat M. Examine the patient not the hernia: identification of an asymptomatic giant primary retroperitoneal pseudocyst. A case report and literature review. *J Surg Case Rep.* 2016;2016(5):rjw092. DOI: 10.1093/jscr/rjw092
- Ma X., Xiao J., Wang W. Retroperitoneal dermoid cyst mimicking a liposarcoma based on imaging assessment: case report and literature review. *Gland Surg.* 2021;10(6):2062–8. DOI: 10.21037/g-21-65
- Frini S., Ben Hammouda S., Bellalah A., Chebanne C., Bchir S., Njim L., et al. Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma: A case report with review of literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;84:104818. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104818
- Termos S., Alghareeb F., AlHunaidi M., Alabdulghani F., Aljafar A., AlQattan A., et al. Large primary retroperitoneal mucinous cystadenoma managed laparoscopically: Case report and literature review. *J Digestive Disord Hepatol.* 2021;1:1–10.
- Abedini L., Hosseinpour R., Mehrabi S., Hejazinia S., Yavari Barhaghtalab M.J. An asymptomatic huge primary retroperitoneal pseudocyst: a case report and review of the literature. *BMC Surg.* 2022;22(1):58. DOI: 10.1186/s12893-022-01510-5
- Parmentier E., Valk J., Willemsen P., Mattelaer C. A large retroperitoneal Mullerian cyst: case report and review of the literature. *Acta Chir Belg.* 2021;121(4):278–85. DOI: 10.1080/00015458.2019.1695174



Рахматуллина Ирина Робинзоновна — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Рецензия на учебник «Онкология 2.0» под редакцией профессора Ш.Х. Ганцева

И.Р. Рахматуллина

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Аннотация

Учебник авторов К. Ш. Ганцева, Ш. Р. Кзыргалина, Ф. В. Моисеенко, Р. С. Ямиданова под редакцией профессора Ш. Х. Ганцева «Онкология 2.0» является продолжением многолетнего издательского труда авторов, который происходит на протяжении более 20 лет и посвящен раскрытию механизмов современной модели канцерогенеза, так как именно данное понимание является одним из условий успешного диагностического поиска и лечебного процесса в онкологии. Особую актуальность данный факт приобретает в современных условиях, когда онкология становится все более наукоемкой дисциплиной и для успешного ее освоения необходим синтез знаний из различных областей науки. Учебник успешно реализовал задачу академического изложения сложного материала в доступной форме, объединив обширные знания по молекулярной биологии, генетике, клинической и экспериментальной онкологии, анатомии, лимфологии, а также уникальные собственные научные разработки.

Ключевые слова: рак, онкология, злокачественные новообразования, клиническая онкология, концепция канцерогенеза, опухолевый рост, генетика рака, сигнальные пути, биология рака

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Рахматуллина И.Р. Рецензия на учебник «Онкология 2.0» под редакцией профессора Ш.Х. Ганцева. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):200–203.

Review of the “Oncology 2.0” Textbook under the Editorship of Professor Sh.Kh. Gantsev

Irina R. Rakhmatullina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Abstract

The textbook “Oncology 2.0” by K.Sh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalia, F.V. Moiseenko, and R.S. Yamidanov, under the editorship of Professor Sh.Kh. Gantsev follows the history of the authors’ publications for more than 20 years, revealing the mechanisms of the modern concept of carcinogenesis as one of the conditions for successful diagnostics and treatment in oncology. This is particular relevant under contemporary conditions, when oncology is becoming an increasingly knowledge-intensive discipline and requires competence in various fields of science to be synthesized for its successful development. The textbook successfully accomplished the task of academic presentation of complex material in a simple form, combining extensive knowledge of molecular biology, genetics, clinical and experimental oncology, anatomy, lymphology, as well as with own unique scientific developments.

Keywords: cancer, oncology, malignant neoplasms, clinical oncology, concept of carcinogenesis, tumor growth, cancer genetics, signaling pathways, cancer biology

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

For citation: Rakhmatullina I.R. Review of the “Oncology 2.0” textbook under the editorship of professor Sh.Kh. Gantsev. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):200–203.



Учебник «Онкология 2.0» предназначен для ординаторов и аспирантов, обучающихся по направлениям подготовки 31.08.57 «Онкология» и 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия». Он полностью соответствует требованиям ФГОС ВО к содержанию и уровню подготовки выпускников по указанным направлениям подготовки, содержит необходимые дидактические требования, предусмотренные данными программами образовательных дисциплин. Основу учебника составляет изложение вопросов онкологии с избирательным акцентом на раскрытие современной концепции канцерогенеза, что является логичной основой для углубленного понимания современных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований.

В учебнике приводится систематизированное представление об онкологии как отрасли знаний и медицины, принципиально по-новому и оригинально сформулирована концепция «Онкология 2.0». Данный подход позволяет масштабировать трансформировать устоявшиеся стандарты, основанные на макроструктуре рака и направленные на физическое циторедуктивное воздействие на опухоль, в сторону глубокого понимания молекулярных механизмов канцерогенеза и переход к клеточной модели в лечении рака.

Авторы сформулировали четко обоснованные рекомендации по использованию современных методов и механизмов в концепции «Онкология 2.0» в клинической практике. Заслуживают внимания новые подходы к оценке роли онкоморфологии в современной онкологии как инструмента персонифицированной морфоло-

гической диагностики и залога успешного лечения онкологических больных.

В учебнике достаточно логично и последовательно излагаются основные идеи, отражающие системный характер онкологических заболеваний, что нашло подтверждение в современных клинических рекомендациях по лечению злокачественных новообразований, в которых основное внимание уделяется индивидуальному биологическому профилю опухоли, а не ее топографическому положению.

В учебнике оригинальным образом раскрываются и обосновываются понятия системности опухолевого процесса, «онкологическая болезнь», «рак без опухоли», тех этапов развития опухоли, когда еще не произошла гистологическая манифестация, что является принципиально новым в современном понимании канцерогенеза и обоснованием для превентивных мер.

Структура учебника построена логично и последовательно.

Она включает семь глав теоретико-методологического, сущностного и практического содержания онкологии как науки и отрасли медицины. В первой главе «История онкологии» авторы рассматривают мировые вехи в развитии учения о раке, выдающихся ученых, внесших весомый вклад в и онкологическую науку и практику.

Во второй главе «Онкология как отрасль медицины» проведен подробный анализ статистических данных с акцентом на распространенность основных локализаций рака, а также сделан эпидемиологический обзор по некоторым странам и регионам мира. Учебник фокусирует внимание обучающихся на важных вопросах, касающихся стратегии развития онкологической помощи, национальной стратегии по борьбе с онкозаболеваниями на долгосрочный период до 2030 года, научной платформы медицинской науки «Онкология». Достоинством учебника является изложение вопросов, нацеливающих обучающихся на понимание важности современных вопросов развития онкологии, таких как биобанкинг, большие данные и персонифицированная онкология, подготовка кадров новой генерации, искусственный интеллект, роботизация. В разделе «Научно-практические аспекты онкологии» излагаются авторские оригинальные данные в области онколимфологии, в частности по логистике метастазирования, связи неоплазматического метастазирования, связи инвазии в лимфатические сосуды на примере рака молочной железы и ее влияния на выживаемость пациентов, по субкапсульному неоплазматическому ангиогенезу, третичным лимфоидным структурам, лимфоидному неоплазматическому. Значительный интерес и безусловную ценность представляют собственные данные, изложенные в разделе «Перитонеальный канцероматоз».

В третьей главе «Реновация — Онкология 2.0» на основании собственных научных исследований обоснован переход к новой модели понимания рака как «онкологической болезни», требующей новых подходов к диагностике, лечению и профилактике.

В четвертой главе «Концепция канцерогенеза» рассмотрены механизмы развития опухолей в связи

с эволюционным пониманием природы появления первичных биологических организмов. Достоинством учебника является то, что в академичном и одновременно доступном стиле изложены сложные вопросы онкогенеза. Детализированы основные онкогены и опухолевые супрессоры, факторы роста и связанные с ними сигнальные пути, их связи с инвазивным ростом и метастазированием раковых клеток. Значительное внимание уделено вопросам генетики и генетической нестабильности опухолей, эпигенетике канцерогенеза. Особое внимание обращено на роль сигнальных путей, вовлеченных в канцерогенез. Онкогенез рассмотрен в связи с контролем клеточного цикла, приведены современные данные о механизмах запрограммированной гибели клеток, раковых стволовых клетках.

В главе «Клиническая онкология: симптомы и синдромы» рассмотрены вопросы общей семиотики, общие и паранеопластические синдромы, частной семиотики. В последующих главах «Принципы диагностики злокачественных солидных опухолей» и «Принципы лечения злокачественных опухолей» приводится обзор современных методов выявления и терапии рака.

Содержание учебника иллюстрировано авторским графическим материалом. Основные разделы учебника дополняют обширный предметный указатель и глоссарий. Использование учебника «Онкология 2.0» в учебном процессе будет способствовать активизации творческих способностей ординаторов, аспирантов и является значимым вкладом в систему российского образования в части создания эффективного современного обучающего ресурса.

Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Усл. п. л. 9,5. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 28.06.2024. Дата выхода: 01.07.2024. Свободная цена.
16+
Отпечатано в издательстве «Триада»
Россия, 170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >