

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 14, № 3, 2024
Vol. 14, No. 3, 2024

16+

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Kreativnaâ hirurgiâ i onkologiâ

Том 14, № 3, 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. Кжышкова — 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. 3, 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

- Лященко С.Н., Хазимов А.М., Семенякин И.В., Бегун Д.Н.**
Отдельные биохимические показатели крови после выполнения право- и левосторонней нефрэктомии в клинической практике 209
- Соколова М.И., Павлова В.И.**
Лечебно-диагностическая тактика при метастазах в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага... 216
- Мурасов Т.М., Тимербулатов М.В., Казбулатов С.С., Мурасов А.М., Ибрагимов Д.Р.**
Тотальный стриппинг большой подкожной вены у пациентов с варикозной болезнью, перенесших тромбозы 223
- Букин Э.М., Васин А.Б., Голощапова Н.С., Рощин И.Н., Акимова А.Е.**
Методы борьбы с послеоперационными осложнениями у пациентов, перенесших лимфаденэктомию по поводу рака молочной железы 229
- Рассказова Е.А., Зикийраходжаев А.Д.**
Деэскалация лучевой терапии в плане лечения больных раком молочной железы I–IIВ стадий после подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией 235

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Мусаев Э.Р., Вонг Ч., Симфукве К.**
Хирургическое лечение первичных опухолей позвоночника 243
- Вардикян А.Г., Папоян А.О., Казихинов Р.А., Шамсов Б.И., Павлов В.Н.**
Место несетчатых трансплантатов в оперативном лечении стрессового недержания мочи 255
- Урманцев М.Ф., Тавабилов Р.И., Бакеев М.Р.**
Генетические изменения и метаболические основы рака почки: новые возможности для таргетной терапии 264

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Нартайлаков М.А., Шакуров Д.Ф., Логинов М.О., Файзуллин Э.С., Борзенков Е.А., Салимгареев И.З.**
Рентген-эндоваскулярная эмболизация при аневризме селезеночной артерии, осложненной кишечным кровотечением 275
- Сафонов А.С., Забелин М.В., Юлдашбаева А.Р., Баширова Л.И., Венидиктов Р.О.**
Роль опухолевого микроокружения в реализации рисков тромбоэмболических осложнений при раке яичников 281
- Каримов М.А., Ибрагимов Т.Р., Галимов О.В., Ханов В.О., Благодаров С.И.**
Отрыв кончика проводника, как вариант интраоперационного осложнения при реваскуляризации хронической окклюзии коронарной артерии. Клинический случай 287
- Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р., Гараев Р.Р., Шайбаков Д.Г., Ибатуллин З.Р., Шаяхметов Р.Р.**
Фитобезоар как причина повторной обтурационной непроходимости тонкой кишки. Клинический случай в хирургической практике 293

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 14, No. 3, 2024

ORIGINAL ARTICLES

- 209..... **Liashchenko S.N., Khazimov A.M., Semeniakin I.V., Begun D.N.**
Selected blood biochemical parameters after right and left nephrectomy in clinical practice
- 216..... **Sokolova M.I., Pavlova V.I.**
Therapeutic and diagnostic tactics for metastases to the lymph nodes of the neck without an identified primary focus
- 223..... **Murasov T.M., Timerbulatov M.V., Kazbulatov S.S., Murasov A.M., Ibragimov D.R.**
Total stripping of the great saphenous vein in varicose vein patients with thrombophlebitis
- 229..... **Bukin E.M., Vasin A.B., Goloshchapova N.S., Roschin I.N., Akimova A.E.**
Methods of controlling postoperative complications after lymphadenectomy in patients with breast cancer
- 235..... **Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhaev A.D.**
De-escalation of radiation therapy in the treatment plan of patients with stage I-IV breast cancer after subcutaneous/skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction

REVIEWS

- 243..... **Beylerli O.A., Gareev I.F., Musaev E.R., Wang Ch., Simfukwe K.**
Surgical treatment of primary spinal tumors
- 255..... **Vardikian A.G., Papoian A.O., Kazikhinurov R.A., Shamsov B.I., Pavlov V.N.**
Role of non-mesh grafts in surgical treatment of stress urinary incontinence
- 264..... **Urmantsev M.F., Tavabilov R.I., Bakeev M.R.**
Genetic variation and metabolic basis of kidney cancer: new opportunities for targeted therapy

CLINICAL CASES

- 275..... **Nartaylakov M.A., Shakurov D.F., Loginov M.O., Fayzullin E.S., Borzenkov E.A., Salimgareev I.Z.**
X-ray endovascular embolization for splenic artery aneurysm complicated by intestinal bleeding
- 281..... **Safonov A.S., Zabelin M.V., Uldashbaeva A.R., Bashirova L.I., Venidictov R.O.**
Role of tumor microenvironment in the risk of thromboembolic complications in ovarian cancer
- 287..... **Karimov M.A., Ibragimov T.R., Galimov O.V., Khanov V.O., Blagodarov S.I.**
Detachment of a guidewire tip as an intraoperative complication during revascularization of chronic coronary artery occlusion: A clinical case
- 293..... **Hasanov A.G., Fayazov R.R., Garaev R.R., Shaibakov D.G., Ibatullin E.R., Shayakhmetov R.R.**
Phytobezoar as a cause of recurrent obturator intestinal obstruction. A clinical case in surgical practice

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-209-215>



Отдельные биохимические показатели крови после выполнения право- и левосторонней нефрэктомии в клинической практике

С.Н. Лященко^{1,*}, А.М. Хазимов^{1,2}, И.В. Семенякин³, Д.Н. Бегун¹

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

²Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург, Россия

³Клиника МЕДСИ, Москва, Россия

* **Контакты:** Лященко Сергей Николаевич, e-mail: serglyashenko@mail.ru

Лященко Сергей Николаевич — д.м.н., кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии, orcid.org/0000-0001-6467-2242

Хазимов Айнура Мухаметгалеевич — урологическое отделение, кафедра хирургии, orcid.org/0009-0003-0461-3840

Семенякин Игорь Владимирович — д.м.н., orcid.org/0000-0003-3246-7337

Бегун Дмитрий Николаевич — д.м.н., доцент, кафедра сестринского дела, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, orcid.org/0000-0002-8920-6675

Аннотация

Введение. Радикальная нефрэктомия является распространенной операцией, которая в послеоперационном периоде сопровождается значительными изменениями в топографии органов верхнего этажа брюшной полости. В литературе недостаточно сведений о функциональных изменениях в паренхиматозных органах брюшной полости после выполнения нефрэктомии. В связи с этим цель исследования — изучить отдельные ферменты печени и поджелудочной железы в крови пациентов на дооперационном этапе и после радикальной нефрэктомии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 111 пациентов после радикальной нефрэктомии. Пациентам на дооперационном этапе, затем в первые и седьмые сутки после операции выполняли биохимическое исследование: АлАТ, АсАТ, амилаза, диастаза. Анализ проводился на биохимических анализаторах Bio Systems модель BA 400 и Beckman Coulter, модель AU 480. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0. **Результаты.** При анализе полученных материалов определено, что после радикальной нефрэктомии повышается уровень ферментов печени и поджелудочной железы. Имеется четкая зависимость со стороны операции: при левосторонней нефрэктомии повышается уровень амилазы и диастазы крови, при правосторонней повышается уровень АлАТ и АсАТ, при этом зависимости от пола пациентов не обнаружено. У части пациентов в послеоперационном периоде не обнаружено повышения уровня изучаемых ферментов, однако почти половина пациентов имеют существенное, в 1,5–2 раза и выше, повышение уровня ферментов, что требует особого контроля и возможной коррекции. Так, максимальный уровень АлАТ составил 245 ЕД/л при норме 0–35 ЕД/л, максимальный уровень повышения АсАТ составил 184 МЕ/л (норма 0–35 МЕ/л). **Обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи функциональных нарушений печени и поджелудочной железы и изменении их топографии после радикальной нефрэктомии. **Заключение.** После радикальной нефрэктомии имеются существенные функциональные нарушения со стороны печени и поджелудочной железы, зависящие от стороны операции: при левосторонней повышается уровень амилазы и диастазы крови, при правосторонней повышается уровень АлАТ и АсАТ. Почти у половины пациентов уровень ферментов превышает норму в 1,5–2 раза.

Ключевые слова: нефрэктомия, ферменты печени, ферменты поджелудочной железы, амилаза, аланин-трансаминаза, аспартатаминотрансфераза

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов:

Лященко Сергей Николаевич: концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста рукописи.

Семенякин Игорь Владимирович: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Бегун Дмитрий Николаевич: статистическая обработка материала.

Хазимов Айнура Мухаметгалеевич: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Для цитирования: Лященко С.Н., Хазимов А.М., Семенякин И.В., Бегун Д.Н. Отдельные биохимические показатели крови после выполнения право- и левосторонней нефрэктомии в клинической практике. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):209–215. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-209-215>

Поступила в редакцию: 11.06.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 15.08.2024

Принята к публикации: 19.08.2024

Selected Blood Biochemical Parameters after Right and Left Nephrectomy in Clinical Practice

Sergei N. Liashchenko — Dr. Sci. (Med.), Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, orcid.org/0000-0001-6467-2242

Ainur M. Khazimov — Urology Unit, Department of Surgery, orcid.org/0009-0003-0461-3840

Igor V. Semeniakin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Nursing Care, Department of Public Health, orcid.org/0000-0002-8920-6675

Dmitriy N. Begun — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Nursing Care, Department of Public Health, orcid.org/0000-0002-8920-6675

Sergei N. Liashchenko^{1,*}, Ainur M. Khazimov^{1,2}, Igor V. Semeniakin³, Dmitriy N. Begun¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

² Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation

³ MEDSI Clinic, Moscow, Russian Federation

* Correspondence to: Sergei N. Liashchenko, e-mail: serglyashenko@mail.ru

Abstract

Introduction. Radical nephrectomy is considered as a common operation associated with significant changes in the topography of the upper abdominal cavity which appear in the postoperative period. Analysis of the literature fails to provide sufficient information about functional changes in the parenchymatous abdominal organs that occur after nephrectomy. **Aim.** To investigate a number of liver and pancreatic enzymes in the blood of patients at the pre- and post-operative stages of the radical nephrectomy. **Materials and methods.** The study involved a retrospective analysis of medical records of 111 patients after radical nephrectomy. The patients underwent biochemical examination at the pre-operative stage, on day 1, and day 7 after the operation: ALT, AST, amylase, diastase. The examination was performed by means of biochemistry analyzers Bio Systems BA 400 and Beckman Coulter AU 480. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0. **Results.** The analysis of the obtained materials shows that the level of liver and pancreatic enzymes increases after radical nephrectomy. A side of the operation was revealed significant: left-sided nephrectomy leads to an increase in the level of blood amylase and diastase, right-sided nephrectomy results in an increase in the level of ALT and AST. No dependence on the sex of patients was determined. No increase in the level of the studied enzymes was found in a number of patients in the postoperative period; however, almost half of patients were detected with a significant, 1.5–2 times and higher, increase in the level of enzymes, thus requiring special control and correction. The maximum level of ALT reached 245 U/L (norm 0–35 U/L), the maximum level of AST comprised 184 IU/L (norm 0–35 IU/L). **Discussion.** The obtained results indicate the interrelation of functional disorders of the liver and pancreas and changes in their topography after radical nephrectomy. **Conclusion.** Radical nephrectomy is associated with significant functional disorders of the liver and pancreas depending on the side of the operation: the level of blood amylase and diastase increases after left nephrectomy, the level of ALT and AST grows after right nephrectomy. The level of enzymes exceeds the norm by 1.5–2 times in almost half of patients.

Keywords: nephrectomy, liver enzymes, pancreatic enzymes, amylases, alanine transaminase, aspartate aminotransferase

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions:

Sergei N. Liashchenko: concept statement and contribution to the scientific layout, critical review of the manuscript, drafting the manuscript.

Igor V. Semeniakin: concept statement and contribution to the scientific layout, critical review of the manuscript.

Dmitriy N. Begun: statistical analysis.

Ainur M. Khazimov: concept statement and contribution to the scientific layout, data collection and processing, drafting the manuscript.

For citation: Liashchenko S.N., Khazimov A.M., Semeniakin I.V., Begun D.N. Selected blood biochemical parameters after right and left nephrectomy in clinical practice. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):209–215. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-209-215>

Received: 11.06.2024

Revised: 15.08.2024

Accepted: 19.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире выполняется огромное количество нефрэктомий, радикальных нефрэктомий, резекций почки по поводу злокачественных новообразований, вторичных поражений почек, поликистоза, обширных травм, мочекаменной болезни и других заболеваний [1–4]. С начала шестидесятых годов прошлого века радикальная нефрэктомия считается оптимальным способом лечения почечно-клеточного рака. При этой операции удаляется большой массив мягких тканей и формируется послеоперационное пространство, которое заполняется органами брюшной полости. При правосторонней нефрэктомии в сторону послеоперационного пространства смещается печень, восходящая ободочная кишка, двенадцатиперстная кишка и головка поджелудочной железы. При оперативном вмешательстве слева кзади смещается нисходящая ободочная кишка, селезенка, часть тела и хвост поджелудочной железы. Наиболее детальную морфометрическую оценку послеоперационных изменений после радикальной нефрэктомии дали С.В. Чемезов, Ю.В. Сафронова с соавт. [5, 6]. Однако в указанных работах нет сведений о функциональных нарушениях со стороны органов брюшной полости, которые в послеоперационном периоде меняют свое строение и топографию [7–9]. На наш взгляд, одним из аспектов изучения функциональных нарушений органов верхнего этажа брюшной полости после радикальной нефрэктомии могут стать ферменты печени и поджелудочной железы. Уровень ферментов печени и поджелудочной железы, находящихся в крови, показывает степень повреждения указанных органов. В человеческом организме практически не остается интактных органов и систем при любых вмешательствах в его систему гомеостаза [10, 11]. Многообразие функций печени и разнообразный характер их нарушений при большом спектре болезней исключает возможность использования какого-либо единичного теста для адекватной характеристики функционального состояния органа. В каждой клинической ситуации необходимо выбрать оптимальный набор диагностических тестов и адекватно интерпретировать результаты в соответствии с клинической картиной заболевания.

В повседневной практике используются общепринятые клинические и биохимические тесты первой необходимости, такие как содержание билирубина, активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, амилазы крови, диастазы мочи и др. Традиционно эти тесты объединяются в так называемые клинко-биохимические синдромы (цитоллиз, холестаз, печеночно-клеточная недостаточность, мезенхимальное воспаление).

Аланинаминотрансфераза (АлАТ) — цитоплазматический фермент, катализирует перенос аминокислоты от аланина на α -кетоглутарат с образованием пируватной кислоты и глутаминовой кислоты (в присутствии пиридоксальфосфата). Ее активность наиболее высока в печени, меньшая — в сердце, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, селезенке, легких, эритроцитах. Активность в сыворотке крови у женщин несколько ниже, чем у мужчин. Учитывая тот факт, что

данный фермент содержится в цитоплазме различных типов клеток, его уровень в крови возрастает при самых разных процессах, сопровождающихся повреждением или гибелью клеток.

При заболеваниях печени АлАТ является более специфичным маркером, чем АсАТ. В острых случаях активность фермента в сыворотке может превышать нормальные значения в 50–100 и более раз.

По уровню АлАТ (и в меньшей степени АсАТ) судят о биохимической активности заболевания печени. Повышение показателя в 1,5–3 раза от верхней границы нормы свидетельствует о минимальной активности процесса, в 4–10 раз — об умеренной, более 10 раз — о высокой биохимической активности.

Аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — цитоплазматический фермент, катализирует перенос аминокислоты от аспарагиновой кислоты на α -кетоглутарат с образованием щавелевоуксусной и глутаминовой кислот (в присутствии пиридоксальфосфата). Наиболее высокая активность выявляется в сердце, печени, скелетной мускулатуре, нервной ткани и почках, меньшая — в поджелудочной железе [12–14], селезенке, легких. В клетках представлена митохондриальной (2/3) и цитоплазматической (1/3) фракциями. В миокарде у здоровых людей активность АСТ примерно в 10 000 раз выше, чем в сыворотке крови.

Так как АлАТ локализуется в цитоплазме, а АсАТ — преимущественно в митохондриях, то при заболеваниях печени АсАТ повышается в меньшей степени, чем АлАТ. Значительное повышение АсАТ свидетельствует о более тяжелом повреждении гепатоцита.

Умеренное увеличение активности (в 2–5 раз от верхней границы нормы) отмечается при острых панкреатитах [15, 16].

Амилаза крови — концентрация панкреатического фермента интерпретируется с учетом общего количества амилазы. Наиболее распространенной причиной завышенных показателей является панкреатит. При остром заболевании показатели могут превышать норму в 6–10 и более раз. Она сохраняется высокой в течение 3–5 дней.

Цель исследования: изучить отдельные ферменты печени и поджелудочной железы в крови пациентов на дооперационном этапе и после радикальной нефрэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 111 пациентов после радикальной нефрэктомии по поводу злокачественного новообразования почки. Пациентов мужского пола — 67 (60%), женского 44 (40%). Им выполнялась право- и левосторонняя нефрэктомия по поводу рака почки в условиях урологического отделения ГБУЗ «ОКОД». Разделение по сторонам оперативного лечения составило 56 (50,5%) после левосторонней и 55 (49,5%) после правосторонней радикальной нефрэктомии. Пациенты были включены в исследование по следующим критериям.

Критерии включения:

1. Выполненная радикальная нефрэктомия.

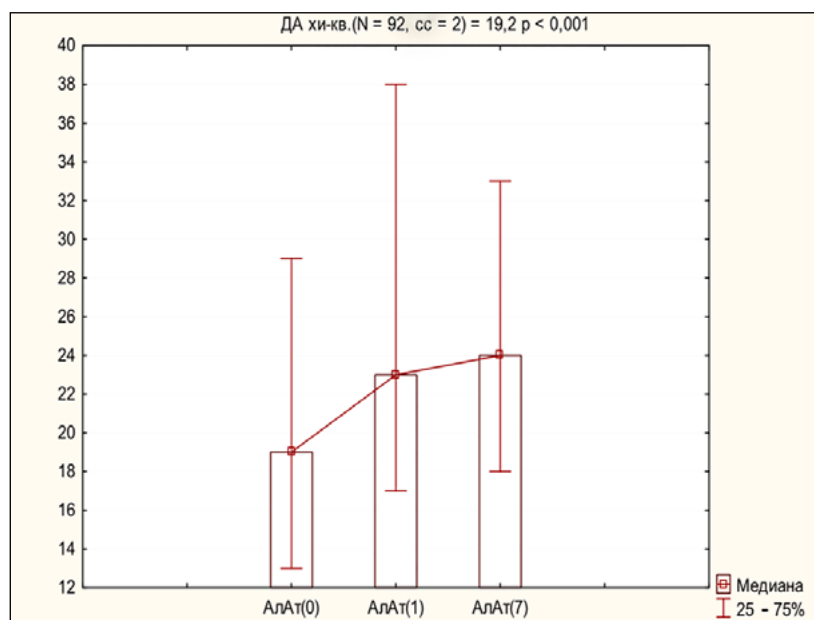


Рисунок 1. Динамика АлАт по срокам наблюдения
Figure 1. ALT dynamics by observation periods

Показатели	АлАт (до операции)	АлАт (1 день после операции)	АлАт (7 день после операции)
Мужчины (n = 55)	19,0 [13,0; 29,0]	22,0 [17,0; 38,5]	26,0 [20,0; 36,0]
Женщины (n = 39)	20,0 [14,0; 29,0]	24,0 [18,0; 36,0]	21,0 [17,0; 29,0]
Всего	19,0 [13,0; 29,0]	23,0 [17,0; 38,0]	24,0 [18,0; 33,0]
Страна операции слева (n = 45)	20,0 [13,0; 28,0]	17,5 [15,0; 30,0]	23,0 [17,0; 31,5]
Справа (n = 49)	19,0 [14,0; 29,0]	26,0 [21,0; 42,0]	26,0 [19,5; 37,5]
Всего	19,0 [13,0; 29,0]	23,0 [17,0; 38,0]	24,0 [18,0; 33,0]

Таблица 1. Динамика АлАт по полу и стороне операции (ЕД/л)
Table 1. ALT dynamics by sex of patients and side of the operation (U/L)

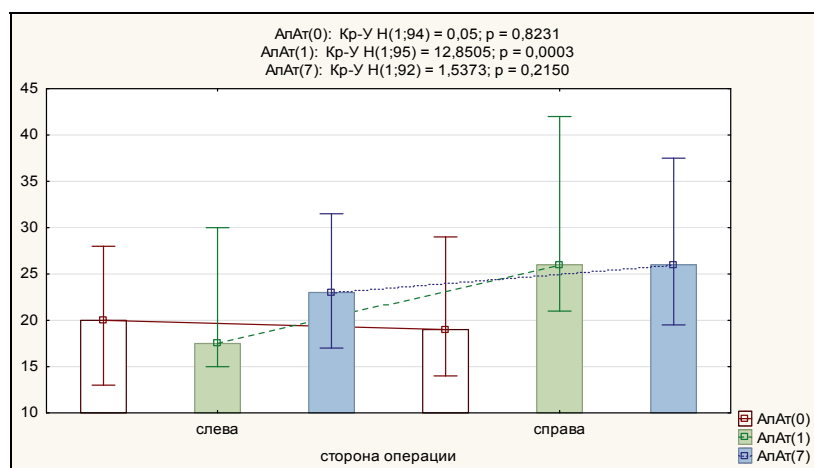


Рисунок 2. Динамика АлАт в зависимости от стороны операции
Figure 2. ALT dynamics depending on the side of the operation

2. Отсутствие медикаментозной терапии на догоспитальном этапе.

3. Ферменты печени и поджелудочной железы в пределах нормы до оперативного вмешательства.

4. Отсутствие патологии печени и поджелудочной железы в анамнезе.

Критерии исключения:

1. Наличие медикаментозного лечения на догоспитальном этапе.

2. Уровень ферментов печени и поджелудочной железы выше нормы до операции.

3. Наличие патологии печени и поджелудочной железы в анамнезе.

Пациентам на дооперационном этапе, затем в первые сутки после оперативного лечения и на 7-е сутки после операции выполнялся забор венозной крови с выполнением биохимического исследования показателей: АлАТ, АсАТ, амилаза, диастаза. Анализ проводился в условиях клинической лаборатории на биохимических анализаторах Bio Systems, модель BA 400, и Beckman Coulter, модель AU 480.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы Statistica 10.0. Для оценки центральной тенденции количественных параметров изначально был проведен анализ на соответствие фактического распределения закону нормального распределения при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Если распределение соответствовало закону нормального распределения, то характеристика параметров дана при помощи средней арифметической величины и стандартного отклонения. Представлено в формате «М ± σ». Если распределение было отличным от нормального, описательная статистика проведена при помощи медианы и квартилей. В работе представлено в формате «Ме [Q25; Q75]». Статистическая значимость различий определялась при помощи непараметрических критериев: для связанных групп — на основе критерия Вилкоксона и рангового дисперсионного анализа Фридмана; для независимых групп по критерию Краскала — Уоллиса при отличном от нормального распределения либо при помощи дисперсионного анализа. Уровень статистической значимости, при котором различия считались существенными, принят при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении аланинаминотрансферазы (АлАт) крови были получены следующие результаты. Имелась статистически значимая тенденция роста значений АлАт на первый день после операции, которая увеличивалась к 7 дню ($p < 0,001$, рис. 1). Так, средний уровень показателя до операции составлял 19 [13; 29] ЕД/л. На 1-й день после операции 23 [17; 38]. На 7-й день — 24 [18; 33] ЕД/л.

Статистически значимых различий уровня АлАт в зависимости от пола пациентов не выявлено (табл. 1).

В таблице 1 и на рисунке 2 представлены данные об изменении АлАт в зависимости от стороны операции. Выявлено, что при операции слева статистически значимых изменений АлАт в динамике не было,

а справа был статистически значимый рост значений на 1-й и 7-й дни после операции ($p < 0,001$).

При этом следует отметить, что у части пациентов повышения уровня АлАт не отмечено, таких оказалось 21 %. У 50 % пациентов отмечено значительное повышение уровня АлАт, в 1,5 и более раза, максимальный уровень повышения составил 245 ЕД/л при норме 0–35 ЕД/л. У оставшейся группы пациентов уровень повышения составил не более 30 %.

Изучение аспартатаминотрансферазы (АсАт) крови показало, что АсАт статистически значимо росла к первому дню после операции ($p < 0,001$), а затем существенно не изменялась. До операции средний уровень АсАт составлял 21 [17; 26] МЕ/л; на 1-й день после операции — 29 [22; 37] МЕ/л; на 7-й день — 30 [23; 36] МЕ/л (рис. 3). Выявленные тенденции сохранялись как для мужчин, так и для женщин. Существенных различий, обусловленных полом, не выявлено (табл. 2).

В зависимости от стороны операции как слева, так и справа имелись статистически значимые различия значений АсАт до операции и к 1-му дню после операции, а также значимо более высокие значения на первый день после операции справа (табл. 2, рис. 4).

Анализ показателей 111 пациентов показал, что в 31,9 % случаев повышения уровня АсАт не отмечено или оно незначительное. У 68,1 % пациентов, напротив, повышение значительное и составило 1,5–2 раза, максимальный уровень повышения АсАт составил 184 МЕ/л (при норме 0–35 МЕ/л).

Анализ уровня амилазы крови показал статистически значимый рост ее значения после операции как слева, так и справа с последующим снижением к 7-му дню ($p < 0,001$). Различия по сторонам операции статистически значимы на первый день после операции (табл. 3, рис. 5).

Из 111 пациентов амилаза крови не повышалась после операции у 18,9 %, у 39,6 % увеличение в послеоперационном периоде составило не более 30 %, значительное повышение в 1,5–2 раза отмечено у 49 пациентов (44,1 %). Норма амилазы крови составляет 20–110 ЕД/л. В нашем наблюдении максимальный уровень повышения составил 124 ЕД/л.

Уровень диастазы в целом статистически значимо изменялся от начала операции к 1 и затем к 7 дню ($p < 0,001$). Если рассматривать по сторонам операции, то слева динамика статистически значимая ($p < 0,001$), справа — нет ($p = 0,095$). Различия между сторонами операции статистически значимы на 1 день ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 6).

Диастаза не повышалась у 20 пациентов (18 %). У части пациентов отмечается значительное повышение уровня диастазы в 1,5 раза (60,4 %), достигая уровня в 637 ЕД/л при норме 10–124 ЕД/л, у оставшейся группы пациентов повышение составляло не более 30 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

При постановке цели работы нами была сформулирована гипотеза о возможных функциональных изменениях органов верхнего этажа брюшной полости, а именно печени и поджелудочной железы, после ра-

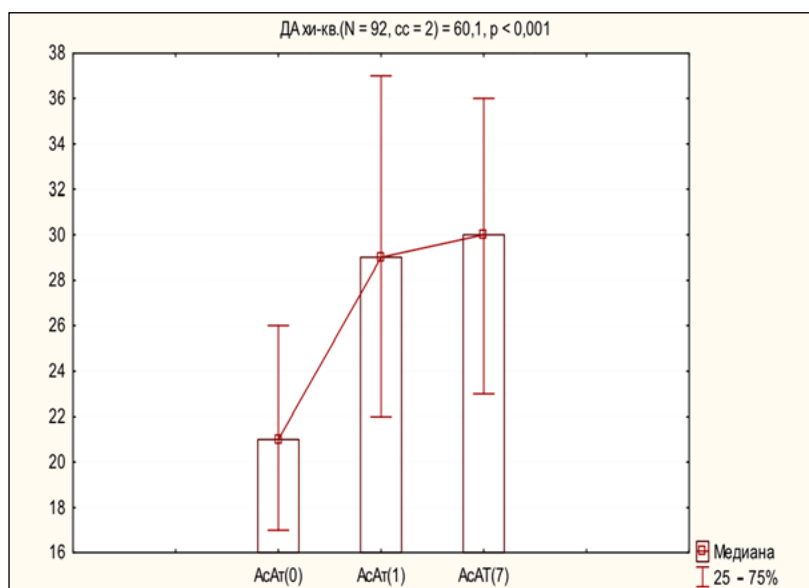


Рисунок 3. Динамика АсАт на 1-е и 7-е сутки после операции
Figure 3. AST dynamics on days 1 and 7 after the operation

Показатели	АсАт (до операции)	АсАт (1 день после операции)	АсАт (7 день после операции)
Мужчины (n = 55)	19,0 [16,0; 27,0]	28,5 [21,0; 39,5]	31,5 [24,0; 37,0]
Женщины (n = 39)	22,0 [19,0; 26,0]	29,0 [26,0; 33,0]	27,5 [22,0; 34,0]
Всего	21,0 [17,0; 26,0]	29,0 [22,0; 37,0]	30,0 [23,0; 36,0]
Сторона операции слева (n = 45)	20,0 [16,0; 26,0]	28,0 [20,0; 30,0]	28,5 [24,5; 33,5]
Справа (n = 49)	21,0 [17,0; 26,0]	34,0 [26,0; 42,0]	31,5 [22,5; 42,0]
Всего	21,0 [17,0; 26,0]	29,0 [22,0; 37,0]	30,0 [23,0; 36,0]

Таблица 2. Динамика средних значений [min; max] АсАт у мужчин и женщин и на стороне операции (ЕД/л)

Table 2. Dynamics of AST mean values [min; max]: male and female patients, left and right side of the operation (U/L)

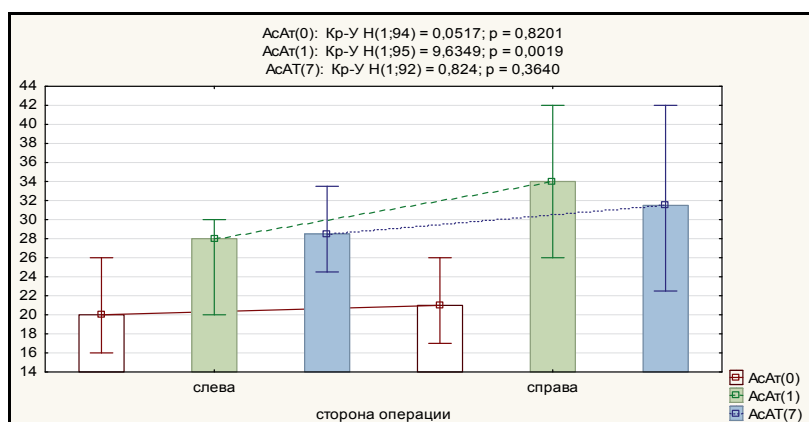


Рисунок 4. Динамика АсАт в зависимости от стороны операции
Figure 4. AST dynamics depending on side of the operation

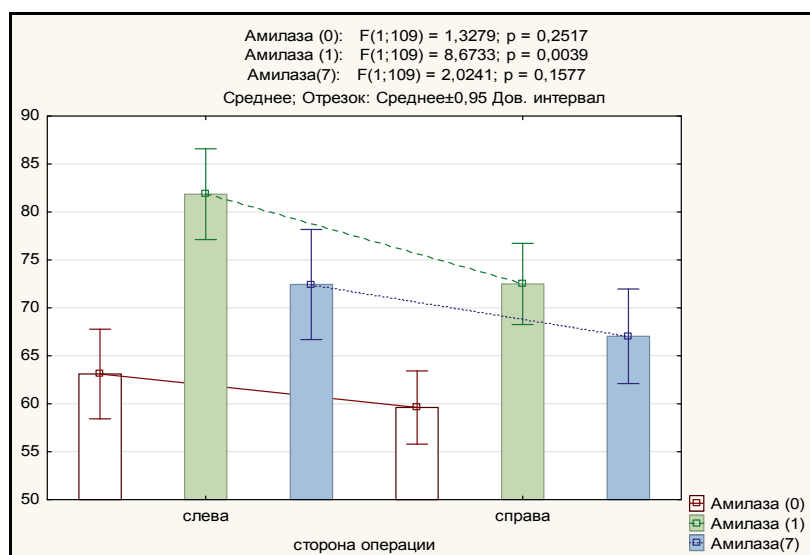


Рисунок 5. Динамика уровня амилазы в зависимости от стороны операции
Figure 5. Dynamics of amylase level depending on side of the operation

Сторона операции/сроки забора кров		Слева	Справа
Амилаза	до операции	63,1 ± 17,6	59,6 ± 14,0
	1 день после операции	81,9 ± 17,8	72,5 ± 15,5
	7 день после операции	72,4 ± 21,6	67,0 ± 18,1
Диастаза	до операции	223,4 ± 81,2	228,4 ± 90,1
	1 день после операции	413,7 ± 68,5	267,3 ± 93,0
	7 день после операции	256,4 ± 78,4	242,0 ± 76,1

Таблица 3. Динамика уровня амилазы и диастазы в зависимости от стороны операции (ЕД/л)
Table 3. Dynamics of amylase and diastase level depending on side of the operation (U/L)

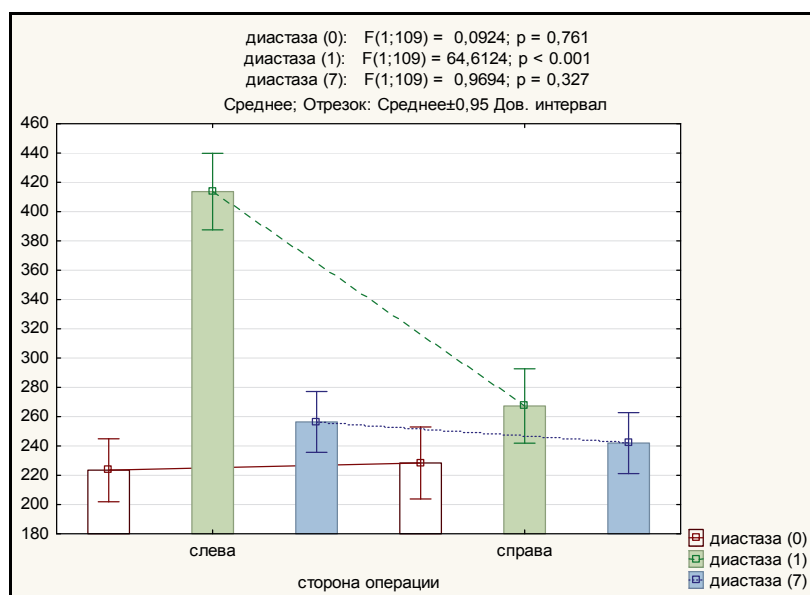


Рисунок 6. Динамика диастазы в зависимости от стороны операции
Figure 6. Dynamics of diastase depending on side of the operation

дикальной нефрэктомии. На наш взгляд, это связано с теми изменениями топографии органов после радикальной нефрэктомии, которые описаны в работах С.В. Чемезова и Ю.В. Сафроновой [5, 6].

Проведенное исследование показало, что после радикальной нефрэктомии имеются существенные функциональные нарушения со стороны печени и поджелудочной железы, вероятно, связанные со смещением их кзади в послеоперационное пространство. Первичным механизмом, запускающим выявленные нарушения в уровне ферментов печени и поджелудочной железы, является внутрибрюшное давление, под действием которого смещаются органы и анатомические образования. Далее смещение печени кзади после правосторонней радикальной нефрэктомии в раннем послеоперационном периоде приводит к натяжению печеночно-двенадцатиперстной связки, изменению кровоснабжения в системе собственной печеночной артерии и воротной вены, что ведет к повреждению клеток печени и повышению уровня ферментов.

Полученные результаты показали отсутствие повышения уровня ферментов у одной трети пациентов, и это не говорит об отсутствии анатомических и функциональных изменений, это показывает возможности функциональной компенсации печени. У 2/3 пациентов наблюдаются существенные повреждения клеток печени. Следует отметить, что возможное повреждение клеток печени связано с применением препаратов для наркоза, но в пользу нашей гипотезы говорит отсутствие повышения уровня ферментов печени после левосторонней нефрэктомии и высокий уровень ферментов, который сохраняется на протяжении 7 суток после правосторонней радикальной нефрэктомии.

Поджелудочная железа после радикальной нефрэктомии слева смещается кзади, при этом она удлиняется и ее хвост относительно тела железы загибается под углом. Между хвостом и телом железы образован угол, открытый кзади и вправо. По нашему мнению, именно образовавшаяся деформация железы ведет к повышению давления в протоковой системе, повреждению паренхимы железы и, как результат, повышению уровня ее ферментов, характеризующих уровень повреждения органа. Отсутствие повреждения клеток поджелудочной железы отмечено лишь у 18% пациентов, а максимальный уровень диастазы превышал норму в 5 раз. Так, имеется четкая зависимость между стороной операции и повышением уровня ферментов: при левосторонней повышается уровень амилазы и диастазы крови, при правосторонней повышается уровень АлАт и АсАт.

Таким образом, почти половина пациентов в изученном послеоперационном периоде имеют существенное (в 1,5–2 раза) повышение уровня ферментов. У всех пациентов в раннем послеоперационном периоде необходимо следить за биохимическими показателями крови, в частности уровнем ферментов, и при необходимости назначать корректирующую терапию.

Проведенное исследование демонстрирует функциональные нарушения со стороны паренхиматозных органов верхнего этажа брюшной полости и требует

дальнейшего изучения на более поздних сроках. Кроме того, топографо-анатомические изменения после радикальной нефрэктомии касаются и полых органов желудочно-кишечного тракта, прежде всего восходящего и нисходящего отделов ободочной кишки, функциональное состояние которых также необходимо изучать.

ВЫВОДЫ

1. После радикальной нефрэктомии имеются существенные функциональные нарушения со стороны печени и поджелудочной железы, вероятно, связанные со смещением их кзади в послеоперационное пространство.
2. Имеется четкая зависимость между стороной операции и повышением уровня ферментов: при левосторонней повышается уровень амилазы и диастазы крови, при правосторонней повышается уровень АЛат и АсАт.
3. Почти половина пациентов в изученном послеоперационном периоде имеют существенное, в 1,5–2 раза, повышение уровня ферментов, что требует особого контроля и возможной коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Siegel R.L., Mitter K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA cancer J Clin. 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
- 2 Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
- 3 Кадыров З.А., Одилов А.Ю., Ягудаев Д.М. Сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической и лапароскопической нефрэктомии при опухолях больших размеров. Онкоурология. 2018;14(4):22–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-22-28
- 4 Кадыров З.А., Одилов А.Ю. Осложнения традиционной, лапароскопической и ретроперитонеоскопической нефрэктомии при различных заболеваниях почек. Урология. 2020;4:151–6. DOI: 10.18565/urology.2020.4.151-156
- 5 Сафронова Ю.В., Чemezov С.В. Топографоанатомические изменения восходящей и нисходящей ободочной кишки при раке почек и после нефрэктомии. Морфология. 2020;157(2–3):187–8.
- 6 Чemezov С.В., Сафронова Ю.В. Закономерности изменений в топографии живота при опухолях почек и после нефрэктомии. Вестник Военно-медицинской академии. 2017;19(S3):157–8.
- 7 Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J., Dierks S.M., Meretyk S., Darcy M.D., et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol. 1991;146(2):278–82. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37770-4
- 8 Кaгaн И.И. Топографо-анатомические изменения после резекций и удалений внутренних органов как проблема и составная часть современной клинической анатомии. Морфологические ведомости. 2017;25(1):6–9. DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).01.01
- 9 Мoнiнa Ю.В., Чeмeзoв С.В. Особенности компьютерно-томографической анатомии забрюшинного пространства после нефрэктомии Креативная хирургия и онкология. 2014;3:52–4. DOI: 10.24060/2076-3093-2014-0-3-52-54
- 10 Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ. 2005;172(3):367–79. DOI: 10.1503/cmaj.1040752
- 11 Forbes A., Misiewicz J.J., Compton C.C., Levine M.S., Quraishy M. Sh., Rubesin S.E., et al. (eds) Atlas of Clinical Gastroenterology. Elsevier; 2005.
- 12 Dominguez-Munoz J.E. (ed.) Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Blackwell Publishing Company; 2005.
- 13 Siegmund E., Löhr J.M., Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis. Z Gastroenterol. 2004;42(10):1117–28 (In German). DOI: 10.1055/s-2004-813604
- 14 Issa Y., van Santvoort H.C., van Dieren S., Besselink M.G., Boermeester M.A., Ahmed Ali U. Diagnosing chronic pancreatitis: comparison and evaluation of different diagnostic tools. pancreas. 2017;46(9):1158–64. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000903
- 15 Beger H.G., Warshaw A.L., Hruban R.H., Buchler M.W., Lerch M.M., Neoptolemos J.P., et al. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. Oxford: Wiley Blackwell; 2018.
- 16 Adams D.B., Cotton P.B., Zyromski N.J., Windsor J.A. Pancreatitis: Medical and Surgical Management. Chichester: Wiley Blackwell; 2017.

REFERENCES

- 1 Siegel R.L., Mitter K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA cancer J Clin. 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
- 2 Aksel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant neoplasms of the urinary and male genital organs in Russia and the countries of the former USSR. Oncourology. 2019;15(2):15–24 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
- 3 Kadyrov Z.A., Odilov A.Yu., Yagudaev D.M. Comparative analysis of intra- and postoperative complications of retroperitoneoscopic and laparoscopic nephrectomy in large tumors. Oncourology. 2018;14(4):22–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-22-28
- 4 Kadyrov Z.A., Odilov A.Yu. Complications of traditional, laparoscopic and retroperitoneoscopic nephrectomy in various kidney diseases. Urology. 2020;4:151–6 (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.151-156
- 5 Safronova Yu. V., Chemezov S. V. Topographic and anatomical changes in the ascending and descending colon in kidney cancer and after nephrectomy. Morphology. 2020;157(2–3):187–8 (In Russ.).
- 6 Chemezov S.V., Safronova Yu.V. Regularities of changes in the topography of the abdomen in kidney tumors and after nephrectomy. Bulletin of the Military Medical Academy. 2017;19(S3):157–8 (In Russ.).
- 7 Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J., Dierks S.M., Meretyk S., Darcy M.D., et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol. 1991;146(2):278–82. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37770-4
- 8 Kagan I.I. Topographic and anatomical changes after resection and removal of internal organs as a problem and an integral part of modern clinical anatomy Morphological Newsletter. 2017;25(1):6–9 (In Russ.). DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).01.01
- 9 Monina Yu.V., Chemezov S.V. Features of computer-tomographic anatomy of retroperitoneal space after nephrectomies. Creative surgery and oncology. 2014;3:52–4 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2014-0-3-52-54
- 10 Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ. 2005;172(3):367–79. DOI: 10.1503/cmaj.1040752
- 11 Forbes A., Misiewicz J.J., Compton C.C., Levine M.S., Quraishy M. Sh., Rubesin S.E., et al. (eds) Atlas of Clinical Gastroenterology. Elsevier; 2005.
- 12 Dominguez-Munoz J.E. (ed.) Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Blackwell Publishing Company; 2005.
- 13 Siegmund E., Löhr J.M., Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis. Z Gastroenterol. 2004;42(10):1117–28 (In German). DOI: 10.1055/s-2004-813604
- 14 Issa Y., van Santvoort H.C., van Dieren S., Besselink M.G., Boermeester M.A., Ahmed Ali U. Diagnosing chronic pancreatitis: comparison and evaluation of different diagnostic tools. pancreas. 2017;46(9):1158–64. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000903
- 15 Beger H.G., Warshaw A.L., Hruban R.H., Buchler M.W., Lerch M.M., Neoptolemos J.P., et al. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. Oxford: Wiley Blackwell; 2018.
- 16 Adams D.B., Cotton P.B., Zyromski N.J., Windsor J.A. Pancreatitis: Medical and Surgical Management. Chichester: Wiley Blackwell; 2017.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-216-222>

Лечебно-диагностическая тактика при метастазах в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага

Соколова Мария Ивановна — отделение опухолей головы и шеи, orcid.org/0000-0002-9026-1153

М.И. Соколова^{1,*}, В.И. Павлова²

¹ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Россия, Тюмень

² Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень

Павлова Валерия Игоревна — к.м.н., доцент, кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии, orcid.org/0000-0002-0899-0809

* **Контакты:** Соколова Мария Ивановна, e-mail: mascha23.06@mail.ru

Аннотация

Введение. Метастатический плоскоклеточный рак из неизвестного первичного очага составляет менее 5 % злокачественных опухолей в области головы и шеи. Совершенствование методов диагностики позволяет снизить заболеваемость данной патологией. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения 59 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфоузлы без ВПО. Доля пациентов мужского пола составила 86 % (51/59), женского пола — 14 % (8/59). Средний возраст пациентов — 61 год. Преобладал плоскоклеточный рак — 79 % (47/59). **Результаты.** Метастатически пораженные лимфоузлы локализовались в 92 % случаев во II, III уровнях. Преобладала доля пациентов со стадиями N2, N3 — 55 % (абс. 26), 32 % (абс. 15) соответственно. Гиперэкспрессия белка P-16 в метастатически пораженных лимфоузлах была выявлена в 70 %, PD-L1 — в 48 %, а также вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) — 6 %. Ипсилатеральная диагностическая небная тонзиллэктомия внешне неизменной миндалины выполнена в 15 % (9/59), позволившая выявить первичный очаг — в 1 случае. Из специальных методов лечения преобладало комплексное и комбинированное лечение — 55 % (абс. 26). ДЛТ в самостоятельном варианте была проведена 48 % пациентов, при этом полный курс получили 76 % (абс. 16). Комбинированное лечение (курс ДЛТ с последующей ПХТ) — в 7 % (абс. 3). Полихимиотерапию получили 20 % пациентов. Паллиативную иммунотерапию (пембролизумаб 200 мг в/в — 5 курсов) получил 1 пациент. Средняя продолжительность жизни была выше при комплексном лечении — составила 60 мес., (95 % ДИ 43,5–76,4), медиана выживаемости равна 60 мес. **Обсуждение.** Основными методами лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без ВПО была лучевая терапия в самостоятельном варианте, а также комплексное лечение. Ипсилатеральная диагностическая небная тонзиллэктомия внешне неизменной миндалины была выполнена в 15 % (абс. 9), позволила выявить первичный очаг в 1 случае. **Заключение.** Метастазирование в лимфоузлы шеи без ВПО по-прежнему остается актуальной междисциплинарной проблемой. Для совершенствования и оптимизации алгоритмов диагностики, лечения данных пациентов требуются проспективные многоцентровые исследования.

Ключевые слова: лимфатической системы метастазы, новообразований метастазы, шейные лимфатические узлы, экспрессия P-16, PD-L1, плоскоклеточный рак, химиотерапия, лучевая терапия, тонзиллэктомия, иммуногистохимия

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: Соколова М.И., Павлова В.И. Лечебно-диагностическая тактика при метастазах в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):216–222. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-216-222>

Поступила в редакцию: 28.04.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 16.08.2024

Принята к публикации: 19.08.2024

Therapeutic and Diagnostic Tactics for Metastases to the Lymph Nodes of the Neck without an Identified Primary Focus

Mariya I. Sokolova^{1,*}, Valeriya I. Pavlova²

¹ Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen, Russian Federation

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

* **Correspondence to:** Mariya I. Sokolova, e-mail: mascha23.06@mail.ru

Mariya I. Sokolova — Neck and Head Cancer Unit, orcid.org/0000-0002-9026-1153

Valeriya I. Pavlova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology, Radiology and Radiation Therapy, orcid.org/0000-0002-0899-0809

Abstract

Introduction. Metastatic squamous cell carcinoma from an unknown primary focus accounts for less than 5 % of malignant tumors in the head and neck. Improving the methods of diagnosis can reduce the incidence of this pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of diagnosis and treatment of 59 patients with metastasis to the lymph nodes of the neck without an identified primary focus was performed. The proportion of male patients was 86 % (51/59), female — 14 % (8/59). The average age of patients is 61 years. Squamous cell carcinoma prevailed — 79 % (47/59). **Results.** Metastatically affected lymph nodes were localized in 92 % of cases at levels II and III. The proportion of patients with stages N2, N3 prevailed — 55 % (abs. 26), 32 % (abs. 15), respectively. Overexpression of the P-16 protein in metastatically affected lymph nodes was detected in 70 %, PD-L1 in 48 %, and Epstein-Barr virus (EBV) in 6 %. Ipsilateral diagnostic palatine tonsillectomy of an apparently unchanged tonsil was performed in 15 % (9/59) of cases, revealing the primary site in one instance. Of the special treatment methods, complex and combined treatment prevailed — 55 % (abs. 26). Radiation therapy in an independent version was performed by 48 % of patients, while 76 % received the full course (abs. 16). Combined treatment (a course of Radiation therapy followed by chemotherapy) — in 7 % (abs. 3) 20 % of patients received polychemotherapy. Palliative immunotherapy (pembrolizumab 200 mg IV — 5 courses) was given to 1 patient. The average life expectancy was higher with complex treatment — it was 60 months (95 % CI 43.5–76.4), the median survival is 60 months. **Discussion.** The main methods of treatment of patients with metastases of squamous cell carcinoma without were radiation therapy in an independent version, as well as complex treatment. Ipsilateral diagnostic palatine tonsillectomy of an apparently unchanged tonsil was performed in 15 % (abs. 9), and allowed to identify the primary focus in 1 case.

Conclusion. Metastasis to the lymph nodes of the neck without remains an urgent interdisciplinary problem. Prospective multicenter studies are required to improve and optimize the algorithms for diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: lymphatic metastasis, neoplasm metastasis, neck lymph nodes, P-16 expression, PD-L1, squamous cell carcinoma, chemotherapy, radiotherapy, tonsillectomy, immunohistochemistry

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions. The authors contributed equally to this article.

For citation: Sokolova M.I., Pavlova V.I. Therapeutic and diagnostic tactics for metastases to the lymph nodes of the neck without an identified primary focus. *Creative Surgery and Oncology*.2024;14(3):216–222. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-216-222>

Received: 28.04.2024

Revised: 16.08.2024

Accepted: 19.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (ВПО) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся метастатическим поражением, при котором, проведя полное обследование, невозможно установить первичный очаг.

Самое раннее описание метастазов в шейные лимфатические узлы без первичного очага датируется 1944 годом у Хейс Мартин [1]. С этого времени заболеваемость данной патологией по-прежнему входит в десятку наиболее распространенных причин смертности от рака [2, 3]. Частота метастатического плоскоклеточного рака области головы и шеи ежегодно составляет в среднем от 1 до 4%, при этом средние показатели 5-летней выживаемости широко варьируют и составляют от 24 до 79% случаев [4–6].

Известно, что основание языка и небные миндалины являются наиболее распространенными очагами первичной опухоли, обнаруживаемыми при метастазах в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага [6, 7]. По данным R. Mistry, первичная опухоль в небных миндалинах обнаруживается 44,7%, в основании языка — 43,9% [7, 8].

В систематическом обзоре Ali Al-Lami et al. [9] изучалась эффективность трансоральной роботизированной хирургии (TORS), трансоральной лазерной хирургии (TLM) и эндоскопической электрокоагуляции в диагностике первичного очага области головы и шеи у пациентов без ВПО. Первичный очаг был выявлен у 567 ($n = 777$) пациентов — 64% (95% ДИ 54–73). Показатели первичной идентификации составили 45 и 32% при мукозэктомии основания языка ($n = 273$) и небной тонзиллэктомии ($n = 118$) соответственно. Показатели первичной идентификации рака с помощью хирургических методов составляют: TORS — 60% (95% ДИ 49–70), TLM — 80% (95% ДИ 0,58–1,01), эндоскопическая электрокоагуляция — 41% (95% ДИ 0,05–0,76). $N = 529$ (68%) опухолей были ассоциированными с ВПЧ.

M. Kubik et al. проанализировали частоту первичного выявления у 23 пациентов с p16-негативным статусом CUP-синдрома при использовании TORS (Transoral Robotic Surgery) при мукозэктомии основания языка. Первичная опухоль была выявлена лишь в 3 из 23 случаев (13%) [10].

На сегодняшний день нет единого мнения о том, следует ли выполнять тонзиллэктомию и мукозэктомию в обязательном порядке.

Тем временем рекомендации ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2019 г. подчеркивают важность выполнения ипсилатеральной небной тонзиллэктомии данной категории пациентов. В случае с двусторонней лимфаденопатией, если первичный очаг не подтвержден при эндоскопическом исследовании, рекомендуется выполнение односторонней лингвальной тонзиллэктомии на стороне с большим опухолевым поражением. Таким образом, при анализе проблем диагностики у пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без ВПО существуют различные точки зрения в отношении объема и алгоритма обследования. Одни авторы считают необходимым проведение полного обследо-

вания только тем пациентам, которым впоследствии можно провести специальное лечение, другие являются сторонниками комплексного обследования с целью поиска первичного очага.

Цель исследования — изучить структуру метастатических поражений лимфоузлов шеи без ВПО, оценить результаты диагностики и лечения данных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ данных (амбулаторные карты, истории болезни) 59 пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага, получивших лечение в условиях ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город». Критерии включения в работу: наличие морфологически верифицированных метастазов в лимфатические узлы шеи, отсутствие первичной опухоли после первичного клинического обследования, отсутствие данных за поражение лимфоузлов другой локализации.

Пациентам выполнялся комплекс исследований, включающий в себя: сбор анамнеза и осмотр, общеклинические лабораторные исследования, фиброларингоскопию (ФЛС), фибробронхоскопию (ФБС), фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФГДС), фиброколоноскопию (ФКС), рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковые исследования (УЗИ) лимфатических узлов и мягких тканей шеи, органов брюшной полости и малого таза; компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), ПЭТ-КТ с ФДГ (позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с фтордезоксиглюкозой).

При гистологическом исследовании проводилась стандартная микроскопия парафиновых срезов с окраской гематоксилин-эозином. При микроскопическом описании биоптата определялся гистологический тип метастаза и степень дифференцировки опухоли, операционного материала — дополнительные факторы риска, глубина инвазии, края резекции. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось с целью определения тканевой принадлежности метастаза.

ИГХ-исследование проводилось в большинстве случаев с антителами к МСК, CK7, TTF1, Herp1, CD45, Chromogranin A, Synaptophysin, ki-67, p40, CD56, P16, P53, P40, EVB, CD-20, CD-3, CD-15, CD-30, CD-68, CD-21, CD-23.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно эпидемиологическим показателям (рис. 1) пик заболеваемости («грубый» показатель на 100 тыс. населения) приходится на 2016 г. — на 100 тыс. населения заболеваемость составила 2,44. Далее с 2019 по 2023 г. отмечается небольшая тенденция к снижению заболеваемости: снижение заболеваемости с 1,1 до 0,5 на 100 тыс. Высокий уровень заболеваемости в 2016 г., более вероятно, связан отсутствием столь широких возможностей в диагностике в сравнении с последующими годами.

Средний возраст пациентов при постановке диагноза составил 61 год с преобладанием лиц мужского пола

(86 %). Основным проявлением заболевания была шейная лимфаденопатия, что являлось основным поводом к обращению за медицинской помощью, реже дисфагия, дисфония, осиплость голоса, болевой синдром, нарушение носового дыхания. В 86 % случаев пациенты обращались в сроки от 1 до 3 мес.

Функциональное состояние пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без ВПО оценивалось с использованием шкалы ECOG-ВОЗ и по Карновскому — 83 % находились в удовлетворительном состоянии (ECOG 1, по Карновскому — 90–80 %), 17 % — в состоянии средней степени тяжести (ECOG 2–3, по Карновскому 70 %).

Для локализации пораженных лимфоузлов шеи использовалась общепринятая классификация по К. Robbins, согласно которой выделяют 6 уровней и 6 подуровней лимфатических узлов.

Как правило, цитологическое исследование является основным и начальным этапом диагностики лимфаденопатии. В данном исследовании оно было выполнено всем пациентам, при этом отмечено преобладание доли тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) — 69 % (абс. 41), тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ (FNA) — 31 % (абс. 18).

По результатам цитологического исследования метастатическое поражение лимфоузлов было подтверждено более чем в половине случаев — в 59 % (абс. 35). В 41 % цитологическое заключение было неинформативным ввиду малого диагностического объема, скудности клеточного состава. Этой категории пациентов верификация проводилась путем иницизионной/эксцизионной биопсии лимфоузла — 88 % (абс. 21), 12 % (абс. 3) — трепан-биопсий.

Всем пациентам выполнялась инструментальная диагностика с целью поиска первичного очага, а также для оценки распространенности опухолевого процесса (рис. 2).

Из эндоскопических методов диагностики преобладали ФГС — 95 % и ФКС — 92 %, реже ФБС — 5 %. Из лучевых методов визуализации чаще проводилась КТ орофарингеальной области и органов шеи — 93 %, ПЭТ-КТ — 89 %.

Объем специального лечения определялся мультидисциплинарным консилиумом (МДК) с участием врача-онколога, химиотерапевта, радиотерапевта. Полихимиотерапия (ПХТ) проводилась в основном по схеме РС, РР, РР (при метастазах плоскоклеточного рака) ЕР, ЕС (при метастазах нейроэндокринной карциномы), темозоломид при метастазах меланомы, иммунотерапия — препаратами дабрафениб, траметиниб. Дистанционная лучевая терапия проводилась на область носогортаноглотки с РОД 2 Гр СОД 60 Гр и зону регионарного лимфоттока I–V уровней СОД 50 Гр в традиционном режиме фракционирования (5 раз в неделю) на аппарате ЛУ «Varian Halcyon». Комплексное лечение включало в себя шейную лимфодиссекцию с последующей ХЛТ на фоне радиомодификации с платиносодержащими препаратами. Комбинированное лечение — курс ДЛТ с последующей ПХТ.

Метастатическое поражение лимфоузлов было подтверждено гистологически у всех пациентов, иммуно-

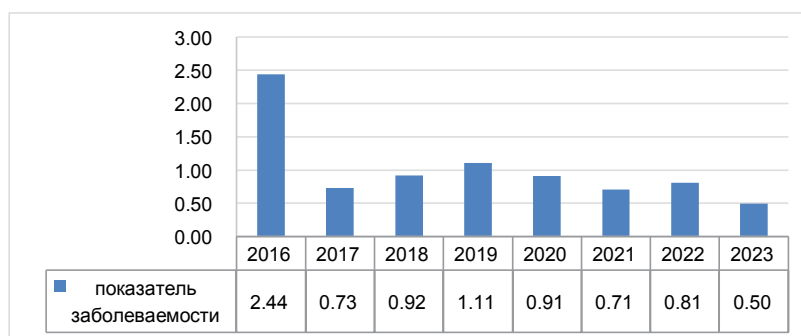


Рисунок 1. Заболеваемость метастазами в лимфоузлы шеи без ВПО (Тюменская область без АО)
Figure 1. Incidence of metastasis to neck lymph nodes without a primary site (Tyumen region excluding autonomous districts)

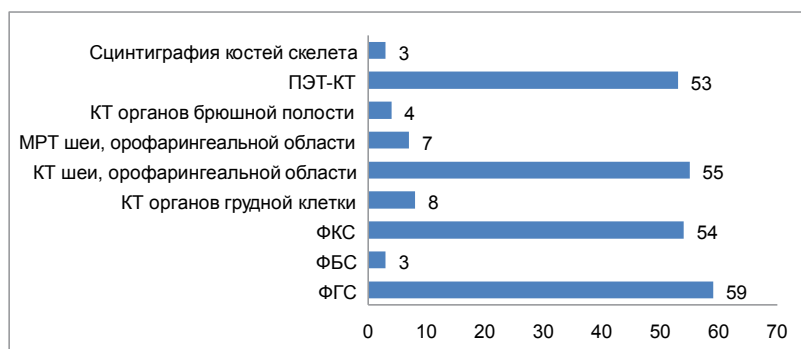


Рисунок 2. Объем инструментальной диагностики пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи без ВПО
Figure 2. Scope of instrumental diagnostics in patients with metastasis to neck lymph nodes without a primary site

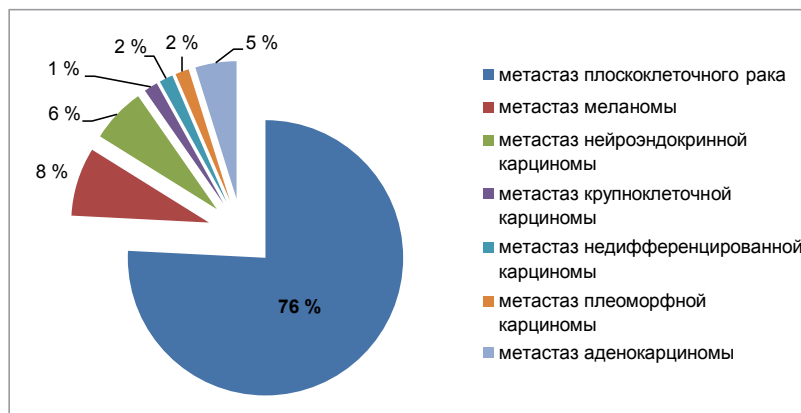


Рисунок 3. Структура метастазов в лимфоузлы шеи без ВПО
Figure 3. Structure of metastases in neck lymph nodes without a primary site

гистохимическое исследование потребовалось в 76 % (абс. 45).

По данным морфологического заключения в структуре метастазов в лимфоузлы шеи превалировала доля плоскоклеточного рака — 79 % (абс. 47), что соответствует имеющимся литературным данным (рис. 3).

С учетом преобладания метастазов плоскоклеточного рака нами были проанализированы данные именно этой группы пациентов.

Степень дифференцировки метастазов плоскоклеточного рака чаще была умеренной и низкой, составила 77 % (абс. 36). Согласно результатам настоящего иссле-

Показатели	Количество (абс.)	%
50–59 лет	15	32
60–69 лет	32	68
Женщины	16	34
Мужчины	31	66
Локализация лимфоузлов		
односторонняя	43	92
двусторонняя	4	8
Уровень поражения:		
II	15	32
III	23	49
IV	7	15
V	2	4
Стадия N:		
N1	6	13
N2	26	55
N3	15	32
Экспрессия p-16:		
положительная	23	70
отрицательная	10	30
не определена	14	30
Экспрессия PD-L1:		
CPS > 1	16	48
CPS 0	17	52

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Метод лечения	Абс.	%
Лучевая терапия	21	48
Паллиативная	4	19
Радикальная	16	71
Полный курс	16	76
Неполный курс	6	24
Комплексное лечение (химиолучевая терапия, шейная лимфодиссекция)	11	25
Полихимиотерапия	9	20
Паллиативная	7	78
Иммунотерапия (CPS > 20)	1	2
Комбинированное лечение (лучевая терапия, полихимиотерапия)	3	7
Симптоматическая терапия	4	6

Таблица 2. Методы лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в шейные лимфоузлы без ВПО
Table 2. Structure of metastases in neck lymph nodes without a primary site

дования заболеваемость у мужчин была выше (86%), диагноз устанавливался в 72 % в возрасте старше 60 лет. Чаще имело место одностороннее поражение шейных лимфоузлов — 92 %, с локализацией в основном во II, III уровнях. Пациенты с N2, N3 преобладали, составили 55 % (абс. 26) и 32 % (абс. 15) соответственно (табл. 1). Иммуногистохимическое исследование было выполнено в 70 % (абс. 33) с оценкой частоты экспрессии суррогатного маркера белка P-16, выявленного в 70 %, PD-L1—48 %, а также вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) — 6 % (абс. 1).

По результатам мультисциплинарной комиссии (МДК) большинство пациентов получили специальное лечение — 94 % (абс. 44) с преобладанием комплексного и комбинированного лечения — 55 % (абс. 26), 6 % (абс. 4) пациентов по распространенности опухолевого процесса было рекомендовано симптоматическое лечение (табл. 2).

Пациентам с наличием гиперэкспрессии суррогатного маркера ВПЧ-инфекции белка P-16 по данным ИГХ-исследования биоптата лимфоузлов в 15 % (абс. 9) была выполнена ипсилатеральная диагностическая небная тонзиллэктомия внешне неизмененной миндалины. Выявить первичный очаг удалось в 1 случае, плоскоклеточная микрокарцинома небной миндалины.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в самостоятельном варианте была проведена 48 % пациентов, при этом полный курс получили — 76 % (абс. 16), 24 % завершили лечение на неполной дозе ввиду выраженности лучевых реакций (острый лучевой дерматит был выявлен в 5 %, острый лучевой мукозит в 8 %), декомпенсации соматической патологии, развития пневмонии, ассоциированной COVID-инфекцией в период пандемии.

Комбинированное лечение (курс ДЛТ с последующей ПХТ) проводилось в 7 % (абс. 3); как правило, это пациенты, имеющие прогрессирование заболевания на фоне неполного курса ДЛТ. Полихимиотерапию получили 20 % пациентов, в основном (70 %) это был паллиативный курс пациентам с местно-распространенным процессом.

Паллиативную иммунотерапию (пембролизумаб 200 мг в/в — 5 курсов) получил 1 пациент при прогрессировании на фоне ПХТ платиносодержащими препаратами (6 курсов РР), полного курса ДЛТ до СОД 60 Гр на лимфоузлы шеи с двух сторон в формате 3D-конформного облучения, шейной лимфодиссекции.

Комплексное лечение (шейная лимфодиссекция с последующей ХЛТ на фоне радиомодификации с платиносодержащими препаратами — 3D-конформное двустороннее облучение шеи до СОД от 50 до 66 Гр.) было выполнено 25 % пациентов, при этом среди шейных лимфодиссекций преобладала доля селективных — 82 % (абс. 9), классические радикальные — 18 % (абс. 2). Средняя продолжительность жизни пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи без ВПО после полного курса ДЛТ в самостоятельном варианте составила 43 мес. (95 % ДИ 23–63), медиана выживаемости 24 мес. При комплексном лечении средняя продолжительность жизни составила 60 мес. (95 % ДИ 43,5–76,4), медиана выживаемости равна 60 мес. При проведении паллиативной полихимиотерапии данный показатель оказался самым низким — 34 мес. (95 % ДИ 28,1–41,3). При этом есть значимые различия между группами ($p = 0,028 < 0,05$). В группе пациентов после комбинированного лечения (ДЛТ, далее курс ПХТ) средняя продолжительность жизни была выше, чем во всех остальных группах, и составила 96 мес. (95 % ДИ 96–96), медиана выживаемости — 96 мес.

Так как особенности «масштабов» лучевой терапии данных пациентов являются предметом споров, нами

была проанализирована эффективность одностороннего и двустороннего облучения лимфоузлов шеи.

В группе пациентов, которым была проведена односторонняя лучевая терапия (19% (абс. 3)), СОД составила 60 Гр, из них 2 пациента живы (период наблюдения составил 36 и 29 мес.), 1 пациент погиб от декомпенсации сопутствующей патологии (период наблюдения 16 мес.). 3D-конформная двусторонняя лучевая терапия до СОД от 50 до 60 Гр проводилась 13 пациентам (81%). При этом живы 10 пациентов (77%), средняя продолжительность жизни — 43 мес.

Нами был проведен анализ историй болезни пациентов со стадиями N1–N2a на предмет наличия экстракапсулярного роста как негативного прогностического фактора при данной патологии. Было выявлено его наличие в 7 случаях (15%), стадии N2a. Данные пациенты получили комплексное лечение (шейная лимфодиссекция, курс ХЛТ) в 57% (абс. 4), из которых 3 погибли от прогрессирования заболевания, 1 пациент жив — период наблюдения составил 36 мес. Остальным пациентам (абс. 3) с экстракапсулярным ростом по данным биопсии в связи с декомпенсацией соматической патологии была рекомендована симптоматическая терапия.

При ретроспективном анализе историй болезни всех пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без ВПО было выявлено, что у 6% (абс. 3) первичный очаг реализовался после окончания специального лечения. В первом случае выявлен рак корня языка спустя 6 мес. после операции Крайля при очередном динамическом осмотре при ФЛС с биопсией. Выполнена резекция корня языка, шейная лимфодиссекция. Гистологически — плоскоклеточный рак, G3. Пациенту был проведен курс ХЛТ с карбоплатином до СОД 60 Гр. В данный момент находится в ремиссии 18 мес.

Во втором случае спустя 4 года после комплексного лечения (шейная лимфодиссекция, 6 курсов РР, паллиативный курс ДЛТ на область носо-рото-гортаноглотки до СОД 60 Гр) по данным КТ шеи с контрастным усилением выявлена опухоль грушевидного синуса с инвазией в корень языка. Пациенту выполнена расширенная ларингэктомия с резекцией корня языка, тиреоидэктомия, лимфодиссекция. Гистологически подтвержден плоскоклеточный рак, G2. Пациент погиб от соматической патологии через 24 мес. после окончания курса специального лечения.

В третьем случае — спустя 2 года после операции Крайля при динамическом осмотре по причине дисфагии выполнена контрольная ФГС с верификацией опухоли в пищеводе до 12 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на совершенствование методов диагностики и визуализации, метастазирование в лимфоузлы шеи без ВПО по-прежнему остается актуальной проблемой современной онкологии. Подход к лечению данной патологии вызывает многочисленные споры, так как большинство имеющихся алгоритмов носят рекомендательный характер, основаны на нерандомизированных исследованиях, зачастую на небольшой выборке пациентов.

Полученные данные показали, что лучевая терапия как часть мультидисциплинарного подхода к лечению является эффективным методом лечения метастазов в лимфоузлы шеи без ВПО, приводит к относительно высоким показателям локорегионарного контроля. Средняя продолжительность жизни пациентов при двусторонней ЛТ до СОД 50–60 Гр составила 43 мес., при односторонней — 32,5 мес.

Пик заболеваемости в возрасте 61 года, преимущественно у пациентов мужского пола, с преобладанием плоскоклеточного рака как наиболее распространенного гистологического типа, что подчеркивает мировые демографические особенности данной патологии.

Большинство метастазов в лимфатические узлы локализовались во II–III уровнях (81%), что свидетельствует о возможном наличии скрытой первичной опухоли области головы и шеи, в частности ротоглотки. Импиллатеральная диагностическая небная тонзиллэктомия (внешне неизменной миндалины) в нашем исследовании была выполнена в 15% (абс. 9) случаев, что позволило выявить первичную карциному небной миндалины у 1 пациента. Согласно литературным данным, тонзиллэктомия позволяет выявить первичный очаг до 63,8%.

Не менее важным остается вопрос необходимости одно- или двусторонней лучевой терапии.

В нашем исследовании пациенты получили лучевую терапию в формате 3D-конформного облучения в самостоятельном варианте в 76%, при этом медиана выживаемости составила 24 мес. Острый лучевой дерматит 3-й степени наблюдался у 5% пациентов, а у 8% пациентов был острый мукозит $\geq$ 3-й степени, что подчеркивает приемлемую переносимость длительной лучевой терапии.

Вопрос о том, можно ли вообще отказаться от лучевой терапии после первичной операции, является еще одним предметом споров. В частности, для стадий pN1 или pN2a без экстракапсулярного распространения отказ от проведения лучевой терапии может быть оправдан при гарантированном тщательном наблюдении на основе визуализации. В случае прогрессирования лучевую терапию можно использовать в качестве терапии «спасения» [11].

Применение и польза химиолучевой терапии также являются предметом дискуссий. Показания к проведению противоопухолевой лекарственной терапии экстраполируются на данные по лечению распространенных гистотипов злокачественных опухолей области головы и шеи с использованием препаратов платины [11, 12]. В исследовании, проведенном А. Chen и коллегами, было обнаружено, что сопутствующая химиотерапия приводит к повышению уровня токсичности, но не к улучшению общей выживаемости и локорегионарного контроля [13]. В нашем исследовании химиолучевая терапия назначалась в 25% случаев, в основном при экстракапсулярном распространении, медиана выживаемости данных пациентов составила 60 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, широкопольное облучение с одновременной химиотерапией приводит к более низкой

вероятности проявления первичного очага, но при этом повышает риск развития побочных эффектов. Определение локализации первичной опухоли является предпочтительным, так как позволяет проводить целенаправленное лечение, что приводит к более благоприятному клиническому исходу [14, 15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Frost P. Unknown primary tumors: an example of accelerated (type 2) tumor progression. *Basic Life Sci.* 1991;57:233–7; discussion 237–40. DOI: 10.1007/978-1-4684-5994-4_20
- 2 Varadhachary G. New strategies for carcinoma of unknown primary: the role of tissue-of-origin molecular profiling. *Clin Cancer Res.* 2013;19:4027–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3030
- 3 Куликов Е.П., Захаркина Т.В., Сашина Е.Л., Мануковская О.В., Редькин А.Н., Чевардов Н.И. и др. Поиск первичного очага при метастатическом поражении лимфоузлов шеи. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2016;24(4):119–25. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164119-125
- 4 Al Kadah B., Papaspyrou G., Linxweiler M., Schick B., Rube C., Büchler B.S., et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:2557–66. DOI: 10.1007/s00405-017-4525-8
- 5 Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Хамидуллин Р.Г., Чернышева В.А. Определение локализации первичной опухоли у пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. *Онкохирургия.* 2013;5(2):57–9.
- 6 Саприн О.А. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага. *Опухоли головы и шеи.* 2012;4:53–8. DOI:10.17650/2222-1468-2012-0-4-53-58
- 7 Farooq S., Khandavilli S., Dretzke J., Moore D., Nankivell P.C., Sharma N., et al. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;91:97–106. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.018
- 8 Mistry R., Walker A., Kim D., Ofo E. Transoral robotic surgery for the benefit of patients with head and neck cancer of unknown primary: our experience at St George's University Hospital, London. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(6):442–50. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0071
- 9 Al-Lami A., Gao C., Saddiq M., Al Zuhir N., Simo R., Arora A., et al. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol.* 2022;126:105–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.02.018
- 10 Kubik M.W., Channir H.I., Rubek N., Kim S., Ferris R.L., von Buchwald C., et al. TORS Base-of-Tongue mucosectomy in human papilloma virus-negative carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope.* 2021;131(1):78–81. DOI: 10.1002/lary.28617
- 11 Liu X., Li D., Li N., Zhu X. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78736–46. DOI: 10.18632/oncotarget.12852
- 12 Maghami E., Ismaila N., Alvarez A., Chernock R., Duvvuri U., Geiger J., et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2570–96. DOI: 10.1200/JCO.20.00275
- 13 Chen A.M., Farwell D.G., Lau D.H., Li B.Q., Luu Q., Donald P.J. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):346–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.031
- 14 Ofo E., Spears H., Kim D., Duvvuri U. Transoral robotic surgery and unknown primary surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80:148–55. DOI: 10.1159/000490596
- 15 Civantos F.J., Vermorken J.B., Shah J.P., Rinaldo A., Suárez C., Kowalski L.P., et al. Metastatic squamous cell carcinoma to the cervical lymph nodes from an unknown primary cancer: management in the HPV era. *Front Oncol.* 2020;10:593164. DOI: 10.3389/fonc.2020.593164

REFERENCES

- 1 Frost P. Unknown primary tumors: an example of accelerated (type 2) tumor progression. *Basic Life Sci.* 1991;57:233–7; discussion 237–40. DOI: 10.1007/978-1-4684-5994-4_20
- 2 Varadhachary G. New strategies for carcinoma of unknown primary: the role of tissue-of-origin molecular profiling. *Clin Cancer Res.* 2013;19:4027–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3030
- 3 Kulikov E.P., Zaharkina T.V., Sashina E.L., Manukovskaya O.V., Redkin A.N., Chevardov N.I., et al. Search for primary tumor in metastatic lymph nodes of the neck. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016;24(4):119–25 (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164119-125
- 4 Al Kadah B., Papaspyrou G., Linxweiler M., Schick B., Rube C., Büchler B.S., et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:2557–66. DOI: 10.1007/s00405-017-4525-8
- 5 Rudyk A.N., Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Khamidullin R.G., Chernysheva V.A. Identification of primary tumor in patients with neck lymph node metastases of unknown origin. *Oncosurgery.* 2013;5(2):57–9 (In Russ.).
- 6 Saprina O.A. Squamous cell carcinoma metastases to the cervical lymph nodes without a primary focus being detected. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2012;4:53–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2012-0-4-53-58
- 7 Farooq S., Khandavilli S., Dretzke J., Moore D., Nankivell P.C., Sharma N., et al. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;91:97–106. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.018
- 8 Mistry R., Walker A., Kim D., Ofo E. Transoral robotic surgery for the benefit of patients with head and neck cancer of unknown primary: our experience at St George's University Hospital, London. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(6):442–50. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0071
- 9 Al-Lami A., Gao C., Saddiq M., Al Zuhir N., Simo R., Arora A., et al. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol.* 2022;126:105–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.02.018
- 10 Kubik M.W., Channir H.I., Rubek N., Kim S., Ferris R.L., von Buchwald C., et al. TORS Base-of-Tongue mucosectomy in human papilloma virus-negative carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope.* 2021;131(1):78–81. DOI: 10.1002/lary.28617
- 11 Maghami E., Ismaila N., Alvarez A., Chernock R., Duvvuri U., Geiger J., et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2570–96. DOI: 10.1200/JCO.20.00275
- 12 Liu X., Li D., Li N., Zhu X. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78736–46. DOI: 10.18632/oncotarget.12852
- 13 Chen A.M., Farwell D.G., Lau D.H., Li B.Q., Luu Q., Donald P.J. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):346–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.031
- 14 Ofo E., Spears H., Kim D., Duvvuri U. Transoral robotic surgery and unknown primary surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80:148–55. DOI: 10.1159/000490596
- 15 Civantos F.J., Vermorken J.B., Shah J.P., Rinaldo A., Suárez C., Kowalski L.P., et al. Metastatic squamous cell carcinoma to the cervical lymph nodes from an unknown primary cancer: management in the HPV era. *Front Oncol.* 2020;10:593164. DOI: 10.3389/fonc.2020.593164

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-223-228>

Тотальный стриппинг большой подкожной вены у пациентов с варикозной болезнью, перенесших тромбофлебит

Т.М. Мурасов^{1,2,*}, М.В. Тимербулатов¹, С.С. Казбулатов², А.М. Мурасов¹, Д.Р. Ибрагимов¹¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа² Государственная клиническая больница № 21, Россия, Республика Башкортостан, Уфа*** Контакты:** Мурасов Тимур Мансафович, e-mail: timur.murasov@yandex.ru

Аннотация

Введение. С частотой более 50 % пациенты, имеющие варикозную болезнь нижних конечностей, могут перенести тромбофлебит подкожных вен. С другой стороны, тромбофлебит подкожных вен возникает на фоне наличия варикозной болезни у 80 % пациентов. **Цель:** улучшение эффективности результатов флебэктомии у пациентов с варикозной болезнью, осложненной перенесенным тромбофлебитом подкожных вен. Для этого в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 была разработана и внедрена в клиническую практику модифицированная методика тотального стриппинга большой подкожной вены. Целью модифицированной техники оперативного вмешательства является снижение выраженности послеоперационных гематом, повышение косметического результата и снижение частоты повреждения кожного нерва, расположенного рядом с большой подкожной веной. Методика операции была запатентована, выдан патент на изобретение № RU 2812293 C1. **Материалы и методы.** На базе кардиохирургического отделения ГБУЗ РБ ГКБ № 21 с 2022 по 2023 год у 26 пациентов, имеющих варикозную болезнь нижних конечностей и перенесших тромбофлебит большой подкожной вены, был выполнен тотальный стриппинг большой подкожной вены. Обследуемые больные были разделены на контрольную группу (18 пациентов) и группу сравнения (8 пациентов). У всех пациентов выполнялась оценка качества жизни пациентов до и после оперативного вмешательства с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). **Результаты и обсуждение.** Всем пациентам был выполнен тотальный стриппинг большой подкожной вены. До оперативного вмешательства статистически значимой разницы в оценке качества жизни между группами не было. В группе модифицированной методики флебэктомии получены положительные клинические и эстетические результаты после операции. Выполнение тотального стриппинга большой подкожной вены по модифицированной методике статистически значимо повышало качество жизни в послеоперационном периоде. Контрольные точки осмотров были на 1, 7, 30, 90-е сутки после хирургического вмешательства. **Заключение.** Данные, полученные в ходе сравнительного анализа результатов лечения, показали эффективность модифицированной методики тотального стриппинга у пациентов с варикозной болезнью, перенесших тромбофлебит, что проявляется в виде более высокого уровня качества жизни, лучшего клинического и эстетического результата хирургического лечения.

Ключевые слова: флебэктомия, стриппинг, варикозная болезнь, тромбофлебит, большая подкожная вена, эндовазальная лазерная коагуляция

Информация о конфликте интересов. Тимербулатов Махмуд Вилевич является членом редакционной коллегии 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: Мурасов Т.М., Тимербулатов М.В., Казбулатов С.С., Мурасов А.М., Ибрагимов Д.Р. Тотальный стриппинг большой подкожной вены у пациентов с варикозной болезнью, перенесших тромбофлебит. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):223–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-223-228>

Поступила в редакцию: 31.03.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 27.06.2024

Принята к публикации: 16.08.2024

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

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

Казбулатов Сагит Сагадиевич — к.м.н., отделение кардиохирургии, orcid.org/0009-0001-8628-8337

Мурасов Артур Мансафович — ординатор, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0000-0002-1040-8603

Ибрагимов Денис Радикович — к.м.н., кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0003-4487-8061

Total Stripping of the Great Saphenous Vein in Varicose Vein Patients with Thrombophlebitis

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

Mahmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Sagit S. Kazbulatov — Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit, orcid.org/0009-0001-8628-8337

Artur M. Murasov — Resident, Department of Urology and Oncology, orcid.org/0000-0002-1040-8603

Denis R. Ibragimov — Cand. Sci. (Med.), Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0003-4487-8061

Timur M. Murasov^{1,2,*}, Mahmud V. Timerbulatov¹, Sagit S. Kazbulatov², Artur M. Murasov¹, Denis R. Ibragimov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

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

Abstract

Introduction. Patients with varicose disease of the lower extremities may suffer from subcutaneous vein thrombophlebitis with an incidence of more than 50%. However, saphenous vein thrombophlebitis occurs against the background of varicose veins in 80% of patients. **Aim.** To improve the efficacy of phlebectomy in patients with varicose veins complicated by saphenous vein thrombophlebitis. A modified method of total stripping of the great saphenous vein was developed and introduced into clinical practice in City Clinical Hospital No. 21 (Ufa, Russia). The modified surgical technique is aimed at reducing the severity of postoperative hematomas, increasing the cosmetic effect and reducing the incidence of damage to the cutaneous nerve located near the large saphenous vein. The surgery technique was patented (Patent No. RU2812293C1). **Materials and methods.** From 2022 to 2023, total stripping of the great saphenous vein was performed in 26 patients with varicose veins of the lower extremities and thrombophlebitis of the great saphenous vein in Cardiac Surgery Department of City Clinical Hospital No. 21. The examined patients were divided into a control group (18 patients) and a comparison group (8 patients). The quality of life of all patients was assessed before and after surgical intervention using the Visual Analog Scale (VAS). **Results and discussion.** All patients underwent total stripping of the great saphenous vein. Prior to surgery, no statistically significant difference was reported in the assessment of quality of life between the groups. The group of the modified stripping technique demonstrated positive clinical and aesthetic results after surgery. Performing total stripping of the great saphenous vein using the modified technique statistically significantly improved the quality of life in the postoperative period. Control points of examinations were on days 1, 7, 30, 90 after surgery. **Conclusion.** The comparative analysis of the treatment results proved the efficacy of the modified technique of total stripping in varicose vein patients with thrombophlebitis, including a higher level of quality of life, better clinical and aesthetic result of surgical treatment.

Keywords: phlebectomy, stripping, varicose veins, thrombophlebitis, great saphenous vein, endovenous laser coagulation

Conflict of interest. Mahmud V. Timerbulatov is a member of the editorial board of the *Creative Surgery and Oncology* journal 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: Murasov T.M., Timerbulatov M.V., Kazbulatov S.S., Murasov A.M., Ibragimov D.R. Total stripping of the great saphenous vein in varicose vein patients with thrombophlebitis. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):223–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-223-228>

Received: 31.03.2024

Revised: 27.06.2024

Accepted: 16.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Тромбофлебит подкожных вен (ТФПВ) нижних конечностей является одним из наиболее частых осложнений варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК). Частота развития ТФПВ при варикозной болезни составляет от 4 до 59 % согласно данным разных источников [1]. Согласно клиническим рекомендациям ТФПВ определяется как патологическое состояние с формированием тромботических масс в поверхностных венах, сопровождающееся явлениями воспалительной реакции стенки вены, подкожной клетчатки и кожи над областью пораженной вены [1]. ТФПВ является нередкой причиной обращения пациентов к сосудистым хирургам, терапевтам, хирургам или вызова скорой медицинской помощи, частая обращаемость с данным заболеванием приводит к необходимости постоянного обновления знаний по оптимальному лечению заболевания [2]. В течение последних десятилетий ТФПВ из относительно безопасной патологии стал рассматриваться в качестве важной составной части венозной тромбоэмболии. ТФПВ по данным нескольких исследований в течение нескольких месяцев и даже лет после первой манифестации приводит к повышению вероятности развития эпизодов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [3]. Таким образом, основной целью при лечении ТФПВ является предотвращение прогрессирования роста тромботических масс в просвете вены и профилактика развития ТГВ и ТЭЛА. К дополнительным целям относят предотвращение рецидива тромбофлебита и купирование явлений воспалительной реакции со стороны венозной стенки, паравазальных тканей и кожи над областью пораженной вены. В последние годы произошла смена парадигмы медицинской помощи при ТФПВ с рутинного выполнения хирургических методик в острый период к менее агрессивной консервативной антикоагулянтной терапии, при неэффективности которой возможны хирургические методы профилактики.

У большинства пациентов с ТФПВ тромботический процесс локализуется в большой подкожной вене [4]. При выборе тактики лечения пациентов с ТФПВ основываются на оценке риска перехода тромботических масс на систему глубоких вен и давности развития процесса. Активно применяемая ранее методика кроссэктомии магистральной подкожной вены при ТФПВ в настоящее время уступила место адекватному курсу антикоагулянтной терапии, а оперативное лечение стало показано на стадии стихшего или перенесенного тромбофлебита [1]. Из применяемых методик в настоящее время предпочтение отдается эндоваскулярной лазерной коагуляции (ЭВЛК), которая не всегда выполнима по техническим причинам, а также не во всех клинических больницах имеются аппараты для лазерной коагуляции. По этим причинам не теряет своей актуальности комбинированная флебэктомия, которая имеет как свои недостатки, так и преимущества [5].

Цель: улучшение эффективности результатов флебэктомии у пациентов с варикозной болезнью, осложненной перенесенным тромбофлебитом подкожных вен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью повышения эффективности хирургического лечения пациентов с варикозной болезнью, осложненной перенесенным ТФПВ, на базе ГБУЗ РБ ГKB № 21 была разработана и внедрена в клиническую практику новая модифицированная методика тотального стриппинга большой подкожной вены (патент № RU 2812293 C1) [6].

На базе ГБУЗ РБ ГKB № 21 в период с 1 февраля 2022 по декабрь 2023 года было пролечено 153 пациента с варикозной болезнью. Из общей когорты было выделено 26 пациентов, имеющих варикозную болезнь нижних конечностей, осложненную перенесенным тромбофлебитом, включенных в анализ по критериям включения и исключения.

Критериями включения являлись: наличие варикозной болезни нижних конечностей C2–C3 по классификации CEAP; наличие перенесенного тромбофлебита большой подкожной вены, подтвержденного выполнением ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС); срок от предполагаемого эпизода ТФПВ более 21 суток и менее 3 месяцев.

Критерии исключения: ранее перенесенное хирургическое вмешательство на подкожных венах пораженной конечности; наличие тромбофилии; ранее перенесенные эпизоды венозного тромбоэмболизма; прием гормональных препаратов.

Всем пациентам после стандартного предоперационного обследования с обязательным выполнением УЗДС вен нижних конечностей сроком не более 1 месяца был выполнен тотальный стриппинг большой подкожной вены. Все пациенты были разделены на контрольную группу ($n = 18$) и группу сравнения ($n = 8$). Контрольной группе был выполнен тотальный стриппинг по классической методике, группе сравнения был выполнен тотальный стриппинг по модифицированной методике. По наличию сопутствующих заболеваний обе группы были сопоставимы.

Модифицированная методика тотального стриппинга большой подкожной вены (БПВ) отличалась от классической методики тем, что после проведения и фиксации гибкого венэкстрактора в просвете БПВ под пальцевым контролем выполняли паравазальное введение подготовленного раствора в объеме до 250 мл. Состав раствора: 0,9 % 250 мл натрия хлорида и 0,25 мл 0,1 % эпинефрина. Раствор вводился паравазально вдоль фасциального футляра по ходу большой подкожной вены от медиальной лодыжки до уровня верхней трети голени. Далее выполнялась тракция большой подкожной вены, фиксированной к зонду в антеградном направлении — от лодыжки в сторону паха. При появлении отходящих натянутых притоков БПВ тракция зонда останавливалась, выделялся и разобщался отходящий приток подкожной вены. Дистальную часть притока БПВ отсекали и лигировали, проксимальную часть перевязывали, кожный доступ сразу ушивали косметическим швом и выполняли локальную компрессию по ходу удаленной вены с эластичным бинтованием в антеградном направлении до уровня дистальной головки зонда. Далее продолжали стриппинг. После

Параметры	Контрольная группа, n = 18	Группа сравнения, n = 8
Женщины, количество	11 (61,11 %)	5 (62,5 %)
Мужчины, количество	7 (38,89 %)	3 (37,5 %)
Средний возраст, лет	56,61 ± 13,54	54,25 ± 12,53
ИМТ со стандартным отклонением, кг/м ²	26,33 ± 2,89	28,25 ± 3,65
Распределение по классам СЕАР	C2–8 (44,44 %) C3–10 (55,56 %)	C2–4 (50 %) C3–4 (50 %)

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов
Table 1. Characteristics of the studied patients

Показатели	Контрольная группа, n = 18	Группа сравнения, n = 8	P, уровень значимости
До операции	41,056 ± 7,360	41,375 ± 4,033	0,889
1-е сутки после операции	45,778 ± 8,681	43,625 ± 4,719	0,423
7-е сутки после операции	35,278 ± 6,649	32,500 ± 4,629	0,235
30-е сутки после операции	20,833 ± 6,080	13,625 ± 3,926	0,002
90-е сутки после операции	4,833 ± 1,887	2,875 ± 1,808	0,025

Таблица 2. Оценка качества жизни по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)
Table 2. Assessment of quality of life according to Visual Analog Scale (VAS)

окончания стриппинга паховый доступ ушивали косметическим швом, накладывали асептическую повязку и заканчивали операцию эластичным бинтованием конечности до уровня паха.

Клиническая оценка результата лечения основывалась на наличии и выраженности послеоперационных гематом, неврологических осложнений, наличии или отсутствии отеков. Оценка происходила во время контрольных осмотров, выполняемых на 1, 7, 30, 90-е сутки с момента хирургического вмешательства. На контрольном осмотре на 30-е сутки всем пациентам выполнялось УЗДС вен нижних конечностей на аппарате Esaote MyLab40 с применением линейного датчика. У всех пациентов выполнялась оценка качества жизни пациентов до и после оперативного вмешательства с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Визуально-аналоговая шкала была представлена в виде горизонтального отрезка длиной 100 мм, крайними точками которой являлось 0 — «отсутствие боли» и 100 — «нестерпимая боль». Болевые ощущения по данной шкале выражались в процентах.

Все пациенты были осведомлены об особенностях операции, тактике лечения и послеоперационного ведения, подписали добровольное информированное согласие. Все данные пациентов были зарегистрированы в обезличенной форме.

Для анализа полученных данных исследования использовали программный пакет Statistica компании StatSoft. Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений (%), а также в виде средних значений. Для сравнения средних значений применяли *t* критерий Стьюдента. Для характеристики показателей вариационных рядов были использованы показатели: среднее значение (*M*), среднее квадратическое отклонение (*σ*). Статистически значимыми различия считали при *p* менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По соотношению половой и возрастной характеристик в обеих группах имелись сопоставимые показатели (табл. 1). По клинической классификации СЕАР в первой группе имелось преобладание третьего класса (55,56 %), в то время как во второй группе распределение было равномерным (50 %).

В предоперационном периоде у пациентов обеих групп были сопоставимые результаты оценки своего состояния по визуально-аналоговой шкале: в контрольной группе средний показатель качества жизни составил 41,055 балла, в группе сравнения — 41,375 балла.

Всем пациентам после предоперационного обследования был выполнен тотальный стриппинг большой подкожной вены в соответствии с планом исследования.

В контрольной группе у 1 (5,56 %) пациента была зарегистрирована гематома, потребовавшая дренирования, у 7 (38,89 %) пациентов была отмечена значимая геморрагическая инфильтрация в области удаленных подкожных вен, у 9 (50 %) пациентов были отмечены экхимозы.

В группе сравнения гематом зарегистрировано не было, у 1 (12,5 %) пациента была геморрагическая инфильтрация в области удаленной подкожной вены на голени, у 4 (50 %) пациентов были зарегистрированы экхимозы.

Неврологические осложнения в группе сравнения отсутствовали, в группе контроля у 2 (11,11 %) пациенток на оперированной конечности отмечались явления гипестезии на голени, у 1 (5,56 %) пациента была парестезия на уровне нижней трети голени.

По показателям оценки качества жизни пациентами по визуально-аналоговой шкале отмечается превосходство модифицированной методики тотального стриппинга большой подкожной вены над классической методикой (табл. 2).

Оценка качества жизни по визуально-аналоговой шкале представлена в виде средних значений с учетом стандартного отклонения. Имеются статистически незначимая разница в оценке качества жизни до выполнения оперативного вмешательства. После тотального стриппинга большой подкожной вены по модифицированной методике отмечается статистически значимое повышение качества жизни в сравнении с контрольной группой. Гнойных осложнений, эпизодов венозных тромбоэмболических осложнений за период наблюдения не было зафиксировано ни в одной группе пациентов.

Средний срок госпитализации пациентов в контрольной группе составил 5,28 ± 1,18 дня. Средний срок госпитализации пациентов в группе сравнения составил 3,75 ± 0,71 дня. Таким образом, отмечается статистическая разница в сроках пребывания между группами пациентов (*p* = 0,0005).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных постулатов в современном лечении варикозной болезни является ликвидация узловатой трансформации подкожных вен. Основным методом ее устранения остается оперативное лечение, которое является лучшим выбором с целью регресса симптомов

хронических заболеваний вен, повышения качества жизни и достижения косметического эффекта в сравнении с консервативными методами лечения [7]. Задачами хирургического лечения при ВБНК являются устранение патологического рефлюкса в подкожных венах, а также устранение варикозно измененных подкожных вен. В течение длительного времени методом выбора при оперативном лечении варикозной болезни являлась методика открытой операции: флебэктомии или стриппинга по Бэбкоку [7]. Стремление к снижению операционной травмы, количества косметических дефектов и желание снизить частоту послеоперационных осложнений привело к совершенствованию методов хирургического лечения и появлению новых — эндовазальных термических методов лечения [8, 9]. В настоящее время термические методы лечения варикозной болезни стали методом выбора. Однако с учетом реалий времени остается вопрос технического обеспечения и/или финансовой способности больницы обеспечить оснащение для использования таких методов.

По данным ряда исследований, хирургическое лечение больных с варикозной болезнью нижних конечностей, перенесших тромбофлебит подкожных вен, приводит к улучшению качества жизни пациентов независимо от выбранной методики оперативного лечения. Согласно данным клинических рекомендаций открытые методики лечения варикозной болезни не уступают эндовенозным вмешательствам как в ближайшем, так и среднесрочном и отдаленном послеоперационном периоде. Имеющаяся тенденция к популяризации эндовазальных методов лечения, с учетом экономических факторов и доступности на территории Российской Федерации, пока что не может занять место единственно доступной методики. По данным отчетов за 2017 год эндовазальные лазерные коагуляции были выполнены 4914 раз, тогда как комбинированная флебэктомия — 42663 [10, 11]. Тем не менее стремление к минимизации осложнений оперативного лечения диктует необходимость совершенствования имеющихся методик с учетом новых возможностей. По данным ряда исследований, у пациентов с рефлюксом по большой подкожной вене может выявляться тотальный рефлюкс у 10–20 % пациентов [7, 12]. Однако у данной когорты пациентов тотальный стриппинг по классической методике может приводить к повреждению берцовых нервов. Казалось бы, время отставить методы стриппинга и прибегнуть к термическим методикам, тем не менее, по данным литературы, при термических методиках также возможна травма рядом расположенного нерва [11].

Данные условия привели в нашем случае к разработке более эффективной методики тотального стриппинга большой подкожной вены, которая бы позволила снизить частоту неврологических осложнений. Результаты, полученные при анализе данного исследования, показывают преимущество модифицированной методики тотального стриппинга большой подкожной вены в виде более высокой оценки качества жизни в послеоперационном периоде, лучшего косметического результата, снижению частоты неврологических

осложнений, а также в виде сокращения сроков нахождения в больнице.

Данная методика является достаточно простой и не требует высокотехнологичного оборудования для выполнения, а также может сочетаться с другими методами коррекции варикозно расширенных подкожных вен. Отсутствие значимых финансовых затрат для выполнения модифицированной методики стриппинга в сравнении с классической методикой является одним из положительных моментов изобретения. По данным XVIII Всемирного конгресса флебологов 2018 года в индустриально развитых странах Европы затраты на лечение пациентов с патологией венозных сосудов могут достигать от 0,5 до 1,5 % бюджета страны. В некоторых работах доказывается большая эффективность стриппинга подкожной вены в сравнении с эндовазальной лазерной коагуляцией при диаметре вены более 10 мм [13]. Вместе с тем в долгосрочной перспективе количество рецидивов в области оперированных подкожных вен после стриппинга значимо меньше в сравнении с эндовазальными методиками лечения [14]. Основным недостатком стриппинга подкожных вен является наличие экхимозов, которые отмечаются с гораздо большей вероятностью по сравнению с другими эндовазальными методиками лечения [15]. Несмотря на свои недостатки, открытые методики коррекции венозной недостаточности остаются актуальными и сейчас, а также продолжают активно исследоваться [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование продемонстрировало эффективность модифицированной методики тотального стриппинга большой подкожной вены в сравнении со стандартной методикой. Модифицированная методика операции показала статистически значимое превосходство по показателю качества жизни пациентов в сравнении с контрольной группой при применении визуально-аналоговой шкалы. При этом отсутствовали неврологические осложнения в группе модифицированной методики, а также зафиксировано достоверное сокращение сроков госпитализации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бицадзе В.О., Бредихин Р.А., Булатов В.Л., Головина В.И., Дженина О.В., Золотухин И.А. и др. Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов. Флебология. 2021;15(3):211–44. DOI: 10.17116/flebo202115031211
- 2 Papageorgiou C., Nikolakopoulos K., Papageorgiou A., Seretis C. Surgical and pharmaceutical treatment of superficial vein thrombosis of the lower limbs: what has changed over the last 5 years? Pol Przegl Chir. 2022 ;95(4):1–5. DOI: 10.5604/01.3001.0015.9280
- 3 Casian D., Bzovii F., Culiuc V., Gutu E. Urgent surgery versus anticoagulation for treatment of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. Vasa. 2022;51(3):174–81. DOI: 10.1024/0301-1526/a001000
- 4 Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A., et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(1):9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- 5 Крылов А.Ю., Шулуто А.М., Хмырова С.Е., Османов Э.Г., Гогохия Т.Р., Петровская А.А. Методы устранения варикозного синдрома в комплексном лечении варикозной болезни нижних конечностей. Флебология. 2020;14(4):336–44. DOI: 10.17116/flebo202014041336

- 6 Тимербулатов М.В., Мурасов Т.М., Казбулатов С.С. Способ тотального стриппинга большой подкожной вены при варикозной болезни вен нижних конечностей, осложненной перенесенным тромбофлебитом: патент Российская Федерация 2812293 C1 25.04.2023.
- 7 Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахратян П.Е., Волков А.М., Волков А.С., Гаврилов Е.К. и др. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен. Флебология. 2022;16(1):41–108. DOI: 10.17116/flebo20221601141
- 8 Михайлов И.П., Козловский Б.В., Арустамян В.А. Хирургическое лечение варикозной болезни нижних конечностей. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2023;12(3):471–80. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-3-471-480
- 9 Böhler K. Surgery of varicose vein insufficiency. Wien Med Wochenschr. 2016;166(9–10):293–6 (In German). DOI: 10.1007/s10354-016-0486-6
- 10 Покровский А.В., Ивандаев А.С. Состояние сосудистой хирургии в России. М.; 2017.
- 11 Фокин А.А., Надвиков А.И., Гасников А.В., Черноусов В.В., Хисамутдинов Д.А., Брызгалов А.О. Вакуум-ассистированная клеевая облитерация вен. Отечественная методика цианоакрилатной облитерации вен. Ангиология и сосудистая хирургия. 2022;28(1):51–6. DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-1-51-56
- 12 Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. Int Angiol. 2020;39(3):175–240. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6
- 13 Kubat E., Ünal C.S., Geldi O., Çetin E., Keskin A. What is the optimal treatment technique for great saphenous vein diameter of ≥ 10 mm? Comparison of five different approaches. Acta Chir Belg. 2021;121(2):94–101. DOI: 10.1080/00015458.2019.1684008
- 14 Rass K., Frings N., Glowacki P., Gräber S., Tilgen W., Vogt T. Same site recurrence is more frequent after endovenous laser ablation compared with high ligation and stripping of the great saphenous vein: 5 year results of a randomized clinical trial (RELACS Study). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50(5):648–56. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.07.020
- 15 Ay Y., Gunes E., Turkkolü S.T., Selcuk E., Calim M., Akal R., et al. Comparative efficacy and life quality effects of surgical stripping, radiofrequency ablation, and cyanoacrylate embolization in patients undergoing treatment for great saphenous vein insufficiency. Phlebology. 2021;36(1):54–62. DOI: 10.1177/0268355520947292
- 16 Matei S.C., Dumitru C.Ş., Radu D. Measuring the quality of life in patients with chronic venous disease before and short term after surgical treatment—a comparison between different open surgical procedures. J Clin Med. 2022;11(23):7171. DOI: 10.3390/jcm11237171
- 3 Casian D., Bzovii F., Culiuc V., Gutu E. Urgent surgery versus anticoagulation for treatment of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. Vasa. 2022;51(3):174–81. DOI: 10.1024/0301-1526/a001000
- 4 Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A., et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(1):9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- 5 Krylov A.Yu., Shulutko A.M., Khmyrova S.E., Osmanov E.G., Gogokhiya T.R., Petrovskaya A.A. Varicose syndrome correction in complex treatment of lower limb varicose veins. Journal of Venous Disorders. 2020;14(4):336–44 (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202014041336
- 6 Timerbulatov M.V., Murasov T.V., Kazbulatov S.S. Method of total stripping of great saphenous vein for varicose veins of lower extremities complicated by prior thrombophlebitis: Russian Federation patent 2812293 C1. 2023 Apr 04.
- 7 Kamaev A.A., Bulatov V.L., Vakhrtayan P.E., Volkov A.M., Volkov A.S., Gavrilov E.K., et al. Varicose Veins. Journal of Venous Disorders. 2022;16(1):41–108 (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo20221601141
- 8 Mikhailov I.P., Kozlovsky B.V., Arustamyan V.A. Surgical Treatment of Varicose Veins of the Lower Extremities. Russian Sklifosovskiy Journal "Emergency Medical Care". 2023;12(3):471–80 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-3-471-480
- 9 Böhler K. Surgery of varicose vein insufficiency. Wien Med Wochenschr. 2016;166(9–10):293–6 (In German). DOI: 10.1007/s10354-016-0486-6
- 10 Pokrovsky A.V., Ivandayev A.S. The state of vascular surgery in Russia. Moscow; 2017 (In Russ.).
- 11 Fokin A.A., Nadnikov A.I., Gasnikov A.V., Chernousov V.V., Khisamutdinov D.A., Bryzgalov A.O. Vacuum-assisted glue obliteration of veins. Domestic technique of cyanoacrylate vein ablation. Angiology and Vascular Surgery. 2022;28(1):51–6 (In Russ.). DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-1-51-56
- 12 Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. Int Angiol. 2020;39(3):175–240. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6
- 13 Kubat E., Ünal C.S., Geldi O., Çetin E., Keskin A. What is the optimal treatment technique for great saphenous vein diameter of ≥ 10 mm? Comparison of five different approaches. Acta Chir Belg. 2021;121(2):94–101. DOI: 10.1080/00015458.2019.1684008
- 14 Rass K., Frings N., Glowacki P., Gräber S., Tilgen W., Vogt T. Same site recurrence is more frequent after endovenous laser ablation compared with high ligation and stripping of the great saphenous vein: 5 year results of a randomized clinical trial (RELACS Study). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50(5):648–56. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.07.020
- 15 Ay Y., Gunes E., Turkkolü S.T., Selcuk E., Calim M., Akal R., et al. Comparative efficacy and life quality effects of surgical stripping, radiofrequency ablation, and cyanoacrylate embolization in patients undergoing treatment for great saphenous vein insufficiency. Phlebology. 2021;36(1):54–62. DOI: 10.1177/0268355520947292
- 16 Matei S.C., Dumitru C.Ş., Radu D. Measuring the quality of life in patients with chronic venous disease before and short term after surgical treatment—a comparison between different open surgical procedures. J Clin Med. 2022;11(23):7171. DOI: 10.3390/jcm11237171

REFERENCES

- 1 Bitsadze V.O., Bredikhin R.A., Bulatov V.L., Golovina V.I., Dzhenina O.V., Zolotukhin I.A., et al. Superficial phlebitis and thrombophlebitis. Journal of Venous Disorders. 2021;15(3):211–44 (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202115031211
- 2 Papageorgopoulou C., Nikolakopoulos K., Papageorgopoulou A., Seretis C. Surgical and pharmaceutical treatment of superficial vein thrombosis of the lower limbs: what has changed over the last 5 years? Pol Przegl Chir. 2022 ;95(4):1–5. DOI: 10.5604/01.3001.0015.9280

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-229-234>



Методы борьбы с послеоперационными осложнениями у пациентов, перенесших лимфаденэктомию по поводу рака молочной железы

Э.М. Букин*, А.Б. Васин, Н.С. Голощапова, И.Н. Рошин, А.Е. Акимова

Областная клиническая онкологическая больница, Россия, Ярославль

* **Контакты:** Букин Эдуард Максимович, e-mail: eduardbukin1991@gmail.com

Букин Эдуард Максимович — отделение опухолей молочной железы и кожи, orcid.org/0000-0003-1971-5092

Васин Александр Борисович — orcid.org/0000-0003-0066-4969

Голощапова Наталья Сергеевна — дневной стационар, orcid.org/0000-0002-8467-0591

Рошин Игорь Николаевич — к.м.н., отделение торакальной онкологии, orcid.org/0009-0002-3855-153X

Акимова Анастасия Евгеньевна — отделение опухолей молочной железы и кожи, orcid.org/0000-0003-3861-0819

Аннотация

Введение. Снижение агрессивности хирургической тактики в настоящее время — перспективное направление в медицине, которое поддерживает множество последователей из-за лучшего профиля безопасности. Однако большой процент пациентов нуждается в расширении объемов вмешательства. При лечении рака молочной железы основные сложности в послеоперационном ведении связаны с операциями на лимфатической системе.

Цель: провести сравнительный анализ методик интраоперационной борьбы с лимфореями у пациентов во время проведения лимфодиссекции по поводу рака молочной железы в условиях Ярославской областной онкологической больницы. **Материалы и методы.** Проведен анализ историй болезни 660 пациентов после выполнения подмышечной подключичной подлопаточной лимфаденэктомии. В послеоперационном периоде у пациентов отмечалась длительная лимфорея. В группе из 108 пациентов при выполнении вмешательств использовалась увеличительная техника (бинокулярные линзы, микроскоп) для обнаружения и выделения лимфатических сосудов. Для лигирования лимфатических сосудов использовалась методика двойной коагуляционной пломбировки. Достаточная коагуляционная поверхность достигалась путем формирования линий шва угла, превышающего 90°. При выполнении мастэктомии методика дополнялась циркулярным бинтованием грудной клетки. **Результаты и обсуждение.** Анализ историй болезни показал, что основным значимым фактором, влияющим на лимфорею, является выполнение лимфаденэктомии. Использование щадящих методик позволяло снизить риск возникновения постмастэктомического синдрома. При сравнении исследуемой группы с контрольной отмечалось статистически значимое снижение выраженности лимфореи, без увеличения риска появления других осложнений. **Заключение.** Совокупность указанных методик показала статистически значимые преимущества в борьбе с послеоперационными осложнениями. Легкость воспроизведения позволяет с минимальными затратами внедрить их в практику. Экономические преимущества связаны не только с отсутствием дополнительных затрат на оперативное вмешательство, но и с уменьшением времени, проведенного пациентами в круглосуточном стационаре. Все это значительно увеличивает удовлетворенность пациентов проведенным лечением.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфорея, постмастэктомический синдром, постоперационные осложнения, лимфаденэктомия, коагуляция, мастэктомия

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: Букин Э.М., Васин А.Б., Голощапова Н.С., Рошин И.Н., Акимова А.Е. Методы борьбы с послеоперационными осложнениями у пациентов, перенесших лимфаденэктомию по поводу рака молочной железы. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):229–234. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-229-234>

Поступила в редакцию: 25.06.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 26.08.2024

Принята к публикации: 27.08.2024

Methods of Controlling Postoperative Complications after Lymphadenectomy in Patients with Breast Cancer

Eduard M. Bukin — Breast and Skin Tumors Unit, *orcid.org/0000-0003-1971-5092*

Alexander B. Vasin — *orcid.org/0000-0003-0066-4969*

Natalya S. Goloshchapova — Day Hospital, *orcid.org/0000-0002-8467-0591*

Igor N. Roschin — *Cand. Sci. (Med.), Thoracic Oncology Unit, orcid.org/0009-0002-3855-153X*

Anastasia E. Akimova — Breast and Skin Tumors Unit, *orcid.org/0000-0003-3861-0819*

Eduard M. Bukin*, Alexander B. Vasin, Natalya S. Goloshchapova, Igor N. Roschin, Anastasia E. Akimova

Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

* **Correspondence to:** Eduard M. Bukin, e-mail: eduardbukin1991@gmail.com

Abstract

Introduction. Reducing the aggressiveness of surgical tactics is currently considered a promising trend in medicine that is widely supported due to its better safety profile. However, a large percentage of patients need more intervention. In the treatment of breast cancer, the main difficulties in postoperative management are associated with lymphatic surgery. **Aim.** To perform a comparative analysis of techniques for intraoperative control of lymphorrhea in patients during lymph node dissection for breast cancer in Yaroslavl Regional Oncologic Hospital. **Materials and methods.** Case histories of 660 patients after axillary subclavian subscapular lymphadenectomy were analyzed. In the postoperative period, patients revealed prolonged lymphorrhea. Magnifying techniques (binocular lenses, microscope) were used during the interventions to detect and isolate lymphatic vessels in 108 patients. A double coagulation technique was used to ligate the lymphatic vessels. Sufficient coagulation surface was achieved by forming suture lines of an angle greater than 90°. When performing a mastectomy, the technique was supplemented by circular bandaging of the chest. **Results and discussion.** Analysis of case histories showed that lymphadenectomy proved to be the main significant factor influencing lymphorrhea. Sparing techniques reduced the risk of postmastectomy syndrome. Comparing the study group with the control group revealed a statistically significant reduction in the severity of lymphorrhea without an increase in the risk of other complications. **Conclusion.** The combination of these techniques demonstrated statistically significant advantages in controlling postoperative complications. The techniques are easy to perform, therefore, they can be introduced into practice with minimal costs. The economic benefits are associated with the absence of additional costs for surgery, as well as with a reduction in the duration of hospital stay for patients. All this significantly increases patient satisfaction with the treatment performed.

Keywords: breast cancer, lymphorrhea, postmastectomy syndrome, postoperative complications, lymphadenectomy, coagulation, mastectomy

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: Bukin E.M., Vasin A.B., Goloshchapova N.S., Roschin I.N., Akimova A.E. Methods of controlling postoperative complications after lymphadenectomy in patients with breast cancer. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):229–234. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-229-234>

Received: 25.06.2024

Revised: 26.08.2024

Accepted: 27.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы — одна из центральных проблем современной онкологии. Распространенность этой патологии занимает первые строчки в заболеваемости (20,9% от общей онкологической заболеваемости), и увеличивается количество пациентов молодого возраста [1]. Лечение рака молочной железы во всех случаях является комплексным вопросом. Значительный вклад в выздоровление пациентов вносит хирургический этап.

Снижение агрессивности хирургической тактики в настоящее время — перспективное направление в медицине, которое поддерживает множество последователей из-за лучшего профиля безопасности [2]. Однако большой процент пациентов нуждается в расширении объемов вмешательства [3]. При лечении рака молочной железы основные сложности в послеоперационном ведении связаны с операциями на лимфатической системе. Именно это вмешательство сопряжено с большим спектром возможных осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах [4]. Одним из наиболее распространенных явлений становится лимфорея. По данным разных авторов, ее выраженность находится в прямой зависимости от количества удаленных лимфатических узлов, а также от индивидуальных особенностей больного [5]. Наличие этого осложнения может серьезно сказаться на сроках начала следующих этапов лечения, что, безусловно, влияет на прогноз (исследования показали, что оптимальным временем начала послеоперационной лучевой терапии считается срок, не превышающий 12 недель после операции. Проведение же лекарственной терапии следует начинать, учитывая профиль безопасности, в максимально ранние сроки [6, 7]). Другая проблема, а именно инфекционные осложнения, связана с неадекватной длительностью дренирования либо скоплением лимфоцелле [8, 9]. Каскад трудноконтролируемых осложнений, возникающих на этом фоне, ухудшает прогноз течения заболевания в связи с отсрочкой или даже отменой положенной противоопухолевой терапии. Немаловажным становится частое возникновение WEB-синдрома и лимфедемы верхней конечности у таких пациентов. Применение тех или иных средств в борьбе с послеоперационной лимфореей зачастую становится сложным выбором для хирурга [10, 11]. Разработка новых технических решений и их модернизация позволяет подобрать наиболее индивидуализированные и эффективные методики.

Их принято делить на группы:

- системная терапия (ингибиторы фибринолиза, соматостатин и т.д.),
- использование герметиков и сиалентов,
- лигирующие методики, направленные на уменьшение «мертвого пространства» послеоперационной раны,
- применение высокотехнологичных устройств интраоперационно (электрогенераторы с защищенными режимами работы, ограничивающие выходную мощность; аппараты для проведения лазерного воздействия на область послеоперационной раны),

— лигирование лимфатических сосудов.

При выборе того или иного решения специалисты руководствуются накопленным опытом, доступностью и профилем безопасности. При этом данных о комплексных тактиках борьбы с осложнениями зачастую недостаточно [12].

Цель исследования: провести сравнительный анализ методик интраоперационной борьбы с лимфореей у пациентов во время проведения лимфодиссекции по поводу рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистические подсчеты выполнены в программе Statistica 10. Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 660 пациентов, проходивших лечение в условиях онкологического стационара за период с 2020 по 2021 г. Из них 250 пациентов клинически имели первую стадию болезни (39%), 277 — вторую стадию (42%). Мы исключили 133 пациента, т.к. они имели местнораспространенные формы и/или были предлечены на этапе проведения неоадъювантной химиотерапии, а также паллиативной химиотерапии. Средний возраст пациентов составил 62,5 года (среднее квадратичное отклонение 8 лет). Всем пациентам была выполнена подмышечная подключичная подлопаточная лимфаденэктомия в сочетании с мастэктомией (201 случай — группа А) либо с радикальной резекцией молочной железы (326 случаев — группа В). Для борьбы с послеоперационной лимфореей в контрольной группе использовались стандартные методики электрохирургической работы.

В группе А нами были рассмотрены возможные дополнительные способы влияния на размер «мертвого пространства» в области передней грудной стенки. У 41 пациента использовалось циркулярное эластичное бинтование. С целью активной борьбы с послеоперационной лимфореей нами сформирована группа из 108 пациентов. В исследуемой группе во время выполнения подмышечной лимфодиссекции в сочетании с мастэктомией (группа А1) либо с резекцией молочной железы (группа В1) при выполнении вмешательств в области подмышечной впадины использовалась увеличительная техника (бинокулярные линзы, хирургический микроскоп) для обнаружения и бережного выделения лимфатических сосудов области. Особое внимание уделялось сохранению венозных, артериальных и нервных структур мелкого калибра. Для лигирования лимфатических сосудов использовалась методика двойной коагуляционной пломбировки. Энергетическая мощность не превосходила 30 Вт. Важным аспектом стало соблюдение достаточной коагуляционной поверхности, что достигалось путем формирования линий шва угла, превышающего 90° (рис. 1).

Контроль наличия лимфорей проводился визуально. Послеоперационная рана дренировалась активной дренажной системой Redon. В группе А1 после окончания операции производилось эластичное бинтование грудной клетки для лучшей адгезии лоскутов.

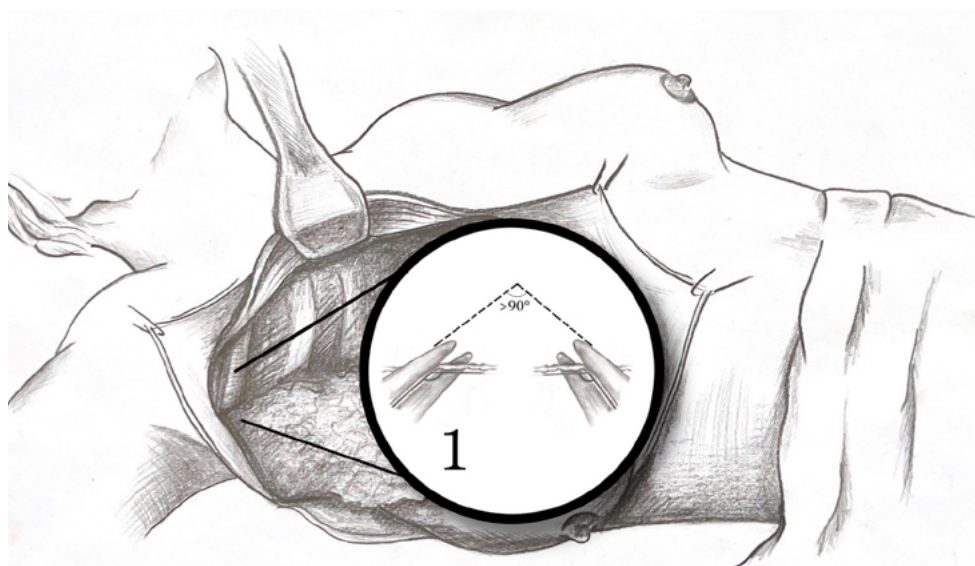


Рисунок 1. Лигирование лимфатического сосуда методикой двойной коагуляционной пломбировки
Figure 1. Lymphatic vessel ligation by double coagulation technique

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний объем послеоперационной лимфорей в случае выполнения мастэктомии по Маддену составил 610 мл (среднее квадратичное отклонение 142), в группе радикальной резекции молочной железы — 560 мл (среднее квадратичное отклонение 170), различия в сроках лимфорей не были статистически значимыми, из чего следует вывод, что основополагающим фактором в развитии лимфорей является объем лимфадентэктомии.

В группе А отмечалось клиническое уменьшение объема послеоперационной лимфорей (570 мл, среднее квадратичное отклонение 150), при сравнении с контрольной группой различия не были статистически значимыми (значимость проверена с использованием *T*-критерия, $p = 0,64$). Однако в группе эластичного бинтования отсутствовали геморрагические осложнения повлекшие повторное хирургическое вмешательство (1,5 % в контрольной группе), а также при отказе от активного дренажа необходимость проведения пункционных, в том числе повторных, эвакуаций лимфоцеле по отношению к количеству пациентов была статистически меньше: 77 % против 60 % (значимость проверена с использованием критерия Манна — Уитни, $p = 0,003$), что в совокупности увеличивает удовлетворенность пациентов проведенным лечением (для оценки использовалась анкета по анализу удовлетворенности качеством предоставления медицинских услуг в стационарных условиях) [13]. Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре группой А — 21 день (среднее отклонение 3), группой В — 15 дней (среднее отклонение 2). Возникновение постмастэктомического синдрома было отмечено в 60 % случаев (группа А), 50 % случаев (группа В).

Основной вклад в вероятность предотвращения постмастэктомического синдрома принадлежал деликатной работе с сосудисто-нервными структурами, располага-

ющимися в подмышечной впадине. Сохранение межреберно-плечевого нерва, передних ветвей межреберных нервов, латеральных грудных и торакоэпигастральных вен позволяло снизить шанс возникновения указанного синдрома. При этом особо важными являются нервосберегающие методики лимфодиссекции, что, однако, не было сопряжено с уменьшением количества удаляемых лимфатических узлов. Остаются малоизученными случаи сохранения части указанных структур. Однако при наличии технической возможности сохранения умышленное их лигирование признано неэтичным. По данным литературы, отказ от лигирования артерий и вен небольшого калибра снижает риск ранних и поздних послеоперационных осложнений, положительно сказываясь как на заживлении послеоперационной раны, так и на вероятности развития лимфедемы [14].

Объем послеоперационной лимфорей в группе А1 составил 350 мл (среднее квадратичное отклонение 70), в группе В1 — 250 мл (среднее квадратичное отклонение 40). При сопоставлении с контрольной группой указанная методика статистически значимо снижает выраженность послеоперационной лимфорей (значимость проверена с использованием *T*-критерия, $p = 0,0002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгое время хирурги совершенствовали приемы электрохирургической работы. В 2008 г А. Manouras et al. описывают методику лимфодиссекции с использованием электрогенератора с биполярной рабочей поверхностью [15]. Основным недостатком метода являлось отсутствие таргетного воздействия на лимфатические сосуды, а также недостаточный анализ энергетических режимов работы, что, по данным литературы, может оказать влияние на выраженность лимфорей в послеоперационном периоде. описы-

ваемый способ также выполняется с применением хирургического электрогенератора. Пломбировка с использованием двойной коагуляции обеспечивает надежный блок, препятствующий истечению лимфы. Использование бинокулярной оптики или операционного микроскопа, во-первых, позволяет обнаружить и произвести деликатное выделение лимфатических сосудов с последующим их лигированием, во-вторых, обеспечивает условия для сохранения трубчатых структур небольшого калибра (*a. et v. thoracicus lateralis, v. thoracoepigastrica, rr. ventrales (nn. intercostales), n. intercostobrachialis*).

При этом обязательным атрибутом проведения подобных вмешательств являлось умышленное ограничение мощности электрогенератора, что снижает риск непреднамеренного их повреждения. Целесообразно использовать режимы работы, не превышающие пиковую мощность в 30 Вт, либо применять защищенные биполярные генераторы (Force Triad Liga Sure).

В прямой зависимости от увеличения выходной мощности находился объем лимфореи и выраженность болевого синдрома, что подтверждается данными литературы [16]. Уменьшение мощности менее 30 Вт оказывается нецелесообразным в связи с отсутствием влияния как на сроки послеоперационной лимфореи, так и на выраженность проявлений постмастэктомического синдрома, но с наличием негативного влияния на увеличение времени хирургического вмешательства в связи с необходимостью смены мощности при выполнении каждого из этапов гемостаза, что объективно создает дополнительные трудности для медицинского персонала и исполнителей операции.

При анализе литературы близким к описываемому способу является патентное изобретение RU20090135302 [17]. Принципиальное же отличие заключается в отказе от формирования кожно-мышечных тоннелей в пользу формирования двойной коагуляционной пломбы в области пересекаемых лимфатических сосудов. Это положительно влияет на снижение стоимости оперативного вмешательства благодаря уменьшению расхода шовного материала, а также снижает риск случайной травмы сохраняемых анатомических структур. Немаловажным преимуществом является уменьшение среднего времени оперативного вмешательства, что, по мнению специалистов, является фактором, доказанно влияющим на выраженность послеоперационной лимфореи. Уменьшение продолжительности операции увеличивает пропускную способность операционного стола и снижает нагрузку на операционную бригаду.

Циркулярное бинтование грудной клетки в раннем послеоперационном периоде с использованием эластичного материала при удалении молочной железы сокращало объем «мертвого пространства» в зоне вмешательства, исключая при этом травму различных анатомических структур. Применение современного подхода к борьбе с послеоперационной лимфореей улучшает показатели заживления раны, сокращая сроки госпитализации, что неоспоримо влияет на удовлетворенность пациентов лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение современного подхода к борьбе с послеоперационной лимфореей в виде совокупности указанных методик показывает статистически значимые преимущества в борьбе с послеоперационными осложнениями, улучшая показатели заживления раны. Легкость воспроизведения позволяет с минимальными затратами внедрить их в практику. Экономические преимущества связаны не только с отсутствием дополнительных затрат на оперативное вмешательство, но и с уменьшением времени, проведенного пациентами в круглосуточном стационаре. Все это значительно увеличивает удовлетворенность пациентов лечением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
- Magnoni F., Galimberti V., Corso G., Intra M., Sacchini V., Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol.* 2020;47(6):341–52. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.001
- Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В. Современные подходы к лечению рака молочной железы (по материалам конференции в Сан-Галлен, 2017). Проблемы здоровья и экологии. 2018;3:11–8. DOI: 10.51523/2708-6011.2018-15-3-3
- Li H., Li W.B., Sun Z.X., Yu J., Lv P.Y., Li C.X., et al. Analysis of the risk factors of breast cancer-related lymphedema and construction and evaluation of a prediction model. *Lymphat Res Biol.* 2023;21(6):565–73. DOI: 10.1089/lrb.2022.0058
- Ogiya A., Kimura K., Ueno T., Iwase T., Ohno S. Time trend of breast cancer-related lymphedema according to body mass index. *Eur J Surg Oncol.* 2024;50(6):108350. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108350
- Chen S.Y., Tang Y., Wang S.L., Song Y.W., Fang H., Wang J.Y., et al. Timing of chemotherapy and radiotherapy following breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a retrospective analysis. *Front Oncol.* 2020;10:571390. DOI: 10.3389/fonc.2020.571390
- Рак молочной железы: Клинические рекомендации. М., 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (дата обращения: 05.06.2024).
- Roy S., Gupta S.S., Singh U., Anand R., Bhat G., Sooraj R., et al. Prospective study to evaluate efficacy of single versus double drains in breast cancer patients undergoing surgery. *Indian J Oncol.* 2024;15(2):437–45. DOI: 10.1007/s13193-024-01923-z
- Marco E., Trépanier G., Chang E., Mauti E., Jones J.M., Zhong T. Postmastectomy Functional Impairments. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(12):1445–53. DOI: 10.1007/s11912-023-01474-6
- Фатеев О.Э., Козлов Н.С., Королюк Г.М., Ратке И.А., Ронзин А.В., Степанянц Н.Г. и др. Новые подходы к профилактике и лечению ранней и поздней послеоперационной лимфореи. Исследования и практика в медицине. 2019;6(1):60–74. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-6
- Богданов А.В., Куракина И.С., Нохрин Д.Ю. Профилактика длительной и обильной лимфореи при раке молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(3):34–40. DOI: 10.17116/onkolog2020903134
- Spiekerman van Weezenburg M.A., Bakens M.J.A.M., Daemen J.H.T., Aldenhoven L., van Haaren E.R.M., Janssen A., et al. Prevention of seroma formation and its sequelae after axillary lymph node dissection: an up-to-date systematic review and guideline for surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2024;31(3):1643–52. DOI: 10.1245/s10434-023-14631-9
- Черкасов М.А., Черный А.Ж., Шубняков И.И., Иржанский А.А., Идрисов Х.К., Дзамихов Р.Х. Комплексная оценка качества оказания медицинской помощи с точки зрения пациента. Новости хирургии. 2019;27(1):49–58. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.1.49
- Filipoiu F., Dogaru I.A., Munteanu O., Anca Monica O.M., Tulin A.D., Ursut B.M. Axillary Lymphadenectomy: Safe Dissection Through a Correct Technique. *Cureus.* 2024;16(1):e52434. DOI: 10.7759/cureus.52434
- Manouras A., Markogiannakis H., Genetzakis M., Filippakis G.M., Lagoudianakis E.E., Kafiri G., et al. Modified radical mastectomy with

- axillary dissection using the electrothermal bipolar vessel sealing system. Arch Surg. 2008;143(6):575–80. DOI: 10.1001/archsurg.143.6.575
- 16 Melhem J., Amarin M., Odeh G., Al-Bustami N., Al-Lauzy H., Ayoub R. Intercostobrachial Nerve (ICBN) preservation versus sacrifice in axillary dissection: randomized controlled trial. Am J Clin Oncol. 2021;44(5):206–9. DOI: 10.1097/COC.0000000000000809
 - 17 Букин Э.М. Способ интраоперационной профилактики лимфореи при выполнении радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы с подмышечно-подлопаточной-подключичной лимфодиссекцией: патент Российская Федерация 20090135302 C1 от 02.05.2023.
- ## REFERENCES
- 1 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2021 (In Russ.).
 - 2 Magnoni F., Galimberti V., Corso G., Intra M., Sacchini V., Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. Semin Oncol. 2020;47(6):341–52. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.001
 - 3 Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Fedorkevich I.V. Modern approaches to breast cancer treatment (by the proceedings of St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2017). Health and Ecology Issues. 2018;3:11–8 (In Russ.) DOI: 10.51523/2708-6011.2018-15-3-3
 - 4 Li H., Li W.B., Sun Z.X., Yu J., Lv P.Y., Li C.X., et al. Analysis of the risk factors of breast cancer-related lymphedema and construction and evaluation of a prediction model. Lymphat Res Biol. 2023;21(6):565–73. DOI: 10.1089/lrb.2022.0058
 - 5 Ogiya A., Kimura K., Ueno T., Iwase T., Ohno S. Time trend of breast cancer-related lymphedema according to body mass index. Eur J Surg Oncol. 2024;50(6):108350. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108350
 - 6 Chen S.Y., Tang Y., Wang S.L., Song Y.W., Fang H., Wang J.Y., et al. Timing of chemotherapy and radiotherapy following breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a retrospective analysis. Front Oncol. 2020;10:571390. DOI: 10.3389/fonc.2020.571390
 - 7 Breast cancer. Clinical guidelines. Moscow, 2021 [cited 2024 June 05]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.
 - 8 Roy S., Gupta S.S., Singh U., Anand R., Bhat G., Sooraj R., et al. Prospective study to evaluate efficacy of single versus double drains in breast cancer patients undergoing surgery. Indian J Surg Oncol. 2024;15(2):437–45. DOI: 10.1007/s13193-024-01923-z
 - 9 Marco E., Trépanier G., Chang E., Mauti E., Jones J.M., Zhong T. Postmastectomy Functional Impairments. Curr Oncol Rep. 2023;25(12):1445–53. DOI: 10.1007/s11912-023-01474-6
 - 10 Fatuev O.E., Kozlov N.S., Korolyuk G.M., Ratke I.A., Ronzin A.V., Stepanyants N.S., et al. New approaches to prevention and treatment of early and late postoperative lymphorrhea. Research and Practical Medicine Journal. 2019;6(1):60–74 (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-6
 - 11 Bogdanov A.V., Kurakina I.S., Nokhrin D.Yu. Prevention of prolonged and profuse lymphorrhea in breast cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. 2020;9(3):34–40 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020903134
 - 12 Spiekerman van Weezenburg M.A., Bakens M.J.A.M., Daemen J.H.T., Aldenhoven L., van Haaren E.R.M., Janssen A., et al. Prevention of seroma formation and its sequelae after axillary lymph node dissection: an up-to-date systematic review and guideline for surgeons. Ann Surg Oncol. 2024;31(3):1643–52. DOI: 10.1245/s10434-023-14631-9
 - 13 Cherkasov M.A., Chernyi A.G., Shubnyakov I.I., Irzhanski F.A., Idrisov K.K., Dзамикхов R.K. Integrated quality assessment of medical care from patient's standpoint. Novosti Khirurgii. 2019;27(1):49–58 (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2019.1.49
 - 14 Filipoiu F., Dogaru I.A., Munteanu O., Anca Monica O.M., Tulin A.D., Ursut B.M. Axillary Lymphadenectomy: Safe Dissection Through a Correct Technique. Cureus. 2024;16(1):e52434. DOI: 10.7759/cureus.52434
 - 15 Manouras A., Markogiannakis H., Genetzakis M., Filippakis G.M., Lagoudianakis E.E., Kafiri G., et al. Modified radical mastectomy with axillary dissection using the electrothermal bipolar vessel sealing system. Arch Surg. 2008;143(6):575–80. DOI: 10.1001/archsurg.143.6.575
 - 16 Melhem J., Amarin M., Odeh G., Al-Bustami N., Al-Lauzy H., Ayoub R. Intercostobrachial Nerve (ICBN) preservation versus sacrifice in axillary dissection: randomized controlled trial. Am J Clin Oncol. 2021;44(5):206–9. DOI: 10.1097/COC.0000000000000809
 - 17 Букин Э.М. Method for intraoperative prevention of lymphorrhea when performing radical mastectomy or radical resection of mammary gland with axillary-subclavian-subclavian lymph node dissection: Russian Federation patent 20090135302 C1 2023 May 02.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-235-242>



Деэскалация лучевой терапии в плане лечения больных раком молочной железы I–IIВ стадий после подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией

Е.А. Рассказова^{1,*}, А.Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Россия, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, Москва

³ Российский университет дружбы народов, Россия, Москва

* **Контакты:** Рассказова Елена Александровна, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Рассказова Елена Александровна — к.м.н., научный сотрудник, отделение онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, orcid.org/0000-0003-0307-8252

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович — д.м.н., профессор, отделение онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, orcid.org/0000-0001-7141-2502

Аннотация

Введение. Показания к лучевой терапии после мастэктомий с/без реконструкции при T1–2N0–1 M0 четко не определены, в стандартах лечения есть ссылки на возможное назначение лучевой терапии при факторах, повышающих рецидив рака молочной железы. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование 984 пациенток раком молочной железы, которые пролечены в МНИОИ им. П. А. Герцена с 2014 по 2022 г. Пациенты разделены на 2 группы: с лучевой терапией и без лучевой терапии. **Результаты и обсуждение.** Представлен анализ возраста пациенток, гистологической структуры опухоли, иммуногистохимических характеристик, степени злокачественности опухоли, мультицентричности, наличия лимфо-васкулярной инвазии, опухолевых клеток, состояния краев R1 и R0, стадии на риск развития рецидива. Общая выживаемость в группе с рецидивом составила 95,1 %, в группе без рецидива 98,4 %. В группе с ЛТ (I группа) общая выживаемость составила 98,4 %, метастазы диагностированы в 4,9 % случаев. В группе без ЛТ (II группа) общая выживаемость составила 98,2 %, метастазы выявлены в 5,9 % случаев. **Заключение.** При однофакторном анализе в исследуемых группах проведение лучевой терапии снижает риск развития рецидива на 3,5 %. При положительном крае R1 рекомендуют проведение ЛТ, что подтвердилось в нашем исследовании, разница составила 14,5 %, и, безусловно, при наличии R1 необходима ЛТ в послеоперационном периоде. При анализе стадии РМЖ и риске рецидива статистическая разница выявлена только при IА стадии cT1N1 M0, ЛТ снижала риск рецидива РМЖ. Статистическая разница в I и II группах была выявлена при степени злокачественности G2, уровне Ki-67 менее 50 %, наличии опухолевой эмболии и возрасте пациенток до 40 лет. Лучевая терапия после подкожной/кожесохранных мастэктомий снижает риск рецидива на 3,2 %, но общая выживаемость в группе с и без лучевой терапии составила 98,4 и 98,2 %, разница статистически не достоверна. В нашем исследовании критерии для назначения лучевой терапии в послеоперационном периоде следующие: молодой возраст пациенток, край резекции R1, люминальный/нелюминальный HER2 позитивный тип, cN1, наличие опухолевой эмболии.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, постмастэктомическая лучевая терапия, рецидив, подкожная мастэктомия, кожесохранный мастэктомия, деэскалация лучевой терапии

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: Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д. Деэскалация лучевой терапии в плане лечения больных раком молочной железы I–IIВ стадий после подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):235–242. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-235-242>

Поступила в редакцию: 23.05.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 26.08.2024

Принята к публикации: 27.08.2024

De-escalation of Radiation Therapy in the Treatment Plan of Patients with Stage I-IV Breast Cancer after Subcutaneous/Skin-Sparing Mastectomies with Immediate Reconstruction

Elena A. Rasskazova — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery Unit, orcid.org/0000-0003-0307-8252

Aziz D. Zikiryakhodzhayev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery Unit, orcid.org/0000-0001-7141-2502

Elena A. Rasskazova^{1,*}, **Aziz D. Zikiryakhodzhayev**^{1,2,3}

¹ P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena A. Rasskazova, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Abstract

Introduction. Indications for radiation therapy after mastectomies with/without reconstruction at T1-2N0-1M0 remain unclear; treatment standards contain references to the possible administration of radiation therapy for factors that increase breast cancer recurrence. **Materials and methods.** A retrospective single-center, non-randomized study enrolled 984 breast cancer patients treated at P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute from 2014 to 2022. Patients were divided into 2 groups: a radiotherapy group and a non-radiotherapy group. **Results and discussion.** The paper presents an analysis of patients' age, the histological structure of the tumor, immunohistochemical characteristics, tumor grade, multicentricity, presence of lymphovascular invasion, tumor cells, the state of R1 and R0 margins, and the tumor stage at risk of recurrence. Overall survival in the recurrence group accounted for 95.1%, in the non-recurrence group – 98.4%. In the radiotherapy group (group I), the overall survival comprised 98.4%; metastases were diagnosed in 4.9% of cases. In the non-radiotherapy group (group II), the overall survival amounted to 98.2%; metastases were revealed in 5.9% of cases. **Conclusion.** Univariate analysis in the study groups showed that radiation therapy reduced the risk of relapse by 3.5%. In case of positive R1 margin, radiotherapy is recommended, which was confirmed in our study, the difference accounted for 14.5%, and in the presence of R1, radiotherapy is claimed to be necessary in the postoperative period. When analyzing the stage of breast cancer and the risk of recurrence, the statistical difference was revealed only at stage IIA (T1N1M0); radiation therapy reduced the risk of breast cancer recurrence. The statistical difference in groups I and II was detected at Grade 2 tumor, Ki-67 level less than 50%, presence of tumor embolism and age of patients under 40 years. Radiation therapy after subcutaneous/skin-sparing mastectomy reduces the recurrence risk by 3.2%; however, the overall survival in group I and group II accounted for 98.4 and 98.2%, respectively; the difference is not statistically significant. In our study, the criteria for prescribing radiation therapy in the postoperative period include: young age of the patients, R1 resection margin, luminal/non-luminal HER2 positive type, cN1, presence of tumor embolism.

Keywords: breast cancer, breast reconstruction, postmastectomy radiation therapy, recurrence, subcutaneous mastectomy, skin-sparing mastectomy, de-escalation of radiation 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: Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhayev A.D. De-escalation of radiation therapy in the treatment plan of patients with stage I-IV breast cancer after subcutaneous/skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. Creative surgery and oncology. 2024;14(3):235–242. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-235-242>

Received: 23.05.2024

Revised: 26.08.2024

Accepted: 27.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Лечение рака молочной железы (РМЖ) включает локальное воздействие (хирургическое вмешательство и лучевая терапия) и системный подход (таргетная терапия, гормонотерапия, химиотерапия). При этом часто сочетают локальное и системное лечение в зависимости от стадии РМЖ, объема хирургического вмешательства, иммуногистохимического типа (ИГХ) [1]. За последние десятилетия лекарственная терапия становится важным этапом лечения РМЖ, при этом таргетная терапия, постнеоадъювантная терапия позволяет увеличить общую выживаемость больных [2]. При выполнении органосохраняющих операций на молочной железе выполнение лучевой терапии (ЛТ) долго было неотъемлемым компонентом лечения, в настоящее время при I стадии РМЖ, люминальном типе А и возрасте пациентки старше 70 лет можно отказаться от проведения лучевой терапии [3, 4]. Показания к назначению лучевой терапии при выполнении мастэктомий с/без реконструкцией при II стадии РМЖ остаются дискуссионными, особенно после выполненной неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и достижения полной степени патоморфологического ответа (pCR) [5–8].

По рекомендациям РООМ при cT1–2N0 M0 после мастэктомии с/без реконструкцией ЛТ не показана при R0, но можно рассмотреть проведение ЛТ при R1, а также при наличии нескольких неблагоприятных факторов (центральная/медиальная локализация опухоли или pT2 и хотя бы один из факторов высокого риска развития рецидива: лимфоваскулярная инвазия, степень злокачественности G3, отрицательный статус по рецепторам эстрогенов, трижды негативный подтип; у больных с <6 удаленными лимфатическими узлами, при низкой ожидаемой эффективности системной терапии или ее отсутствии). Отдельные рекомендации в данной группе пациенток, но с проведенной НАПХТ. Лучевая терапия у пациенток cT1–3N1 M0 без НАПХТ при выполнении мастэктомии с/без реконструкцией молочной железы показана. Но можно рассмотреть отказ от ЛТ при наличии благоприятных факторов (статус pT1, наличие положительного статуса по рецепторам эстрогенов, G1, HER2 — отрицательный подтип (при наличии как минимум 3 критериев)) [9].

Побочные эффекты от ЛТ известны: увеличение частоты и степени капсулярной контрактуры при использовании алломатериалов, при использовании лоскутной методики развитие жирового некроза в отдаленном периоде, что приводит к повторным хирургическим вмешательствам [10, 11].

Таким образом, рекомендации назначения ЛТ после мастэктомии с/без реконструкцией четко не определены, при неблагоприятных прогностических факторах можно рассмотреть проведение ЛТ, включая и пациенток pT1N0 M0, а можно и не проводить ЛТ при pT1–2N1 M0, но при наличии благоприятных прогностических факторов.

Целью исследования является улучшение онкологических результатов лечения пациенток с диагнозом РМЖ I–IIb стадий с/без лучевой терапией после выполнения подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование 984 пациенток РМЖ, которые пролечены в МНИОИ им. П.А.Герцена с 2014 по 2022 г. Хирургический этап включал выполнение подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией.

Число хирургических вмешательств составило 1020 в исследуемых группах из-за двухстороннего вмешательства у 36 пациенток с диагнозом первично-множественного синхронного РМЖ. Для реконструкции молочной железы использовали аутологичные лоскуты и алломатериалы (экспандеры/имплантаты). При применении экспандеров на 1-м этапе выполняли одномоментную двухэтапную реконструкцию молочной железы, заменяя экспандер на втором этапе на имплантат.

Пациенты разделены на 2 группы:

I группа — пациентки с этапом лучевой терапии на молочную железу ± регионарные зоны ($n = 613$);

II группа — пациентки без лучевой терапии ($n = 407$).

Средний возраст пациенток составил $42,0 \pm 1,2$ года.

На основании клинико-инструментальных методов исследования распределение по стадиям пациенток представлено в таблице 1.

В исследование включены пациентки с размером опухолевого узла до 5 см, так как пациентки с T3 по стандартам лечения включают обязательный этап лучевой терапии.

Пациентки с 0 стадией, включенные в исследование за счет ПМСР молочных желез, составили 7 человек.

Биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена 552 больным (56%).

Гистологические типы представлены: cancer *in situ* — 7 (0,7%), инвазивный рак без признаков специфичности — 818 (80,2%), инвазивный дольковый рак — 105 (10,3%), комбинированный рак — 40 (3,9%), редкие формы рака — 50 (4,9%) случаев.

Мультицентричность опухолевых узлов в молочной железе диагностирована в $19,2 \pm 1,3\%$ случаев.

Распределение по иммуногистохимическим типам РМЖ: люминальный тип В HER2 негативный выявлен в 342 (33,8%) случаев, люминальный тип А — в 267 (26,5%), тройной негативный тип — в 197 (19,4%), люминальный тип В HER2 позитивный — в 120 (11,8%), нелюминальный HER2 позитивный — в 86 (8,5%) случаев.

Неоадъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) включала следующие схемы лечения и число курсов: 4 AC+4 T, 6 TCH, 6 TCH+пертузумаб, при тройном негативном

Стадии	Число (абс, %)
0	7 (0,7)
I	431 (42,3)
IIA (T1N0 M0)	143 (14)
IIA (T2N0 M0)	252 (24,7)
IIB (T2N1 M0)	187 (18,3)
Всего	1020 (100%)

Таблица 1. Распределение пациенток РМЖ по стадиям
Table 1. Distribution of breast cancer patients by stages

типе — 4 АС+4 Т+4 карбоплатин. Число пациенток с НАПХТ — 276 (28 %), в 12 случаях был диагностирован ПМСР молочных желез. Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена у 617 (60,5 %), кожно-сосудистая мастэктомия — у 403 (39,5 %) пациенток. Адъювантная полихимиотерапия выполнена в 40 %, лучевая терапия — в 62,3 %, таргетная терапия — в 17,2 %, гормональная терапия — в 70,1 %, выключение функции яичников — в 8,3 % случаев.

Клинико-морфологические характеристики I и II групп представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценим влияние ЛТ и других факторов на риск возникновения рецидива РМЖ.

Рецидивы в I группе диагностированы в 16/613 (2,6 ± 0,6 %) случаев, при этом рецидив одномоментно с отдаленным метастазированием выявлен у 3 пациенток. OR = 0,42 (от 0,22 до 0,81), $p < 0,05$. Рецидивы во II группе диагностированы в 25/407 (6,1 ± 1,2 %) случаев ($p = 0,009221$, критерий $T = 2,61$), при этом у 5 пациенток рецидивы были диагностированы одномоментно с отдаленными метастазами.

Факторы	I группа	II группа
Возраст больных, лет		
До 40	241 (65,5 %)	127 (34,5 %)
После 40	372 (60,4 %)	244 (39,6 %)
Стадия РМЖ		
0	-	7 (100 %)
I	176 (40,8 %)	255 (59,2 %)
IIA T2N0 M0	175 (69,5 %)	77 (30,5 %)
IIA T1N1 M0	97 (67,8 %)	46 (32,2 %)
IIB	165 (86,8 %)	22 (13,2 %)
ИГХ типы		
Люминальный A	107 (40 %)	160 (60 %)
Люминальный B	226 (66,1 %)	116 (33,9 %)
Люминальный B HER2-позитивный	76 (63,3 %)	44 (36,7 %)
HER2-позитивный	56 (65,1 %)	30 (34,9 %)
Тройной негативный	148 (75,1 %)	49 (24,9 %)
Гистологический тип РМЖ		
Протоковый	507 (62 %)	311 (38 %)
Дольковый	64 (61 %)	41 (39 %)
Комбинированный	23 (57,5 %)	17 (42,5 %)
Редкие формы	19 (38 %)	31 (62 %)
Степень дифференцировки		
G1	11 (26,2 %)	31 (73,8 %)
G2	324 (54,4 %)	272 (45,6 %)
G3	260 (78 %)	73 (22 %)
Состояние регионарных лимфатических узлов		
N0	351 (50,9 %)	339 (49,1 %)
N1	262 (79,4 %)	68 (20,6 %)
Лимфоваскулярная инвазия		
Есть	70 (70 %)	30 (30 %)
Нет	543 (59 %)	377 (41 %)
Уровень Ki-67		
Менее 50	407 (54,4 %)	341 (45,6 %)
Более 50	205 (77,6 %)	59 (22,4 %)
Наличие опухолевой эмболии		
Есть	90 (71,4 %)	36 (28,6 %)
Нет	523 (58,5 %)	371 (41,5 %)
Мультицентричность		
Есть	142 (72,1 %)	55 (27,9 %)
Нет	471 (49,5 %)	480 (50,5 %)
Состояние края R		
R1	74 (71,8 %)	29 (28,2 %)
R0	539 (58,8 %)	378 (41,2 %)

Таблица 2. Распределение пациенток с/без ЛТ у больных РМЖ в зависимости от клинико-морфологических факторов
Table 2. Distribution of breast cancer patients with/without radiation therapy depending on clinical and morphologic factors

Таким образом, лучевая терапия снижает риск развития рецидива РМЖ.

Проанализируем зависимость рецидива от молекулярно-биологического типа РМЖ. При люминальном типе А риск рецидива в I группе — 4/107 (3,8 %) случаев, во II группе — 10/160 (6,3 %) случаев, при люминальном типе В в I группе — 3/226 (1,3 %) случаев, во II группе — 7/116 (6 %) случаев, при тройном негативном типе в I группе — 6/148 (4 %), во II группе рецидивов не выявлено, при люминальном типе В HER2 позитивном риск развития рецидива в I группе — 3/76 (4 %), во II группе 4/44 (9 %) случаев, при нелюминальном HER2 позитивном в I группе — не было рецидивов, во II группе 4/30 (13,3 %) случаев.

Проанализируем влияние ЛТ на риск рецидива в зависимости от гистологической формы РМЖ. При инвазивном протоковом раке риск рецидива в I группе — 14/507 (2,8 %) случаев, во II группе — 20/311 (6,4 %), OR = 0,43 (от 0,21 до 0,86), при инвазивном дольковом раке в I группе риск рецидива 2/64 (3,1 %) случаев, во II группе — 1/41 (2,4 %) случаев. OR = 1,28 (от 0,11 до 14,59), $p > 0,05$.

При положительном крае резекции R1 риск рецидива в I группе 2/74 (2,7 %) случаев, во II группе — 5/29 (17,2 %) случаев, OR = 0,16 (от 0,03 до 0,85); при крае резекции R0 риск рецидива в I группе 14/539 (2,6 %) случаев, во II группе — 20/378 (5,3 %) случаев, OR = 0,49 (от 0,24 до 0,98), $p < 0,05$.

Состояние лимфатических узлов и риск рецидива РМЖ: при cN0 в I группе рецидив выявлен в 11/351 (3,1 %) случаев, во II группе — 20/339 (5,9 %), OR = 0,53 (от 0,25 до 1,13), $p > 0,05$, при cN1 в I группе риск рецидива 5/262 (1,9 %) случаев, во II группе — 5/68 (7,4 %) случаев, OR = 0,26 (от 0,07 до 0,92), $p < 0,05$ (рис. 1).

Зависимость рецидива от стадии РМЖ: при I стадии — 8/176 (4,5 %) случаев, во II группе — 18/255 (7 %) случаев, при IIA ст. (T2N0 M0) рецидив в I группе — 3/175 (1,7 %) случаев, во II группе — 2/77 (2,6 %) случаев, при IIA ст. (T1N1 M0) рецидив в I группе — 2/97 (2,1 %) случаев, во II группе — 4/46 (8,7 %) случаев, при IIIB стадии в I группе рецидив выявлен в 3/165 (1,8 %) случаев, во II группе — 1/22 (4,5 %) случаев (рис. 2).

Зависимость рецидива от степени злокачественности опухоли при G2 в I группе — 7/324 (2,2 %) случаев, при II группе — 17/272 (6,3 %) случаев, OR = 0,35 (от 0,14 до 0,85), при G3 в I группе риск рецидива 8/260 (3,1 %) случаев, во II группе — 5/73 (6,8 %) случаев, OR = 0,45 (от 0,14 до 1,41), статистической разницы при G3 не выявлено.

Зависимость рецидива при наличии лимфоваскулярной инвазии: в I группе — 3/70 (4,3 %) случаев, во II группе — 1/30 (3,3 %), при отсутствии лимфоваскулярной инвазии риск рецидива в I группе — 13/543 (2,4 %) случаев, во II группе — 24/377 (6,4 %) случаев.

Зависимость рецидива от наличия опухолевой эмболии: в I группе — 5/90 (5,5 %) случаев, во II группе — 4/36 (11,1 %) случаев, при отсутствии опухолевой эмболии в I группе — 11/523 (2,1 %), во II группе — 21/371 (5,7 %) случаев.

Зависимость уровня Ki-67 и риск рецидива при уровне <50 % в I группе — 10/407 (2,5 %) случаев, во II груп-

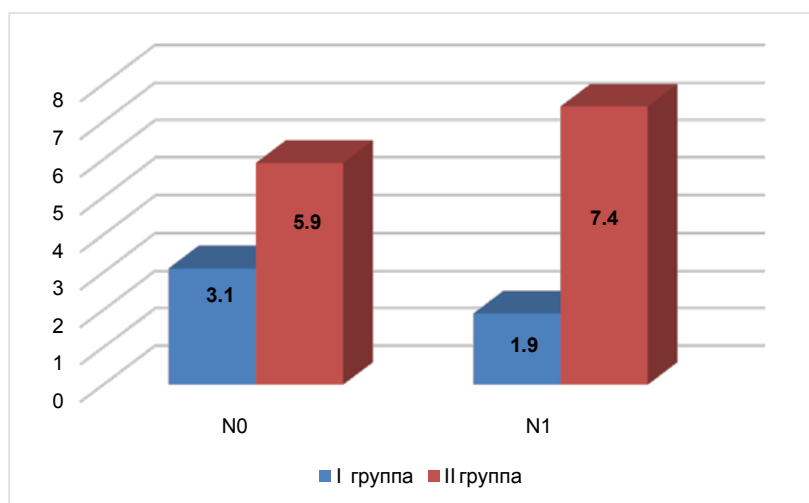


Рисунок 1. Рецидивы в зависимости от статуса лимфатических узлов при РМЖ в I и II группах
Figure 1. Recurrences depending on the status of lymph nodes in breast cancer in groups I and II

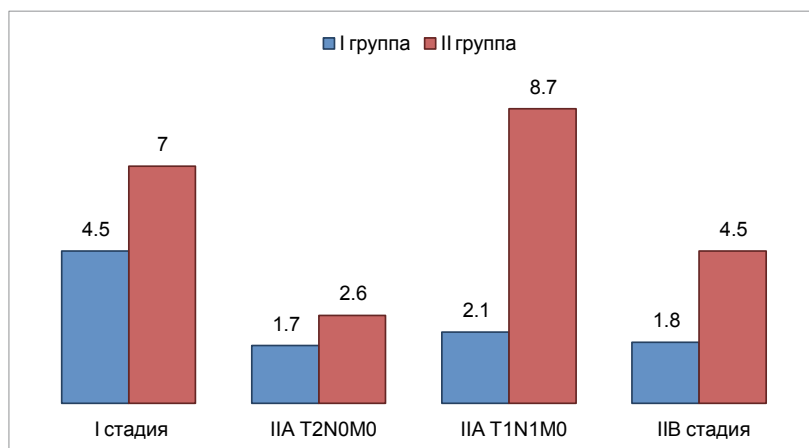


Рисунок 2. Зависимость рецидивов от стадии РМЖ в I и II группах
Figure 2. Dependence of recurrences on the stage of breast cancer in groups I and II

пе — 24/341 (7 %) случаев, OR = 0,35 (от 0,16 до 0,74), $p < 0,05$; при уровне >50 % в I группе — 6/205 (2,9 %) случаев, во II группе — 1/59 (1,7 %) случаев, OR = 1,73 (от 0,2 до 14,63), $p > 0,05$.

Зависимость рецидива от возраста пациенток, в возрасте до 40 лет в I группе частота рецидива 6/241 (2,5 %) случаев, во II группе — 13/127 (10,2 %), OR = 0,24 (от 0,09 до 0,66), $p < 0,05$; в возрасте более 40 лет в I группе — 10/372 (2,7 %) случаев, во II группе — 12/244 (4,9 %) случаев, OR = 0,55 (от 0,23 до 1,28), $p > 0,05$.

Мультицентричность и рецидивы РМЖ: выявлен рецидив был только в I группе, и вероятность составила 6/142 (4,2 %), при уницентричной опухоли рецидив в I группе — 3/471 (0,6 %) и во II группе — 32/480 (6,7 %) случаев.

Общая выживаемость в группе с рецидивом составила 95,1 %, в группе без рецидива 98,4 %. В группе с ЛТ (I группа) общая выживаемость составила 98,4 %, метастазы диагностированы в 4,9 % случаев. В группе без ЛТ (II группа) общая выживаемость составила 98,2 %, метастазы выявлены в 5,9 % случаев. Общая выживаемость при I стадии 98,6 %, при IIA стадии — 98,2 %, при IIIB стадии — 98,2 %, при IV стадии — 98,2 %.

при IIb стадии — 97,8 %. Общая выживаемость в зависимости от ИГХ типов следующая: при люминальном типе А — 98,5 %, при люминальном В — 98,5 %, при тройном негативном — 97,9 %, при люминальном типе В HER2-позитивном — 99,1 %, при нелюминальном HER2-позитивном — 96,5 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным G. G. Halfteck с соавторами, при анализе 8907 пациенток РМЖ, включенных с положительным рецепторным статусом и отрицательным HER2 статусом, данной группе пациенток выполнена радикальная мастэктомия из-за наличия метастазов в лимфатических узлах (N1). Из общего числа 3203 (36 %) пациенток получили адъювантную ЛТ, а 5704 (64 %) — нет. Во всей когорте 5-летняя общая выживаемость составила 97,5 % для пациенток, получавших ЛТ, и 96,8 % для тех, кто не получил ($p = 0,063$). То есть при отборе пациенток по благоприятным прогностическим факторам (люминальные подтипы по данным иммуногистохимического исследования) пациенткам можно не проводить ЛТ в адъювантном режиме [12].

В нашей работе при двухфакторном анализе (зависимость ЛТ и ИГХ подтипы) выявлен высокий процент рецидивов при нелюминальном/люминальном HER2 позитивных подтипах, что аналогично данным G. G. Halfteck et al.

N. Zhang и соавторы проанализировали 20 336 женщин в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом рака молочной железы и наличием от одного до трех положительных лимфатических узлов. Средний срок наблюдения составил 95 месяцев. Пациентки разделены на 2 группы: с ЛТ и без ЛТ.

Первоначально однофакторный анализ выявил клинико-патологические характеристики, сильно коррелирующие с частотой опухолево-специфической выживаемости и общей выживаемости в когортах с ЛТ и без нее, демонстрируя, что возраст, гистологическая структура, степень злокачественности, размер и статус ER и PR (все $p < 0,05$) связаны с ухудшением опухолево-специфической и общей выживаемости. У пациенток, не получавших ЛТ, количество пораженных узлов было обратно пропорционально связано со снижением опухолево-специфической выживаемости (два по сравнению с одним, ОР = 1,392; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,265–1,531; $p < 0,001$; три по сравнению с одним, ОР = 1,838; 95 % ДИ 1,650–2,048; $p < 0,001$) и общей выживаемости (два по сравнению с одним, ОР = 1,175; 95 % ДИ 1,090–1,265; $p < 0,001$; три против одного, ОР = 1,505; 95 % ДИ 1,380–1,640; $p < 0,001$). Тем не менее не было обнаружено корреляции между количеством положительных узлов и исходами выживаемости среди пациенток, получавших ЛТ, но инвазивные протоковые (по сравнению с инвазивными дольковыми) опухоли более высокой степени злокачественности, большего размера и отрицательный статус ER и PR оставались значимыми предикторами худших результатов опухолево-специфической и общей выживаемости в группе ЛТ [13].

В нашем исследовании при анализе гистологического типа и риска рецидива не было выявлено статистиче-

ской разницы при инвазивном дольковом раке и ЛТ, а в группе инвазивного протокового рака разница при проведении ЛТ выявлена.

При двухфакторном анализе (ЛТ и состояние лимфатических узлов) выявлена следующая зависимость: при cN0 разница в группах статистически не достоверна, а при cN1 разница достоверна и риск рецидива РМЖ ниже в группе с ЛТ, что аналогично исследованию N. Zhang.

S. Wang et al. представили результаты влияния ЛТ после мастэктомии в лечении пациентов с раком молочной железы T1–2N1, целью этого исследования была оценка риска рецидива рака молочной железы T1–2N1 и эффективности ЛТ в группах пациентов низкого, среднего и высокого риска. Были проанализированы данные 1986 пациентов (1521 без ЛТ; 465 с ЛТ). Пациенты без PMRT были разделены на группы низкого, промежуточного и высокого риска по возрасту, локализации опухоли, количеству положительных узлов и лимфоваскулярной инвазии. 5-летняя частота локализованных регионарных рецидивов и отдаленных метастазов для трех групп риска была значительной и составила 2,5, 5,4 и 16,2 % ($p < 0,001$) соответственно и 4,9, 8,4 и 18,6 % ($p < 0,001$) соответственно. И в группе с низким риском необходимость ЛТ сомнительна.

Риск рецидива у пациенток с раком молочной железы T1–2N1, которые не получали ЛТ, составлял 7–15 % через 10 лет наблюдения [14].

В нашем исследовании не было разделения на группы с высоким, низким, средним риском рецидива. Но проведение лучевой терапии снизило риск развития рецидива на 3,5 % среди наших пациенток.

В открытое международное рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами (SUPREMO) включены женщины в возрасте 18 лет и старше с раком молочной железы среднего риска (определяемым как pT1–2N1, pT3N0 или pT2N0), перенесшие мастэктомию. Они были рандомизированы 1:1 для получения лучевой терапии грудной стенки (50 Гр в 25 фракциях, или радиобиологически эквивалентная доза 45 Гр в 20 фракциях, или 40 Гр в 15 фракциях) или отсутствия лучевой терапии. Рандомизация проводилась с перестановкой блоков различной длины, стратифицированных по центру, без маскирования пациентов или исследователей. Первичной конечной точкой является 10-летняя общая выживаемость. Также представлены 2-летние результаты (предварительно определенной вторичной конечной точки), где оценивают осложнения.

Постмастэктомическая лучевая терапия приводила к большему количеству локальных симптомов (на грудной стенке) в группе с ЛТ [15].

Безусловно, осложнения ЛТ носят локальный характер, в случае реконструктивных операций после ПМЭ частота осложнений составляет до 24 % [16].

Цель ЛТ: снизить частоту рецидивов РМЖ, но не «перелечить» пациенток, что приведет к увеличению числа осложнений и необходимости повторных хирургических вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При однофакторном анализе в исследуемых группах выполнение лучевой терапии снижает риск развития рецидива на 3,5%. При двухфакторном анализе (зависимость ЛТ и ИГХ подтипы) выявлен высокий процент рецидивов при нелюминальном/люминальном HER2 позитивных подтипах. Интересен анализ гистологического типа и риска рецидива. Не было выявлено статистической разницы при инвазивном дольковом раке и ЛТ, а в группе инвазивного протокового рака разница при проведении ЛТ выявлена. Известно, что дольковый рак не чувствителен к ЛТ.

При положительном крае R1 рекомендуют проведение ЛТ, что подтвердилось в нашем исследовании, разница составила 14,5%, и, безусловно, при наличии R1 необходима ЛТ в послеоперационном периоде.

При двухфакторном анализе (ЛТ и состояние лимфатических узлов) выявлена следующая зависимость: при cN0 разница в группах статистически не достоверна, а при cN1 разница достоверна и риск рецидива РМЖ ниже в группе с ЛТ. При анализе стадии РМЖ и риске рецидива статистическая разница выявлена только при IА стадии cT1N1 M0, ЛТ снижала риск рецидива РМЖ.

Статистическая разница в I и II группах была выявлена при степени злокачественности G2, уровне Ki-67 менее 50%, наличии опухолевой эмболии и возрасте пациенток до 40 лет.

Мультицентричность опухолевых узлов является важным фактором, повышающим риск рецидива при органосохраняющих операциях, и не играет роли при выполнении ПМЭ/КМЭ. Лучевая терапия после ПМЭ/КМЭ снижает риск рецидива на 3,2%, но общая выживаемость в группе с ЛТ и без ЛТ составила 98,4 и 98,2%, разница статистически не достоверна. При четких критериях можно отказаться от проведения ЛТ при I–IIВ стадиях РМЖ в случае выполнения ПМЭ/КМЭ с реконструкциями.

В нашем исследовании критерии для назначения лучевой терапии в послеоперационном периоде следующие: молодой возраст пациенток, край резекции R1, люминальный/нелюминальный HER2-позитивный тип, cN1, наличие опухолевой эмболии.

Необходим дальнейший поиск предикторов риска рецидива РМЖ для выработки показаний к лучевой терапии после ПМЭ/КМЭ при I–IIВ стадиях.

И, безусловно, качество жизни пациенток выше при реконструкции молочной железы после ПМЭ/КМЭ по сравнению с мастэктомией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Рассказова Е.А., Зикирходжаев А.Д., Каприн А.Д. Рецидивы и отдаленные метастазы после радикальных подкожных и кожесохраняющих мастэктомий с реконструкцией при раке молочной железы. *Врач*. 2023;34(10):58–62. DOI: 10.29296/25877305-2023-10-11
- 2 Huo X., Li J., Zhao F., Ren D., Ahmad R., Yuan X., et al. The role of capecitabinebased neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):78. DOI: 10.1186/s12885-021-07791-y
- 3 Ортабаева Д.Р., Зикирходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Каприн А.Д. Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой

- терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022;18(3):24–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28
- 4 Hong M.J., Lum S.S., Dupont E., Howard-McNatt M., Chiba A., Levine E.A., et al. Omission of radiation in conservative treatment for breast cancer: opportunity for de-escalation of care. *J Surg Res*. 2022;279:393–7. DOI: 10.1016/j.jss.2022.06.036
 - 5 Verma R., Chandarana M., Barrett J., Anandadas C., Sundara Rajan S. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD014463. DOI: 10.1002/14651858.CD014463.pub2
 - 6 Jafer F., Malki S., Akram M., Gulwarisdotter T., Karakatsanis A., Valachis A. Postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with micrometastatic disease in sentinel node dissection: A cohort study and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2024;46:100770. DOI: 10.1016/j.ctro.2024.100770
 - 7 Zeidan Y.H., Habib J.G., Ameye L., Paesmans M., de Azambuja E., Gelber R.D., et al. Postmastectomy radiation therapy in women with T1-T2 tumors and 1 to 3 positive lymph nodes: analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):316–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.105
 - 8 Lai S.F., Huang C.S., Kuo S.H. Whether adjuvant radiotherapy is desired for postmastectomy patients with T1-T2 tumors and 1-3 positive axillary lymph nodes who received modern systemic therapy? *Transl Cancer Res*. 2019;8(Suppl 2):S110–4. DOI: 10.21037/tcr.2018.11.18
 - 9 Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. М.; 2024.
 - 10 Дуадзе И.С., Каприн А.Д., Зикирходжаев А.Д., Решетов И.В., Усов Ф.Н., Рассказова Е.А. и др. Влияние лучевой терапии на развитие осложнений при одномоментной аутологичной реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом у больных раком молочной железы. *Современная онкология*. 2023;25(1):68–72. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202080
 - 11 Munder B., Andree C., Witzel C., Fertsch S., Stambera P., Schulz T., et al. The DIEP flap as well-established method of choice for autologous breast reconstruction with a low complication rate — retrospective single-centre 10-year experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(6):628–38. DOI: 10.1055/a-1116-2102
 - 12 Halfteck G.G., Polychronopoulou Y.E., Haque W., Weiser R., Hatch S.S., Klimberg V.S. De-escalation of post-mastectomy irradiation in hormone receptor-positive breast cancer with one to three positive nodes. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(13):8335–43. DOI: 10.1245/s10434-023-14155-2
 - 13 Zhang N., Zhang J., Zhang H., Liu Y., Zhao W., Wang L., Individualized Prediction of survival benefit from postmastectomy radiotherapy for patients with breast cancer with one to three positive axillary lymph nodes. *Oncologist*. 2019;24(12):e1286–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0124
 - 14 Wang S., Wen G., Tang Y., Yang Y., Jing H., Wang J., et al. Effectiveness of the AJCC 8th edition staging system for selecting patients with T1-2N1 breast cancer for post-mastectomy radiotherapy: a joint analysis of 1986 patients from two institutions. *BMC Cancer*. 2020;20(1):792. DOI: 10.1186/s12885-020-07267-5
 - 15 Velikova G., Williams L.J., Willis S., Dixon J.M., Lancaster J., Hatton M., et al. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1516–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1
 - 16 Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Брянцева Ж.В., Песоцкий П.С., Бондарчук Я.И., Амиров Н.С. и др. Реконструктивно-пластические операции в комбинированном лечении рака молочной железы: факторы риска осложнений и реконструктивных неудач. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(3):13–9. DOI: 10.17116/onkolog20241303113

REFERENCES

- 1 Rasskazova E.A., Zikirykhodzaev A.D., Kaprin A.D. Relapses and distant metastases after radical subcutaneous and skin-preserving mastectomies with reconstruction in breast cancer. *Doctor*. 2023;34(10):58–62 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2023-10-11
- 2 Huo X., Li J., Zhao F., Ren D., Ahmad R., Yuan X., et al. The role of capecitabinebased neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):78. DOI: 10.1186/s12885-021-07791-y
- 3 Ortabaeva D.R., Zikirykhodzaev A.D., Rasskazova E.A., Saribekyan E.K., Kaprin A.D. Long-term oncological results of organ-preserving treatment without postoperative radiation therapy in patients with

- early breast cancer older than 65 years. Tumors of the female reproductive system 2022;18(3):24–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28
- 4 Hong M.J., Lum S.S., Dupont E., Howard-McNatt M., Chiba A., Levine E.A., et al. Omission of radiation in conservative treatment for breast cancer: opportunity for de-escalation of care. *J Surg Res.* 2022;279:393–7. DOI: 10.1016/j.jss.2022.06.036
 - 5 Verma R., Chandarana M., Barrett J., Anandadas C., Sundara Rajan S. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):CD014463. DOI: 10.1002/14651858.CD014463.pub2
 - 6 Jafer F., Malki S., Akram M., Gulwarisdottir T., Karakatsanis A., Valachis A. Postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with micrometastatic disease in sentinel node dissection: A cohort study and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024;46:100770. DOI: 10.1016/j.ctro.2024.100770
 - 7 Zeidan Y.H., Habib J.G., Ameye L., Paesmans M., de Azambuja E., Gelber R.D., et al. Postmastectomy radiation therapy in women with T1-T2 tumors and 1 to 3 positive lymph nodes: analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(2):316–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.105
 - 8 Lai S.F., Huang C.S., Kuo S.H. Whether adjuvant radiotherapy is desired for postmastectomy patients with T1-T2 tumors and 1-3 positive axillary lymph nodes who received modern systemic therapy? *Transl Cancer Res.* 2019;8(Suppl 2):S110–4. DOI: 10.21037/tcr.2018.11.18
 - 9 Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of breast cancer patients. Moscow; 2024 (In Russ.).
 - 10 Duadze I.S., Kaprin A.D., Zikiryakhodzhaev A.D., Reshetov I.V., Usov E.N., Rasskazova E.A., et al. Influence of radiation therapy on the development of complications in single-stage autologous breast reconstruction with a DIEP-flap in breast cancer patients: a retrospective study. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(1):68–72 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202080
 - 11 Munder B., Andree C., Witzel C., Fertsch S., Stambera P., Schulz T., et al. The DIEP flap as well-established method of choice for autologous breast reconstruction with a low complication rate — retrospective single-centre 10-year experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(6):628–38. DOI: 10.1055/a-1116-2102
 - 12 Halfteck G.G., Polychronopoulou Y.E., Haque W., Weiser R., Hatch S.S., Klimberg V.S. De-escalation of post-mastectomy irradiation in hormone receptor-positive breast cancer with one to three positive nodes. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(13):8335–43. DOI: 10.1245/s10434-023-14155-2
 - 13 Zhang N., Zhang J., Zhang H., Liu Y., Zhao W., Wang L., Individualized Prediction of survival benefit from postmastectomy radiotherapy for patients with breast cancer with one to three positive axillary lymph nodes. *Oncologist.* 2019;24(12):e1286–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0124
 - 14 Wang S., Wen G., Tang Y., Yang Y., Jing H., Wang J., et al. Effectiveness of the AJCC 8th edition staging system for selecting patients with T1-2N1 breast cancer for post-mastectomy radiotherapy: a joint analysis of 1986 patients from two institutions. *BMC Cancer.* 2020;20(1):792. DOI: 10.1186/s12885-020-07267-5
 - 15 Velikova G., Williams L.J., Willis S., Dixon J.M., Loncaster J., Hatton M., et al. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1516–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1
 - 16 Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Bryantseva Zh.V., Pesotskiy R.S., Bondarchuk Y.I., Amirov N.S., et al. Reconstructive plastic surgery in combined treatment of breast cancer: predictive risk factors of complications and reconstruction failure. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2024;13(3):13–9 (In Russ.). DOI:10.17116/onkolog20241303113

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-243-254>



Хирургическое лечение первичных опухолей позвоночника

О.А. Бейлерли^{1*}, И.Ф. Гареев¹, Э.Р. Мусаев², Чунлеи Вонг³, Кит Симфукве⁴

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

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

³Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, Харбин

⁴Медицинский центр Майна Соко, Лусака, Замбия

* **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

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

Кит Симфукве — к.м.н., отделение нейрохирургии, orcid.org/0000-0003-3611-3720

Аннотация

Первичные опухоли позвоночника встречаются значительно реже, чем метастатические поражения, однако их хирургическое лечение представляет собой сложную и многогранную задачу. На выбор показаний и сроков хирургического вмешательства влияют многочисленные факторы, включая неврологический статус пациента, гистологические характеристики опухоли, ее локализацию, стабильность позвоночного столба и наличие сопутствующих заболеваний. При значительной компрессии спинного мозга, быстром прогрессировании неврологического дефицита или выраженной нестабильности позвоночного столба может потребоваться неотложное хирургическое вмешательство. В случаях, когда спинномозговой канал не поражен, первым этапом лечения должна быть биопсия для точного определения гистологии опухоли. Некоторые виды опухолей, такие как гигантоклеточная опухоль, остеобластома, хордома и хондросаркома, требуют полного удаления. Тем не менее выполнение широкой резекции единым блоком часто затруднено из-за компрессии сосудистых и нервных структур. Современные подходы к хирургическому лечению первичных опухолей позвоночника включают использование малоинвазивных техник, которые значительно улучшают послеоперационное восстановление и снижают риск осложнений. Эти методы, изначально применявшиеся для лечения дегенеративных заболеваний позвоночника и травм, продемонстрировали свою эффективность и в хирургии опухолей. Адаптация хирургической стратегии в зависимости от гистологии и локализации опухоли, а также интеграция малоинвазивных методов может улучшить выживаемость и качество жизни пациентов. В данной обзорной статье представлены новейшие достижения в области хирургического лечения первичных опухолей позвоночника, обсуждаются текущие методики и стратегии, а также перспективы дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: первичные опухоли позвоночника, хирургическое лечение, неврологический статус, гистология опухоли, локализация опухоли, стабильность позвоночного столба, малоинвазивная хирургия, биопсия

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: Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Мусаев Э.Р., Вонг Ч., Симфукве К. Хирургическое лечение первичных опухолей позвоночника. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):243–254. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-243-254>

Поступила в редакцию: 05.07.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 16.08.2024

Принята к публикации: 19.08.2024

Surgical Treatment of Primary Spinal Tumors

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*

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

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

Keith Simfukwe — *Cand. Sci. (Med.), Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0003-3611-3720*

Ozal A. Beylerli¹,, Ilgiz F. Gareev¹, Elmar R. Musaev², Chunlei Wang³, Keith Simfukwe⁴*

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ First Affiliated Hospital of the Harbin Medical University, Harbin, China

⁴ Maina Soko Medical Center, Lusaka, Zambia

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

Abstract

Primary spinal tumors appear to be much less common than metastatic lesions, but their surgical treatment comprises a complex and multifaceted task. Numerous factors influence indications and timing of surgical intervention, including neurological status of the patient, histological characteristics of the tumor, its localization, stability of the spinal column, and comorbidities. Significant spinal cord compression, rapid progression of neurologic deficits, or pronounced instability of the spinal column may require urgent surgical intervention. When the spinal canal is not affected, treatment should start with a biopsy to accurately determine the histology of the tumor. Some tumor types, such as giant cell tumors, osteoblastomas, chordomas, and chondrosarcomas, require complete removal of the tumor. However, performing a wide resection in a single block is often found difficult due to compression of vascular and nerve structures. Current approaches to surgical management of primary spinal tumors involve minimally invasive techniques that significantly improve postoperative recovery and reduce the risk of complications. These techniques were originally used to treat degenerative spinal diseases and trauma; however, they have also demonstrated their effectiveness in tumor surgery. Adapting surgical strategy based on histology and tumor location, as well as integrating minimally invasive techniques, can improve patient survival and quality of life. The present paper describes the latest advances in the surgical treatment of primary spinal tumors, discusses current techniques and strategies, and prospects for further research in this area.

Keywords: primary spinal tumors, surgical treatment, neurological status, tumor histology, tumor location, spinal column stability, minimally invasive surgery, biopsy

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: Beylerli O.A., Gareev I.F., Musaev E.R., Wang Ch., Simfukwe K. Surgical treatment of primary spinal tumors. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):243–254. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-243-254>

Received: 05.07.2024

Revised: 16.08.2024

Accepted: 19.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Первичные новообразования позвоночника являются редким явлением. Хотя некоторые из них, такие как гемангиомы тел позвонков, встречаются чаще, лишь немногие требуют хирургического вмешательства [1]. Первичные опухоли позвоночника составляют 5 % всех первичных опухолей костей опорно-двигательного аппарата с частотой от 0,8 до 8,0 случая на 100 000 населения [1]. Эти опухоли включают широкий спектр гистологических типов и могут происходить из различных структур: спинного мозга (внутриаксиальные или интрамедуллярные), мозговых оболочек (внутридуральные экстрамедуллярные) или экстрадуральных мягких тканей и костных структур (экстрадуральные) [1, 2]. В хирургической практике чаще всего встречаются доброкачественные опухоли, такие как остеонид-остеома, остеобластома, новообразования оболочек нервов, аневризматическая костная киста и доброкачественные фиброзные опухоли. Злокачественные первичные опухоли позвоночника встречаются еще реже. К таким новообразованиям относятся хордома, хондросаркома, остеогенная саркома, саркома Юинга, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов и плазмоцитома (табл. 1) [3–7].

Первичные опухоли позвоночника чаще встречаются в грудном и пояснично-крестцовом отделах, чем в шейном отделе позвоночника. Эти опухоли возникают в соответствии с типичным анатомическим распределением внутри позвонка. В целом, злокачественные опухоли чаще встречаются в передней колонне позвоночного столба, а доброкачественные опухоли — в задней. Соответствующее лечение может быть наблюдательным (латентные поражения по Enneking) или хирургическим (большинство других поражений) в зависимости от болевого синдрома, нестабильности позвоночника, неврологического дефицита и естественного течения поражения [3–5]. Целями хирургического вмешательства являются полная резекция единым блоком (en-bloc) пораженного участка, где это возможно, с сохранением неврологической функции. Если рассматривается хирургическое вмешательство, подход к опухоли определяется ее расположением в позвоночном канале. Например, задний доступ позволяет идентифицировать твердую мозговую оболочку и обнажить нервные корешки. Этот подход обычно используется при опухолях в задней колонне позвоночного столба или для выявления опухолей внутри твердой мозговой оболочки. Возможна декомпрессия на нескольких уровнях и при необходимости может быть выполнена многоуровневая сегментарная фиксация. Передний доступ отлично подходит для опухолей в передней колонне позвоночного столба. Этот подход также позволяет реконструировать дефекты, вызванные удалением тел позвонков, и позволяет размещать устройства фиксации короткого сегмента [8–10]. Опухоли грудного и поясничного отделов позвоночника, которые поражают как передние, так и задние колонны позвоночного столба, могут быть проблемой для резекции единым блоком. Нередко для хирургического лечения этих сложных поражений используется задний доступ, за которым следует от-

дельно этапный передний доступ [8]. В данной работе будут освещены и представлены самые последние достижения в области хирургического лечения первичных опухолей позвоночника.

Принципы хирургического вмешательства при первичных опухолях подвижных сегментов позвоночника и крестца

Принципы хирургического лечения первичных опухолей позвоночника в значительной степени основываются на критериях, разработанных Enneking. Эта система классификации учитывает биологическую агрессивность опухоли, ее местное распространение, а также наличие или отсутствие метастазов. Подход Enneking сочетает гистологические, рентгенологические и клинические признаки для определения стратегии резекции первичных опухолей позвоночника. Согласно критериям Enneking, важно учитывать несколько ключевых факторов при планировании хирургического вмешательства. Биологическая агрессивность опухоли указывает на скорость ее роста и потенциал для инвазии в окружающие ткани. Локальное распространение опухоли оценивается на основании данных визуализационных методов, таких как МРТ и КТ, что позволяет хирургу понять степень вовлечения костных и мягкотканевых структур. Наличие метастазов также играет решающую роль в выборе тактики лечения, так как оно указывает на системное распространение опухолевого процесса. Комбинируя эти гистологические, рентгенологические и клинические данные, критерии Enneking помогают определить оптимальный подход к резекции опухоли, будь то радикальная резекция с широкими границами или более консервативное вмешательство. Эта систематизация способствует улучшению прогнозов и уменьшению риска рецидива, что делает ее незаменимой в современной онкологической хирургии позвоночника (табл. 2) [11, 12].

Эта классификация предоставляет хирургам рекомендации относительно объема хирургического вмешательства, необходимого для достижения эффективного контроля над заболеванием. Ее применение при опухолевых поражениях аппендикулярного скелета хорошо документировано и широко признано. В частности, для первичных опухолей позвоночника часто используются методы кюретажа или частичного иссечения, известного как внутриочаговая резекция [13]. Тем не менее данные подходы имеют явные недостатки, такие как высокий риск контаминации опухолевыми клетками окружающих анатомических структур и возможность оставления остаточной опухолевой ткани. Это обусловлено сложностью четкого различения опухолевых и здоровых тканей во время операции. Такие факторы могут привести к неполному удалению опухоли и, как следствие, к высокой частоте рецидивов, что особенно критично при злокачественных опухолях позвоночника [14, 15]. Резекция единым блоком представляет собой метод удаления всей опухоли вместе с капсулой, не нарушая ее целостности. Этот подход требует резекции пораженного участка в пределах здоровой ткани, обеспечивая минимизацию риска оставления опухолевых клеток [10].

Вид	Характерные особенности	Локализация	Возраст, годы	Пол	% поражения позвоночника по сравнению с другими анатомическими структурами	Нейровизуализация
Остеосаркома	Может быть связано с болезнью Педжета и предшествующей лучевой терапией, высоким уровнем щелочной фосфатазы, частыми легочными метастазами в сопровождении пневмоторакса	В 79 % случаев задние структуры, в 17 % случаев вовлечение соседних позвонков и в 84 % случаев прорастание в позвоночный канал	30	Муж/Жен = 1	0,6–3,2	Агрессивная, инвазивная, деструктивные изменения костной ткани с поражением мягких тканей
Хондросаркома	Возможно злокачественное перерождение остеохондромы в энхондрому	Грудной отдел	40–50	Муж/Жен = 2:1	3–12	Деструктивное образование с хондральным матриксом или без него (кольца и дуги кальцификации), участки лизированной костной ткани
Саркома Юинга	Локализованная боль. Высокие цифры СОЭ и остеомиелиты	Все отделы позвоночника с преобладанием в крестце. Задние структуры и тела позвонков	10–30	Муж/Жен = 2:1	3–10	Агрессивная, инвазивная, деструктивные изменения костной ткани с поражением мягких тканей
Лангергансноклеточный гистиоцитоз	Локализованная боль и отек, иногда, деформация костей и патологические переломы костей	Подвижные отделы позвоночника с преобладанием грудного отдела	Спарше 20	Муж/Жен = 1	6	Интактные пластины позвонков. Участки лизированной ткани, которые могут проявляться в виде «изъеденной молью» с экспансивным ростом
Остеоид-остеома	Боль усиливается ночью и облегчается салицилатами	В 75 % случаев задние структуры позвоночника с преобладанием в шейных и поясничных отделах реже в грудном отделе и крестце	10–20	Муж/Жен = 2–3/1	10	Рентгенопрозрачные зоны остеолитиза с зонами уплотнения за счет участков остеосклероза и отека
Остеобластома	Агрессивность, неспецифическая локальная боль	В 85 % случаев задние структуры позвоночника с преобладанием в шейных отделах; в основном затронуты тела позвонков	10–30	Муж/Жен = 2–2,5/1	30–40	Многоочаговость, остеолитиз (остео-литический характер > 2 см со склеротическим кольцом), экспансивный рост, формирование вторичных аневризматических костных кист
Аневризматическая костная киста	Боль усиливается ночью, возможны патологические переломы	В 70–90 % случаев задние структуры позвоночника с преобладанием в шейном и грудном отделах; в основном затронуты тела позвонков	Спарше 20	Муж/Жен = 2:1	12–30	Экспансивный рост, полости с серозной жидкостью
Энностоз (костный островок)	Без болевого синдрома	Любой отдел позвоночника. Прилегает к эндостальной поверхности кортекса	Любой возраст	Муж/Жен = 1:4	-	Края с шипами, окружающие трабекулярные кости в норме
Гигантоклеточная опухоль	Агрессивность, рецидив опухоли часто наблюдается после внутриочаговой или неполной резекции	Крестец, в основном затронуты тела позвонков	20–40	Муж/Жен = 1:2,5	7–15	Экспансивный рост, формирование вторичных аневризматических костных кист
Гемангиома	Агрессивное течение у женского пола, патологические переломы со сдавлением спинного мозга и его структур	Любой отдел позвоночника. Задние структуры позвоночника, в основном затронуты тела позвонков	Любой возраст	Муж/Жен = 1:4	-	Хорошо очерченное поражение с грубыми вертикальными трабекулами: «белые точки в горошек»
Хондрома	Гистологически: длинные, плоские и тяжи светлых клеток с интрацитоплазматическими вакуолями (физалифорные клетки). Отдаленные метастазы встречаются редко, но могут быть вторичные очаги поражений	Крестец и копчик	30–60	Муж/Жен = 2:1	-	Деструктивное образование по средней линии с множественными перегородками, кальцификация, сдавление мягких тканей
Остеохондрома	Поражение в виде «цветной каплюсы». Компрессия спинного мозга встречается редко	Преобладают поражения шейного отдела, в основном затронуты остистый и поперечный отростки и тело позвонка	20–40	Муж/Жен = 3:1	Менее 5	На ножке, экзофитный рост, наличие «хрящевой крышки»

Таблица 1. Виды и особенности первичных опухолей позвоночника
Table 1. Types and features of primary spinal tumors

Доброкачественные первичные опухоли позвоночника		
Стадирование	Описание	Лечение
S1 (латентный): нет роста	Хорошо выраженная капсула	Неоперативное (если не требуется декомпрессия/стабилизация)
S2 (активный): медленный рост	Тонкая капсула; реактивная псевдокапсула	Внутриочаговый кюретаж
S3 (агрессивный): быстрый рост	Капсула развита плохо; широкая реактивная псевдокапсула	Краевая резекция единым блоком
Злокачественные первичные опухоли позвоночника		
Стадирование	Описание	Лечение
Низкая степень (I): IA (ограничено позвонком); IB (паравертебральное распространение)	Широкая псевдокапсула	Широкая резекция единым блоком
Высокий класс (II): IIA (ограничена позвонком); IIB (паравертебральное расширение)	Псевдокапсула инфильтрирована опухолью	Широкая резекция единым блоком с адъювантной терапией
Высокая степень с метастазами (III)	Отдаленные метастазы	Паллиативная хирургия и адъювантная терапия

Таблица 2. Соображения относительно хирургического стадирования первичных опухолей позвоночника, основанные на модифицированной классификации Enneking

Table 2. Surgical staging of primary spinal tumors based on modified Enneking classification

Систематический обзор, проведенный Yamazaki и коллегами, показал, что использование внутриочаговых методов резекции было связано с повышенным риском локальных рецидивов, которые, в свою очередь, ассоциировались с повышенной смертностью [16]. В одном из исследований, включавшем 147 пациентов, Fisher и коллеги продемонстрировали улучшение показателей выживаемости и снижение частоты локальных рецидивов при удалении злокачественных новообразований позвоночника согласно принципам классификации Enneking [17]. Многочисленные исследования подтверждают целесообразность использования резекции единым блоком при лечении таких опухолей, как хондросаркома, саркома Юинга и остеосаркома [18–20]. Эти данные подчеркивают важность подхода Enneking в хирургии позвоночника, так как он позволяет достичь более благоприятных клинических исходов, уменьшая вероятность рецидива и улучшая общую выживаемость пациентов. Важно отметить, что успешность применения данного метода зависит от тщательной предоперационной оценки и планирования, а также от высокой квалификации хирурга, выполняющего операцию.

Используя номенклатуру, разработанную Французской федерацией онкологических центров саркомной группы (FNCLCC), и следуя рекомендациям Американского объединенного комитета по раку (UICC), резекционные края при первичных опухолях позвоночника подразделяют на три категории: R0 (полностью чистые края), R1 (макроскопически полное удаление, но с микроскопическими остатками опухоли) и R2 (наличие макроскопических остатков опухолевой ткани) [21]. Основной целью всех операций по удалению опухоли является достижение состояния R0, то есть резекция с чистыми краями. Для оценки возможности полного удаления опухоли применяется поэтапный подход, который помогает определить, насколько обширной должна быть резекция для достижения этой цели и на-

сколько оправданным является ее объем с точки зрения последствий для пациента. Существуют определенные противопоказания для полного удаления опухоли. Например, чрезмерное распространение опухоли на другие анатомические структуры рядом с позвоночником, такие как крупные кровеносные сосуды, пищевод или органы брюшинного пространства, а также значительное распространение опухоли в позвоночный канал, что может привести к резекции типа R1 или даже R2 [22]. В таких случаях необходимо тщательно взвесить преимущества и недостатки различных вариантов резекции. Решение может состоять в том, чтобы выполнить краевую резекцию типа R1 (с субмиллиметровыми краями) в позвоночном канале, частично полагаясь на различные методы неадъювантного лечения. Резекция твердой мозговой оболочки вместе с опухолью проводится редко, так как это существенно увеличивает риск неврологического дефицита и практически всегда осложняет послеоперационный период [14]. Таким образом, успешное удаление первичных опухолей позвоночника требует не только точного планирования и выполнения операции, но и комплексного подхода, включающего предоперационную оценку и возможное использование дополнительных методов лечения для минимизации риска рецидива и улучшения прогнозов для пациента.

Существуют также другие классификации распространения первичных опухолей в позвоночнике. Самый известный из них — Weinstein и Boriani [23]. Позвонок разделен на 12 полумесяцев на осевом срезе, обозначенных цифрами от 1 до 12 по часовой стрелке, с зонами 1 и 12, расположенными слева и справа от остистого отростка соответственно. Далее позвонок делится на 5 концентрических колец с дуральным мешком посередине. Если двигаться от периферии к центру, А — внекостные мягкие ткани, В — периферический внутрикостный слой, С — глубокий внутрикостный слой, D — экстрадуральный внекостный слой, E — интрадуральный

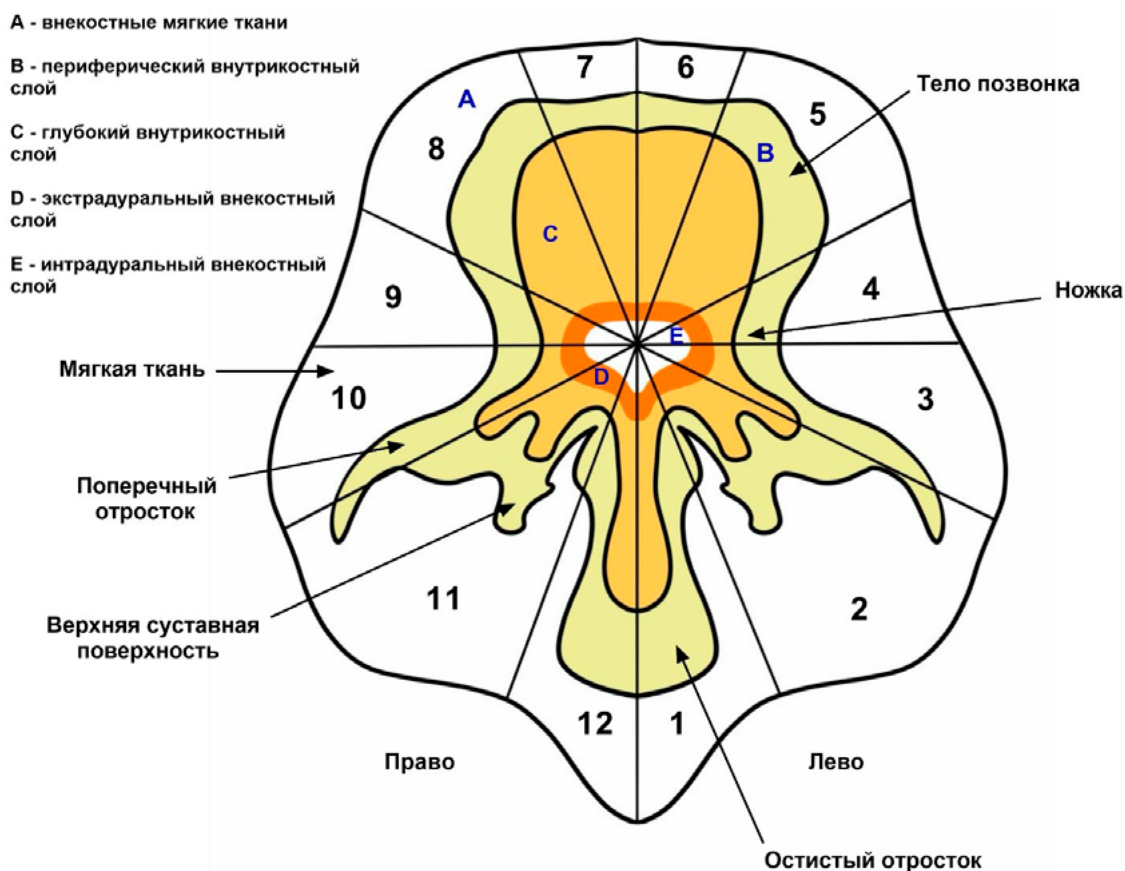


Рисунок 1. Классификация Weinstein = Boriani = Biagini
Fig. 1. Weinstein — Boriani — Biagini (WBB) classification

внекостный слой. В Biagini же предложили алгоритм хирургической резекции первичной опухоли, основанный на количестве пораженных сегментов (рис. 1) [24]. В итоге предоперационное стадирование используется для определения хирургической стратегии и навыков, которые потребуются для удаления опухоли. Эта оценка также помогает оценить риски осложнений и риск летального исхода, определить течение послеоперационного периода и предоставить при этом пациенту и его семье полную информацию о патологии. Эта информация должна быть честной и подробной, без «рисования мрачной картины» ситуации, которая может привести к отказу пациента от операции и последующему риску того, что опухоль станет нерезектабельной. Исследования, приведенные выше, подтверждают, что соблюдение принципов, основанных на доказательствах, достижимо, если правильно определять стадирование опухоли, что это возможно и приводит к значительному снижению частоты рецидивов и смертности.

Какую стратегию хирургического лечения следует использовать?

Как уже было сказано, основной стратегией хирургического лечения первичных опухолей позвоночника является возможность R0 резекции костной ткани с сохранением спинного мозга и его структур в сочетании

с реконструкцией для обеспечения лучшего заживления дефектов в позвоночнике. В зависимости от распространения опухоли костную ткань необходимо резецировать в области здоровой ткани, а распространение на мягкие ткани резецировать с достаточными краями. На определенных уровнях позвоночника это потребует также резекции парietальной, сосудистой, легочной ткани или других элементов забрюшинного пространства [25].

Резекция единым блоком означает полное удаление опухоли как единого фрагмента. Вертебрэктомия — резекция одной или нескольких частей одного или нескольких позвонков позвоночного столба. В свою очередь, вертебрэктомия имеет определенные подтипы. В таблице 3 представлены основные типы резекций, используемых при хирургическом лечении первичных опухолей позвоночника [26, 27].

Хирургические техники и анатомические особенности

Доступно множество хирургических техник хирургического лечения первичных опухолей позвоночника и/или связанных с ними симптомов. В целом есть две категории: 1) малоинвазивная хирургия, которая включает в себя относительно небольшие разрезы и более короткое время восстановления; и 2) открытая хи-

Типы	Описание
Гемивертебрэктомия	Состоит из сагиттальной остеотомии позвонка с захватом суставной поверхности, ножки и части тела позвонка с одной стороны. Можно удалить одну треть, половину или две трети тела позвонка. Этот тип резекции сохраняет непрерывность кости на контралатеральной стороне
Тотальная вертебрэктомия	Удаляется весь позвонок. Очень часто оправданно выполнение резекции тела позвонка единым блоком с прилежащими ножками и удалением задней дуги. Это приводит к нарушению целостности позвоночника (нестабильность позвоночника)
Тотальная вертебрэктомия единым блоком	Считается неправильным определением, за исключением случаев, когда приходится «жертвовать» спинным мозгом и/или нервными корешками. В редких опубликованных отчетах об этой процедуре, за исключением случаев паралича, имеется низкая выживаемость в постоперационном периоде
Резекция задних структур позвонка	Удаление единым блоком остистого отростка, пластинки, фасеточных суставов и части ножек позвонка
Костотрансверзэктомия	Данный тип представляет собой удаление единым блоком всего или части ребра с внесуставным рассечением реберно-позвоночного и реберно-поперечного суставов. Чаще всего это выполняется сзади наперед, но также может выполняться спереди назад. Это частичная вертебрэктомия, которая оправдана при опухолях грудной стенки или легких, имеющих высокий риск распространения на позвоночник. Однако существуют серьезные последствия после применения данной техники: высокий риск кровоизлияний и ликвореи или даже повреждения нервного корешка в ходе операции

Таблица 3. Типы резекций позвонков при хирургическом лечении первичных опухолей позвоночника
Table 3. Types of vertebral resections in the surgical treatment of primary spinal tumors

рургия, требующая больших разрезов и обширного повреждения тканей, и с более длительным периодом восстановления. Первичные опухоли позвоночника могут вызывать компрессию спинного мозга и патологические переломы, а также привести к изнурительным хроническим болям и в целом ухудшению неврологического статуса [28, 29]. Хирургическая декомпрессия и стабилизация позвоночника являются неотъемлемыми компонентами лечения первичных опухолей позвоночника [30, 31]. Целью стабилизации позвоночника является стабилизация позвоночника путем сращения соседних позвонков и уменьшения деформации, которая могла возникнуть. Хирурги обычно выбирают наилучший метод стабилизации в зависимости от типа опухоли, степени разрушения кости, общего состояния пациента и предполагаемого лечения опухоли (например, химиотерапия). Существуют различные методы стабилизации позвоночника. Хотя целью является слияние соседних позвонков, нехирургическое лечение опухоли, например химиотерапия, может помешать заживлению кости, необходимому для сращения. Стабильность позвоночника в этих случаях может зависеть от прочной механической фиксации с помощью имплантатов, таких как титановые винты, пластины, стержни и межпозвоночные кейджи [30, 32].

Декомпрессионная хирургия позвоночника включает различные оперативные методы, предназначенные для уменьшения давления на спинной мозг и его структуры. Эти методы классифицируются следующим образом: 1) корпэктомия — процедура, при которой удаляется тело позвонка вместе с межпозвоночными дисками; 2) ламинэктомия, также известная как задняя декомпрессия, — удаление небольшой части костных дуг, образующих позвоночный канал, которая называется пластинкой; и 3) костотрансверзэктомия — удаление части ребра вместе с поперечным отростком позвонка. Помимо этих методов, существуют и другие способы декомпрессии позвоночника, и нередко несколько методов комбинируются в рамках одной операции. Выбор

наиболее подходящего метода декомпрессии зависит от ряда факторов, включая анатомическое расположение опухоли и общее состояние здоровья пациента. Корпэктомия эффективна при значительном сдавлении спинного мозга, когда необходимо устранить целый сегмент позвоночника. Ламинэктомия применяется для облегчения доступа к спинному мозгу и нервным корешкам путем удаления задней части позвонка. Костотрансверзэктомия, в свою очередь, позволяет удалить костные структуры, создающие компрессию, с бокового подхода. В некоторых случаях может потребоваться сочетание нескольких методов декомпрессии для достижения наилучшего результата. Это особенно актуально, когда опухоль имеет сложное расположение или когда необходимо минимизировать хирургическое вмешательство, чтобы снизить риски для пациента. Таким образом, выбор метода декомпрессии позвоночника является комплексным процессом, требующим индивидуального подхода и тщательного планирования, учитывающего все аспекты состояния пациента и характеристики опухоли [31].

Как уже упоминалось, при предоперационном планировании необходимо учитывать местоположение, морфологию и биологические характеристики опухоли. Более 65 % опухолей поражают тело позвонка и переднюю колонну позвоночного столба, в то время как менее 33 % локализируются в задней дуге позвонка [33]. Основываясь на этом распределении, передний доступ к опухолям, расположенным в передней колонне позвоночного столба, стал «золотым стандартом» [34]. Использование заднего доступа для передних опухолей требует значительной резекции задних элементов позвонка и многоуровневой стабилизации, что делает эту процедуру более сложной. Однако благодаря знакомству большинства хирургов с этим доступом и его удобству задний доступ остается популярной техникой [35]. В общем, анатомические особенности каждой области позвоночника определяют наиболее подходящий хирургический подход. Например, задние доступы чаще

Техника	Возможности	Осложнения
Вертебро- и кифопластика	Коррекция деформации (кифопластика) и обезболивание	Внутриканальная утечка цемента (9,2–78,5 % случаев), радикулиты и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)
Фиксация чрескожными транспедикулярными винтами	Стабилизация позвоночника	Неправильная установка инструментария (<10 % случаев) и нестабильность винтов
Цементная аугментация позвонка	Доминирующий метод	Утечка цемента (9–39 % случаев) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)
Задний открытый путь	Декомпрессия, транспедикулярная вертебрэктомия	Инфекция, кровотечение и болевой синдром: меньше, чем при традиционной открытой хирургии
Передний открытый путь	Корпэктомия, вентральная (передняя) стабилизация позвоночного столба	Кровотечение, пневмоторакс и илеус

Таблица 4. Осложнения и возможности в зависимости от основных техник по хирургическому лечению первичных опухолей позвоночника
Table 4. Complications and potential of the main techniques for surgical treatment of primary spinal tumors

всего применяются в верхнем шейном отделе позвоночника, тогда как передние доступы предпочтительны в субаксиальном шейном отделе. В некоторых случаях могут использоваться комбинированные передние и задние доступы, особенно если это необходимо для обеспечения стабильности позвоночника после резекции опухоли и зависит от качества костной ткани пациента. В верхнегрудном отделе позвоночника до уровня Th5 передние доступы могут быть осложнены риском повреждения магистральных сосудов. Тем не менее при необходимости адекватного доступа может быть выполнена стандартная стернотомия [36–38]. Таким образом, выбор подхода к резекции опухоли требует тщательного анализа анатомических и клинических факторов для обеспечения наилучших исходов для пациента.

Малоинвазивные методы хирургического лечения

Первоначально малоинвазивные методы были популярны в хирургии дегенеративных заболеваний позвоночника и травм, но после стали широко применяться в хирургии опухолей и деформаций позвоночника. Среди пациентов со злокачественными опухолями позвоночника сведение к минимуму прерывания или задержки системной и лучевой терапии играет решающую роль в улучшении выживаемости. Использование малоинвазивных методик, облегчающих послеоперационное восстановление и снижающих риск осложнений, может улучшить выживаемость пациентов и сыграть роль в их скором возвращении к нормальной жизни с продолжением консервативной терапии. Хирургическое вмешательство при первичных опухолях может быть предпринято с лечебной целью, в то время как хирургическое вмешательство при метастатических опухолях проводится для облегчения симптомов (паллиативная помощь). Ключевыми компонентами малоинвазивной хирургии при опухолях позвоночника являются разработка чрескожных (перкутанных) инструментальных систем, использование трубчатых и расширяемых ретракторов, облегчающие трансмускулярные доступы, и нейронавигация. Малоинвазивная хирургия имеет явные преимущества для пациен-

тов с опухолями позвоночника [39, 40]. У пациентов с первичными опухолями минимальное нарушение мышечных и костных структур позволяет избежать ятрогенной нестабильности позвоночника и необходимости спондилодеза, а также снизить риск хронической боли. Поэтому в нашем распоряжении есть широкий спектр хирургических техник, где основные осложнения после их применения и возможности которых кратко изложены в таблице 4.

Стабилизация позвоночника

Стабилизация позвоночника служит отдельным хирургическим показанием, независимо от целей. Чтобы упростить оценку механической стабильности и унифицировать процесс принятия решений и отчетности в разных учреждениях, исследовательская группа по онкологии позвоночника разработала систему оценки: шкалу неопластической нестабильности позвоночника (SINS) [41]. SINS получила широкое распространение и используется для определения стабильных, нестабильных и промежуточных показателей, что в конечном итоге ускоряет направление пациентов для оценки и лечения нестабильности позвоночника. Пациентам с механической нестабильностью, но без выраженного эпидурального распространения радиорезистентных опухолей и без механической радикулопатии не требуется хирургическая декомпрессия, и их можно лечить только стабилизацией [42]. Цементная и инструментальная стабилизация являются доминирующими методами стабилизации позвоночника. Морфология патологического перелома определяет, будет ли достаточна только аугментация позвонка цементом или же будет показана дополнительная инструментальная стабилизация. Чрескожная стабилизация является малоинвазивным и эффективным методом. Применение транспедикулярных винтов для чрескожной фиксации позволяет с минимальной травматизацией стабилизировать патологические переломы, которые не поддаются самостоятельной чрескожной аугментации цементом [43]. Этот метод требует минимальной травматизации мягких тканей, связанной с доступом, по сравнению с открытой задней установкой инструментов, что позволяет

избежать некроза мышц, дeваскуляризации и денервации, а также свести к минимуму кровопотерю.

Описаны различные методы радиографического или навигационного контроля при размещении чрескожных транспедикулярных винтов [44]. Чрескожная аугментация позвонка цементом обеспечивает надежное обезболивание у пациентов с простыми компрессионными переломами без обширной кортикальной деструкции или распространения на заднюю колонну позвоночного столба. Кифопластика и вертебропластика могут быть выполнены в амбулаторных условиях и представляют собой наиболее стойкий и наименее инвазивный метод стабилизации позвоночника [45]. Цемент вводится в тело позвонка с помощью чрескожно введенной иглы и может быть введен непосредственно в губчатую кость при вертебропластике или в полость, созданную с помощью надувного баллона при кифопластике. Использование чрескожной цементной аугментации может быть использовано для обеспечения дополнительной стабильности позвоночника у пациентов, нуждающихся в использовании транспедикулярных винтов для чрескожной фиксации.

Пациенты с онкологией часто страдают нарушением плотности костной ткани (преобладание резорбции), что подвергает пациентов высокому риску нестабильности фиксированных винтов [46]. Доказано, что аугментация костных винтов с помощью цемента является эффективным методом решения этой проблемы. Фенестрированные винты позволяют вводить цемент через винт непосредственно в окружающую кость в теле позвонка [47]. Традиционно при открытом доступе транспедикулярные винты размещают как минимум на 2 уровня выше и ниже опухолевого поражения, чтобы уменьшить риск нестабильности винта, использование же фенестрированных винтов позволяет использовать короткие конструкции с винтами, расположенными на 1 уровень выше и ниже опухолевого очага [48]. В случаях значительного остеолитического тела позвонка чрескожная цементная аугментация на уровне опухоли может обеспечить дополнительную стабильность передней колонны позвоночного столба [49].

Исечение опухоли и декомпрессия

У пациентов с первичными опухолями хирургическое исечение (экцизия) может быть предпринято с лечебной целью. Тем не менее пациенты с метастатическими опухолями подвергаются хирургическому вмешательству с целью паллиативного лечения. В обоих случаях цель экцизии включает значимый локальный контроль и декомпрессию спинного мозга и нервных корешков.

Мини-открытый доступ сочетает использование чрескожных транспедикулярных винтов с традиционными срединными или передними доступами для исечения опухоли и декомпрессии спинного мозга [40]. Этот доступ, как правило, требует 1- или 2-уровневого срединного подхода для обнажения опухоли и декомпрессии, сохраняя при этом целостность части срединной мускулатуры, которая была бы рассечена и отведена для размещения хирургического инструментария сзади у пациента.

Также были описаны передние мини-открытые доступы, в основном с использованием торакотомии или ретроперитонеальных доступов с ограничением рассечения кожи и мышц [50]. Объем исечения опухоли и декомпрессии варьируется от ламинэктомии до корпорэктомии единым блоком. Сравнительный анализ различных мини-открытых доступов с традиционной открытой хирургией продемонстрировал снижение интраоперационной кровопотери, послеоперационной боли и продолжительности госпитализации после применения мини-открытого доступа [40, 51].

Трубчатые и расширяемые ретракторы обеспечивают трансмускулярную экспозицию за счет серийной дилатации мышц, позволяя выполнять более щадящий разрез мышц по сравнению со срединным мини-открытым доступом [52]. Такие ретракторы обычно используются для удаления интрадуральных и экстрадуральных опухолей. Трубчатые ретракторы бывают различной длины и диаметра, что позволяет выбирать ретракторы в соответствии с особенностями анатомии пациента. Расширяемые ретракторы обеспечивают более широкое операционное поле и имеют подвижные лезвия, которые можно регулировать по ходу операции [53]. Эти ретракторы можно вводить через разрезы, используемые при установке чрескожных транспедикулярных винтов, по траектории, обеспечивающей целенаправленную декомпрессию, или через отдельный разрез. Траектория ретрактора имеет решающее значение для обеспечения адекватной экспозиции и безопасных условий для удаления опухоли [52, 53]. У пациентов с опухолями, вызывающими литическую деструкцию пластинки, серийную дилатацию следует проводить с большой осторожностью, чтобы избежать непреднамеренного проникновения в спинномозговой канал. Использование таких ретракторов описано при широком спектре операций на первичных опухолях позвоночника, от ограниченной ламинэктомии до внутриочаговой корпэктомии при экстрадуральных опухолях, а также при удалении интрадуральных опухолей.

Роботизированная хирургия, эндоскопия и абляция

Применение эндоскопов представляет собой следующий шаг в снижении инвазивности при операциях на позвоночнике. Современные эндоскопические системы обеспечивают субсантиметровый канал для визуализации и однопортовой диссекции [54]. Популярность применения эндоскопов для лечения дегенеративных заболеваний позвоночника резко возросла, а результаты многих клинических исследований подтверждают их безопасность и эффективность. Использование торакоскопии для корпорэктомии с передним доступом при первичных опухолях позвоночника было описано в нескольких сериях клинических случаев и технических примечаниях [55, 56]. С другой стороны, использование эндоскопии для работы с первичными опухолями позвоночника с задним доступом было ограничено и описано лишь в ряде отчетов [57]. Тем не менее эндоскопическая техника заднего доступа обеспечивает целенаправленное исечение опухоли и удаление

кости для декомпрессии спинного мозга и нервных корешков, и эти применения будут приобретать все большее значение по мере совершенствования технологии и накопления опыта хирургов в области эндоскопии позвоночника. Имеющиеся в настоящее время эндоскопические инструменты имеют очень ограниченную способность контролировать кровотечение из ложа опухоли, что значительно ограничивает роль эндоскопии в работе с опухолями. Однако ожидается, что в скором времени на рынке появятся улучшенные устройства для коагуляции.

Роботизированная хирургия получила широкое распространение в широком спектре хирургических специальностей, включая торакальную и колоректальную хирургию, урологию, а также хирургию головы и шеи [58]. В большинстве операций с помощью роботов используются транскавитальные доступы, которые обеспечивают рабочее пространство для нескольких роботизированных манипуляторов и камеры, обеспечивая превосходную визуализацию анатомии определенных органов и систем, а также контролируемые и точные движения хирургических инструментов в небольших пространствах [59]. Роботизированная хирургия позвоночника не выполнялась при операциях на позвоночнике с задним доступом; однако в нескольких сообщениях описывается ее использование при удалении параспинальных торакальных и пресакральных опухолей [60].

Различные методы абляции также использовались для достижения локального контроля над опухолью. Описано использование радиочастотной, лазерной, микроволновой абляции и криоабляции для лечения доброкачественных первичных опухолей позвоночника [61]. Абляция часто выполняется в сочетании с чрескожной аугментацией позвонка цементом и лучевой терапией. Близость опухолей к нервным корешкам и сосудистым структурам ограничивает использование чрескожной абляции; однако различные методы смещения органов и улучшенный нейромониторинг могут позволить более широкое применение. Результаты многочисленных клинических случаев позволяют предположить, что радиочастотная абляция обеспечивает облегчение боли при лечении злокачественных первичных и метастатических опухолей позвоночника [62, 63]. Однако убедительных данных о роли радиочастотной абляции в обеспечении местного контроля над опухолью недостаточно. Лазерная абляция позволяет контролировать зону абляции в режиме реального времени, повышая безопасность процедуры. Лазерная интерстициальная термоабляция в сочетании со стереотаксической лучевой терапией тела позвонка успешно применялась для лечения злокачественных первичных и метастатических опухолей позвоночника, о чем сообщалось в исследованиях с большой когортой пациентов [64].

Использование навигации в спинальной хирургии набирает популярность у пациентов с дегенеративными, деформационными и травматическими заболеваниями, и было показано, что ее применение сокращает время установки винтов, повышает точность установки металлоконструкций и снижает риск повторной операции [65]. При малоинвазивных операциях интраопе-

рационная навигация особенно важна для размещения оборудования. Учитывая повышенный риск хирургической заболеваемости и осложнений, современное хирургическое лечение опухолей позвоночника направлено на минимизацию операционного воздействия, времени операции и осложнений. Однако роль навигации при опухолях позвоночника в настоящее время еще изучается. Известно, что в хирургии опухолей позвоночника используются различные 2- или 3-мерные интраоперационные навигационные системы. Эти системы регистрируются на интраоперационном сканировании либо с помощью рентгеноскопических систем, либо, в последнее время, с устройств интраоперационной компьютерной томографии [65]. На сегодняшний день ключевая роль навигации в хирургии опухолей позвоночника заключается в помощи в инструментальной стабилизации при минимальном облучении персонала и пациентов. В отличие от первичных опухолей, где навигация может использоваться для планирования остеотомии, роль декомпрессии с навигацией при метастатических поражениях позвоночника ограничена, поскольку циторедуктивные вмешательства или тотальная резекция не всегда возможны, за исключением учреждений, в которых фракционная стереотаксическая лучевая терапия доступна. Тем не менее навигационные дрели, зонды и кюретки в сочетании с интраоперационным ультразвуковым исследованием могут быть полезны для облегчения вентральной декомпрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли позвоночника включают разнообразные гистологические новообразования, каждое из которых требует индивидуального подхода. В случаях множественных поражений позвоночника чаще всего диагностируются метастатические опухоли, тогда как единичные поражения могут указывать на наличие первичных опухолей позвоночника. Эти опухоли могут происходить из различных структур, включая спинной мозг, окружающие его мозговые оболочки, экстрадуральные мягкие ткани и костные элементы позвоночника. Среди диагностируемых доброкачественных новообразований встречаются такие, как энсто́з, остеоид-остеома, остеобластома, аневризматическая костная киста, гигантоклеточная опухоль и остеохондрома. В то время как злокачественные опухоли, включая хордому, хондросаркому, саркому Юинга и остеосаркому, встречаются реже, но требуют более агрессивного подхода к лечению.

Основными показаниями к хирургическому вмешательству у пациентов с опухолями позвоночника являются стремление к максимально возможному полному удалению опухоли, декомпрессия спинного мозга и нервных корешков, а также восстановление механической стабильности позвоночного столба. При первичных опухолях хирургическое вмешательство часто направлено на излечение, в то время как при метастатических опухолях основная цель операции заключается в облегчении симптомов и улучшении качества жизни пациента. Малоинвазивные хирургические методы показывают значительные преимущества по сравнению

с открытыми хирургическими доступами у пациентов с первичными опухолями позвоночника. Минимизация повреждений мягких тканей в результате применения малоинвазивных методик способствует более быстрому заживлению и позволяет пациентам быстрее перейти к послеоперационной консервативной терапии. Применение малоинвазивных методов в хирургии первичных опухолей позвоночника продолжает расширяться, причем такие передовые технологии, как эндоскопия и роботизированная хирургия, способствуют улучшению результатов хирургического лечения. Эти достижения подчеркивают важность комплексного подхода к лечению опухолей позвоночника, включающего тщательное предоперационное планирование, использование современных технологий и индивидуализированные стратегии лечения. Такой подход направлен на улучшение прогноза и качества жизни пациентов, обеспечивая им наилучшие возможные исходы. В конечном счете, интеграция новых технологий и методов в клиническую практику продолжает развивать и совершенствовать возможности хирургического лечения первичных опухолей позвоночника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Dea N., Gokaslan Z., Choi D., Fisher C. Spine oncology = primary spine tumors. *Neurosurgery*. 2017;80(3S):S124–30. DOI: 10.1093/neuros/nyw0064
- Ciftedemir M., Kaya M., Selcuk E., Yalniz E. Tumors of the spine. *World J Orthop*. 2016;7(2):109–16. DOI: 10.5312/wjo.v7.i2.109
- Missenard G., Bouthors C., Fadel E., Court C. Surgical strategies for primary malignant tumors of the thoracic and lumbar spine. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020;106(1S):S53–62. DOI: 10.1016/j.otsr.2019.05.028
- Dang L., Liu Z., Liu X., Jiang L., Yu M., Wu F., et al. Sagittal en bloc resection of primary tumors in the thoracic and lumbar spine: feasibility, safety and outcome. *Sci Rep*. 2020;10(1):9108. DOI: 10.1038/s41598-020-65326-0
- Dandurand C., Fisher C.G., Rhines L.D., Boriani S., Charest-Morin R., Gasbarrini A., et al. Feasibility of achieving planned surgical margins in primary spine tumor: a PTRON study. *Neurosurg Focus*. 2021;50(5):E16. DOI: 10.3171/2021.2.FOCUS201091
- Schilling A.T., Ehresman J., Huq S., Ahmed A.K., Lubelski D., Cottrill E., et al. Risk Factors for wound-related complications after surgery for primary and metastatic spine tumors: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2020;141:467–78.e3. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.03.210
- Alan N., Cohen J., Ozpinar A., Agarwal N., Kanter A.S., Okonkwo D.O., et al. Top 50 most cited articles on primary tumors of the spine. *J Clin Neurosci*. 2017;42:19–27. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.02.019
- Mesfin A., El Dafrawy M.H., Jain A., Hassanzadeh H., Kebaish K.M. Total en bloc spondylectomy for primary and metastatic spine tumors. *Orthopedics*. 2015;38(11):e995–1000. DOI: 10.3928/01477447-20151020-08
- Sciubba D.M., De la Garza Ramos R., Goodwin C.R., Xu R., Bydon A., Witham T.F., et al. Total en bloc spondylectomy for locally aggressive and primary malignant tumors of the lumbar spine. *Eur Spine J*. 2016;25(12):4080–7. DOI: 10.1007/s00586-016-4641-y
- Shah A.A., Paulino Pereira N.R., Pedlow F.X., Wain J.C., Yoon S.S., Hornicek F.J., et al. Modified en bloc spondylectomy for tumors of the thoracic and lumbar spine: surgical technique and outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(17):1476–84. DOI: 10.2106/JBJS.17.00141
- Quintana L.M. Primary vertebral tumors and enneking was right. *World Neurosurg*. 2017;99:775–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.092
- Darwish A.E., Hasan B.Z., Elgebery A.O., Badr I.T. The clinical and radiological outcome of stages 1 and 2 enneking benign bone lesions with pathological fracture. *Injury*. 2021;52(10):2920–5. DOI: 10.1016/j.injury.2021.01.026
- Sciubba D.M., De la Garza Ramos R., Goodwin C.R., Abu-Bonsrah N., Bydon A., Witham T.F., et al. Clinical, surgical, and molecular prognostic factors for survival after spinal sarcoma resection. *Neurosurg Focus*. 2016;41(2):E9. DOI: 10.3171/2016.5.FOCUS16118
- Jones M., Alshameeri Z., Uhiara O., Rehousek P., Grainger M., Hughes S., et al. En bloc resection of tumors of the lumbar spine: a systematic review of outcomes and complications. *Int J Spine Surg*. 2021;15(6):1211–21. DOI: 10.14444/8155
- Gazzeri R., Telera S., Galarza M., Callovin G.M., Isabella S., Alfieri A. Surgical treatment of intramedullary spinal cord metastases: functional outcome and complications—a multicenter study. *Neurosurg Rev*. 2021;44(6):3267–75. DOI: 10.1007/s10143-021-01491-8
- Yamazaki T., McLoughlin G.S., Patel S., Rhines L.D., Fournier D.R. Feasibility and safety of en bloc resection for primary spine tumors: a systematic review by the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(22 Suppl):S31–8. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181b8b796
- Fisher C.G., DiPaola C.P., Ryken T.C., Bilsky M.H., Shaffrey C.I., Berven S.H., et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(22):E1221–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2
- Kim B., Moon S.H., Kim S.Y., Kim H.J., Lee H.M. Delayed spinal epidural hematoma after en bloc spondylectomy for vertebral ewing's sarcoma. *Asian Spine J*. 2010;4(2):118–22. DOI: 10.4184/asj.2010.4.2.118
- Tu C.H., Chiu Y.P., Ji H.R., Chiu C.D. Primary osseous chondrosarcoma in the lumbar spine: case report and literature review with analysis. *J Int Med Res*. 2021;49(11):3000605211058890. DOI: 10.1177/03000605211058890
- Howell E.P., Williamson T., Karikari I., Abd-El-Barr M., Erickson M., Goodwin M.L., et al. Total en bloc resection of primary and metastatic spine tumors. *Ann Transl Med*. 2019;7(10):226. DOI: 10.21037/atm.2019.01.25
- Ashraf N., Hoffe S., Kim R. French FNCLCC/FFCD 9703 study. *Oncologist*. 2014;19(4):431. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0456
- Singh H.P., Grover S., Garg B., Sood N. Histopathological spectrum of soft-tissue tumors with immunohistochemistry correlation and FNCLCC grading: a North Indian experience. *Niger Med J*. 2017;58(5):149–55. DOI: 10.4103/nmj.NMJ_226_16
- Versteeg A.L., Dea N., Boriani S., Varga P.P., Luzzati A., Fehlings M.G., et al. Surgical management of spinal osteoblastomas. *J Neurosurg Spine*. 2017;27(3):321–7. DOI: 10.3171/2017.1.SPINE16788
- Amendola L., Cappuccio M., De Iure F., Bandiera S., Gasbarrini A., Boriani S. En bloc resections for primary spinal tumors in 20 years of experience: effectiveness and safety. *Spine J*. 2014;14(11):2608–17. DOI: 10.1016/j.spinee.2014.02.030
- Kaloostian P.E., Yurter A., Etame A.B., Vrionis F.D., Sciubba D.M., Gokaslan Z.L. Palliative strategies for the management of primary and metastatic spinal tumors. *Cancer Control*. 2014;21(2):140–3. DOI: 10.1177/107327481402100206
- Desai B., Hobbs J., Hartung G., Xu G., Gokaslan Z.L., Linninger A., et al. Image-guidance technology and the surgical resection of spinal column tumors. *J Neurooncol*. 2017;131(3):425–35. DOI: 10.1007/s11060-016-2325-4
- Barber S.M., Konakonda S., Nakhla J., Fridley J.S., Xia J., Oyelese A.A., et al. Spinal dural resection for oncological purposes: a systematic analysis of risks and outcomes in patients with malignant spinal tumors. *J Neurosurg Spine*. 2019;32(1):69–78. DOI: 10.3171/2019.7.SPINE19477
- Varga P.P., Szövérfi Z., Lazary A. Surgical treatment of primary malignant tumors of the sacrum. *Neurol Res*. 2014;36(6):577–87. DOI: 10.1179/1743132814Y.00000000366
- Shimizu T., Murakami H., Demura S., Kato S., Yoshioka K., Yokogawa N., et al. Total en bloc spondylectomy for primary tumors of the lumbar spine. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12366. DOI: 10.1097/MD.00000000000012366
- Ng S., Boetto J., Poulen G., Berthet J.P., Marty-Ane C., Lonjon N. Partial vertebrectomies without instrumented stabilization during en bloc resection of primary bronchogenic carcinomas invading the spine: feasibility study and results on spine balance. *World Neurosurg*. 2019;122:e1542–50. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.098
- Bakar D., Tanenbaum J.E., Phan K., Alentado V.J., Steinmetz M.P., Benz E.C., et al. Decompression surgery for spinal metastases: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2016;41(2):E2. DOI: 10.3171/2016.6.FOCUS16166
- Avila M.J., Skoch J., Fennell V.S., Palejwala S.K., Walter C.M., Kim S., et al. Combined posterior hemiosteotomies and stabilization with lateral thoracotomy for en bloc resection of thoracic paraspinal primary bone tumors: technical note. *J Neurosurg Spine*. 2016;24(2):223–7. DOI: 10.3171/2015.4.SPINE15107
- Cappelletto B., Giorgiutti F., Balsano M. Evaluation of the effectiveness of expandable cages for reconstruction of the anterior column of the

- spine. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020;28(1):2309499019900472. DOI: 10.1177/2309499019900472
- 34 Fournay D.R., Abi-Said D., Rhines L.D., Walsh G.L., Lang F.F., McCutcheon I.E., et al. Simultaneous anterior-posterior approach to the thoracic and lumbar spine for the radical resection of tumors followed by reconstruction and stabilization. *J Neurosurg*. 2001;94(2 Suppl):232–44. DOI: 10.3171/spi.2001.94.2.0232
 - 35 Wei F., Liu Z., Liu X., Jiang L., Dang G., Passias P.G., et al. An approach to primary tumors of the upper cervical spine with spondylectomy using a combined approach: our experience with 19 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(2):81–8. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001007
 - 36 Zhong N., Yang M., Ma X., Gao X., Ye C., Yang J., et al. Early major complications after radical resection of primary C2-involved upper cervical chordoma through the combined anterior retropharyngeal-posterior approach: incidence and risk factors. *World Neurosurg*. 2021;154:e790–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.08.001
 - 37 Dubory A., Missenard G., Lambert B., Court C. Interest of laparoscopy for “en bloc” resection of primary malignant sacral tumors by combined approach: comparative study with open median laparotomy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(19):1542–52. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001069
 - 38 Rao P.J., Thayaparan G.K., Fairhall J.M., Mobbs R.J. Minimally invasive percutaneous fixation techniques for metastatic spinal disease. *Orthop Surg*. 2014;6(3):187–95. DOI: 10.1111/os.12114
 - 39 Payer M., Sottas C. Mini-open anterior approach for corpectomy in the thoracolumbar spine. *Surg Neurol*. 2008;69(1):25–31; discussion 31–2. DOI: 10.1016/j.surneu.2007.01.075
 - 40 Gibbs W.N., Nael K., Doshi A.H., Tanenbaum L.N. Spine oncology: imaging and intervention. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(2):377–95. DOI: 10.1016/j.rcl.2018.10.002
 - 41 Uei H., Tokuhashi Y., Maseda M., Nakahashi M., Sawada H., Nakayama E., et al. Clinical results of multidisciplinary therapy including palliative posterior spinal stabilization surgery and postoperative adjuvant therapy for metastatic spinal tumor. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):30. DOI: 10.1186/s13018-018-0735-z
 - 42 Moussazadeh N., Rubin D.G., McLaughlin L., Lis E., Bilsky M.H., Laufer I. Short-segment percutaneous pedicle screw fixation with cement augmentation for tumor-induced spinal instability. *Spine J*. 2015;15(7):1609–17. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.03.037
 - 43 Kumar N., Malhotra R., Maharajan K., Zaw A.S., Wu P.H., Mankandura M.C., et al. Metastatic spine tumor surgery: a comparative study of minimally invasive approach using percutaneous pedicle screws fixation versus open approach. *Clin Spine Surg*. 2017;30(8):E1015–21. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000400
 - 44 Yimin Y., Zhiwei R., Wei M., Jha R. Current status of percutaneous vertebroplasty and percutaneous kyphoplasty--a review. *Med Sci Monit*. 2013;19:826–36. DOI: 10.12659/MSM.889479
 - 45 Redini F., Heymann D. Bone tumor environment as a potential therapeutic target in ewing sarcoma. *Front Oncol*. 2015;5:279. DOI: 10.3389/fonc.2015.00279
 - 46 Barzilai O., McLaughlin L., Lis E., Reiner A.S., Bilsky M.H., Laufer I. Utility of cement augmentation via percutaneous fenestrated pedicle screws for stabilization of cancer-related spinal instability. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019;16(5):593–9. DOI: 10.1093/ons/opy186
 - 47 Wagner A., Haag E., Joergler A.K., Gempt J., Krieg S.M., Wostrack M., et al. Cement-augmented carbon fiber-reinforced pedicle screw instrumentation for spinal metastases: safety and efficacy. *World Neurosurg*. 2021;154:e536–46. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.07.092
 - 48 Sanli I., van Kuijk S.M.J., de Bie R.A., van Rhijn L.W., Willems P.C. Percutaneous cement augmentation in the treatment of osteoporotic vertebral fractures (OVFs) in the elderly: a systematic review. *Eur Spine J*. 2020;29(7):1553–72. DOI: 10.1007/s00586-020-06391-x
 - 49 Cheng J.S., Upadhyaya C., Wu J.C., Tu T.H., Mummaneni P.V. Mini-open removal of intradural spinal tumor. *Neurosurg Focus*. 2012;33(Suppl.1):1. DOI: 10.3171/2012.V2.FOCUS12152
 - 50 Uribe J.S., Dakwar E., Le T.V., Christian G., Serrano S., Smith W.D. Minimally invasive surgery treatment for thoracic spine tumor removal: a mini-open, lateral approach. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(26 Suppl):S347–54. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182022d0f
 - 51 Tan L.A., O'Toole J.E. Tubular retractor selection in minimally invasive spinal tumor resection. *J Neurosurg Spine*. 2014;20(5):596–7. DOI: 10.3171/2013.10.SPINE13944
 - 52 Dorman J.K. Tumor resection utilizing a minimally invasive spinal retractor with a novel cranial adaptor. *Minim Invasive Neurosurg*. 2008;51(6):358–60. DOI: 10.1055/s-0028-1085447
 - 53 Álvarez Delgado A. Endoscopic closure systems for perforations, fistulas, and leaks. In expert hands or in all endoscopy units? *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(5):335–7. DOI: 10.17235/reed.2020.7112/2020
 - 54 Soldozy S., Syed H.R., Jha R.T., O'Connell K., Ozdemirli M., Voyadzis J.M. Giant granular cell tumor of the cervical spinal cord resected via anterior corpectomy with reconstruction: technical note and review of literature. *World Neurosurg*. 2020;139:136–41. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.03.157
 - 55 Park M.S., Deukmedjian A.R., Uribe J.S. Minimally invasive anterolateral corpectomy for spinal tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(2):317–25. DOI: 10.1016/j.nec.2013.12.009
 - 56 Lau D., Chou D. Posterior thoracic corpectomy with cage reconstruction for metastatic spinal tumors: comparing the mini-open approach to the open approach. *J Neurosurg Spine*. 2015;23(2):217–27. DOI: 10.3171/2014.12.SPINE14543
 - 57 D'Souza M., Gendreau J., Feng A., Kim L.H., Ho A.L., Veeravagu A. Robotic-assisted spine surgery: history, efficacy, cost, and future trends. *Robot Surg*. 2019;6:9–23. DOI: 10.2147/RSRR.S190720
 - 58 Campbell D.H., McDonald D., Araghi K., Araghi T., Chutkan N., Araghi A. The clinical impact of image guidance and robotics in spinal surgery: a review of safety, accuracy, efficiency, and complication reduction. *Int J Spine Surg*. 2021;15(s2):S10–20. DOI: 10.14444/8136
 - 59 Lieberman I.H., Kisinde S., Hesselbacher S. Robotic-assisted pedicle screw placement during spine surgery. *JBJS Essent Surg Tech*. 2020;10(2):e0020. DOI: 10.2106/JBJS.ST.19.00020
 - 60 Cazzato R.L., Auloge P., De Marini P., Boatta E., Koch G., Dalili D., et al. Spinal tumor ablation: indications, techniques, and clinical management. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2020;23(2):100677. DOI: 10.1016/j.tvir.2020.100677
 - 61 Gaziz A., Beuing O., Jöllenbeck B., Franke J., Skalej M. Bipolar radio frequency ablation of spinal neoplasms in late stage cancer disease: a report of three cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(1):E64–8. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31821cc57e
 - 62 Lv N., Geng R., Ling F., Zhou Z., Liu M. Clinical efficacy and safety of bone cement combined with radiofrequency ablation in the treatment of spinal metastases. *BMC Neurol*. 2020;20(1):418. DOI: 10.1186/s12883-020-01998-5
 - 63 Jimenez-Ruiz F., Arnold B., Tatsui C.E., Cata J.P. Perioperative and anesthetic considerations for neurosurgical laser interstitial thermal therapy ablations. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2018;30(1):10–7. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000376
 - 64 Massaad E., Shankar G.M., Shin J.H. Novel applications of spinal navigation in deformity and oncology surgery-beyond screw placement. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2021;21(Suppl 1):S23–38. DOI: 10.1093/ons/opaa322
 - 65 Overley S.C., Cho S.K., Mehta A.I., Arnold P.M. Navigation and robotics in spinal surgery: Where are we now? *Neurosurgery*. 2017;80(3S):S86–99. DOI: 10.1093/neuros/nyw077

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-255-263>



Место несетчатых трансплантатов в оперативном лечении стрессового недержания мочи

А.Г. Вардикийан^{1,*}, А.О. Папоян^{1,2}, Р.А. Казихинов¹, Б.И. Шамсов¹, В.Н. Павлов¹

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

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

* **Контакты:** Вардикийан Андраник Гарегинович, e-mail: a@urologufa.ru

Вардикийан Андраник Гарегинович — аспирант, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0009-0009-9735-780X

Папоян Анушаван Оганесович — отделение урологии, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0000-0002-2302-3315

Казихинов Рустем Альфритович — к.м.н., доцент, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0000-0001-6813-8549

Шамсов Бедил Исуфович — аспирант, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0000-0003-3065-8711

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

Аннотация

Стрессовое недержание мочи (СНМ) — многофакторное заболевание, характеризующееся непроизвольным выделением мочи при внезапном повышении внутрибрюшного давления, которое ежегодно возникает у миллионов женщин во всем мире. Консервативные методы лечения и физической реабилитации не обладают высокой эффективностью, что заставляет рассматривать необходимость хирургического лечения. Слингковые операции являются широко используемой хирургической методикой для лечения стрессового недержания мочи, поскольку это является доступной процедурой с минимальной затратой времени. С внедрением синтетических полипропиленовых сетчатых протезов в лечении стрессового недержания мочи они стали самым распространенным и используемым материалом. Однако накопленный опыт применения и осложнения, связанные с применением сетчатых имплантов, способствуют падению популярности синтетических слингов в последнее время и дают повод к поиску и разработке альтернативных материалов, используемых для оперативного лечения СНМ. Поскольку потребность в лечении недержания мочи остается высокой, предлагаются операции по ауто- и ксенотрансплантации фасции, даже несмотря на то что они требуют дополнительной хирургической процедуры и подвергают пациента осложнениям на донорском участке трансплантата. Помимо этого в арсенале хирургов имеются алло- и ксенотрансплантаты, а также развивается направление регенеративной технологии в данной области. В связи с высокой социальной значимостью данной проблемы целью настоящей работы является обзор научной литературы в области трансплантатов, предназначенных для лечения стрессового недержания мочи.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, аутологичная фасциальная sling-операция, аллотрансплантат, ксенотрансплантат, биоразлагаемые трансплантаты, эрозия влагалища, эрозия уретры

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

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

Для цитирования: Вардикийан А.Г., Папоян А.О., Казихинов Р.А., Шамсов Б.И., Павлов В.Н. Место несетчатых трансплантатов в оперативном лечении стрессового недержания мочи. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):255–263. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-255-263>

Поступила в редакцию: 05.07.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 13.08.2024

Принята к публикации: 20.08.2024

Role of Non-Mesh Grafts in Surgical Treatment of Stress Urinary Incontinence

Andranik G. Vardikian —
Postgraduate Student,
Department of Urology and
Oncology, orcid.org/0009-0009-9735-780X

Anushavan O. Papoian —
Urology Unit, Department of
Urology and Oncology, orcid.org/0000-0002-2302-3315

Rustem A. Kazikhinurov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Urology and
Oncology, orcid.org/0000-0001-6813-8549

Bedil I. Shamsov — Post-
graduate Student, Department
of Urology and Oncology, orcid.org/0000-0003-3065-8711

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

Andranik G. Vardikian^{1,}, Anushavan O. Papoian^{1,2}, Rustem A. Kazikhinurov¹, Bedil I. Shamsov¹, Valentin N. Pavlov¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Andranik G. Vardikian, e-mail: a@urologufa.ru

Abstract

Stress urinary incontinence refers to a multifactorial disease characterized by involuntary urination associated with a sudden increase in intra-abdominal pressure. Millions of females around the world suffer from stress incontinence each year. Conservative methods of treatment and physical rehabilitation are considered to be ineffective, thereby driving the need for surgical treatment. Sling surgeries comprise a widely used surgical technique for the treatment of stress urinary incontinence due to their affordability and minimal time investment. Introduction of synthetic polypropylene mesh prostheses in the treatment of stress incontinence made them the most common material. However, the accumulated experience and complications associated with the use of mesh grafts contribute to the recent decline in the popularity of synthetic slings and give rise to the search for and development of alternative materials for the surgical treatment of stress urinary incontinence. Since the need for treatment of urinary incontinence remains high, fascia autograft surgeries have been proposed, even though they require an additional surgical procedure and expose the patient to complications at the donor site of the graft. In addition, surgeons use allografts and xenografts, and regenerative technology is developing in this field. Considering high social significance of this problem, the present paper is aimed at reviewing the scientific literature concerning grafts for the treatment of stress incontinence.

Keywords: stress urinary incontinence, autologous fascial sling surgery, allograft, xenograft, biodegradable grafts, vaginal erosion, urethral erosion

Conflict of interest. Valentin N. Pavlov is the editor-in-chief of the *Creative Surgery and Oncology* journal 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 was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Vardikian A.G., Papoian A.O., Kazikhinurov R.A., Shamsov B.I., Pavlov V.N. Role of non-mesh grafts in surgical treatment of stress urinary incontinence. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):255–263. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-255-263>

Received: 05.07.2024

Revised: 13.08.2024

Accepted: 20.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Стрессовое недержание мочи (СНМ) является распространенной проблемой, которая затрагивает миллионы женщин. Согласно данным в Российской Федерации, недержанием мочи страдает каждая третья женщина в старшей возрастной группе, однако только около 4 % обращаются за медицинской помощью с данной проблемой. В первую очередь это связано с интимностью вопроса и убежденностью женщин в том, что проблема неизбежно связана с естественными возрастными изменениями [1]. Концепция слингов для поддержки уретры была впервые представлена в 1907 году фон Джордано. МакГвайр и Литтон повторно представили процедуру урологам в 1978 году, используя комбинированный абдоминальный и вагинальный подход, включающий прямую фасцию [2]. До внедрения среднеуретрального полипропиленового (ПП) слинга «золотым стандартом» коррекции непроизвольного подтекания мочи были кольпосуспензия и использование аутологичных фасциальных слингов [3]. Внедрение среднеуретрального полипропиленового (ПП) слинга в 1990-х годах привело к значительным и быстрым глобальным изменениям в хирургии СНМ. Синтетический неразлагаемый ПП слинг показал превосходные результаты по сравнению с традиционными процедурами.

Однако в последнее время осложнения от среднеуретральных сетчатых слингов, в частности хроническая боль и диспареуния, стали серьезной проблемой [4, 5]. Эти осложнения объясняются его низкой биосовместимостью и эрозией периуретральных тканей. Неоднократные предупреждения Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) привели к мораторию на использование сетчатых имплантов и ограничениям в применении их на практике в других юрисдикциях по всему миру [6]. В нескольких исследованиях сообщалось, что частота неудач среднеуретральных слингов составляет 5–20 %. В целом неэффективность слинга можно определить как постоянное подтекание мочи после операции или временное улучшение недержания с последующим рецидивом. Также часто считается, что неудача включает случаи, требующие повторной операции из-за эрозии сетки, послеоперационных трудностей с мочеиспусканием, *de novo* императивных позывов/ургентного недержания и сильной послеоперационной боли.

В настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению осложнений, связанных с установкой искусственных сетчатых имплантов. Зачастую практикующие врачи применяют иссечение ранее установленных протезов с последующей реимплантацией, использованием трансуретральных инъекций объемобразующего вещества, повторной установкой слинга с использованием аутологичной фасции и кольпосуспензии Берча, что является доступными вариантами для хирургии второй линии. Повторная имплантация среднеуретрального слинга является наиболее широко используемым хирургическим методом второй линии в настоящее время. Когда требуется ревизия или повторная операция из-за предшествующих осложнений, связанных с сеткой, аутологичные фасции или кольпо-

суспензия, в том числе лапароскопическая [7], которая выполняется без синтетической сетки, подходят для хирургии второй линии [8]. Эффективность ПП сеток была экстраполирована из исследований по восстановлению брюшной стенки, и теперь ясно, что интеграция имплантированных материалов в тазовое дно отличается от брюшной стенки. Это привело к резкому снижению использования синтетической сетки и побудило врачей к поиску альтернатив, таких как ауто- алло-, ксено- или другие биоразлагаемые трансплантаты [9, 10]. В настоящем обзоре мы объединяем последние достижения в хирургии СНМ и оцениваем потенциальные альтернативы ПП слингам, уделяя особое внимание натуральным материалам.

«Идеальный» материал для оперативного лечения СНМ

Идеальный биоматериал должен быть химически и физически инертным, стерильным, неканцерогенным, механически прочным, легкодоступным, недорогим и иметь минимальный риск инфекции и отторжения. При оперативном лечении СНМ после заживления трансплантат должен восстановить нормальную анатомию и функцию таза и быть таким же прочным, как аутологичная ткань. Кроме того, материал должен сохраняться достаточно долго для включения в окружающую ткань реципиента. Он должен выдерживать механическое напряжение и усадку, быть эластичным и легко манипулируемым во время операции, вызывая минимальную реакцию окружающей среды [11]. Многие из доступных биоматериалов обладают определенными характеристиками, которые соответствуют таким требованиям. Наиболее предпочтительно использовать природные биоимпланты, которые обладают более высокой биосовместимостью. Биоматериалы включают аутологичные трансплантаты (ткань, полученная от пациента), аллотрансплантаты (ткань, полученная из источника, отличного от реципиента, но от того же вида) и ксенотрансплантаты (ткань, полученная от вида, отличного от реципиента) [12].

Аутоотрансплантат

Аутологичные фасциальные слинги представляют собой преимущественно трансплантат фасции прямой мышцы живота или широкой фасции бедра, полученный из собственной ткани пациента [13].

А. Кубук с соавт. в своей работе сравнивали операции с использованием модифицированной аутологичной трансобтураторной ленты (а-TOT) и трансобтураторной ленты (TOT) с точки зрения эффективности и осложнений. Проспективно в это исследование были включены 117 пациентов (а-TOT:36, TOT:81). А-TOT проводилась с использованием аутологичной фасции прямой мышцы живота, удлинённой нерассасывающимися нитями толщиной 2.0, а TOT проводилась по стандартной методике. Пациенты были обследованы через 12 месяцев после операции. Объективное излечение оценивалось с помощью кашлевого стресс-теста и необходимости повторной операции из-за неудачи, в то время как субъективное излечение оценивалось

с помощью шкалы общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) и опросника Международного консультационного совета по недержанию мочи — симптомы нижних мочевыводящих путей у женщин (ICIQ-FLUTS). В результате авторами выявлено, что методика а-TOT имеет схожие объективные и субъективные показатели излечения и общие показатели осложнений, а также лучшие результаты в отношении послеоперационной дисфункции мочеиспускания и симптомов фазы наполнения *de novo* по сравнению с TOT. К тому же использование аутологичных материалов дает возможность избежать осложнений, связанных с сеткой [14].

Кроме того, помимо сопоставимых результатов в лечении СНМ, метод а-TOT обеспечивает улучшение женских сексуальных функций, в то время как TOT ухудшает. Благоприятные результаты в сексуальных функциях, вызванные улучшением в областях желания, возбуждения, удовлетворения и отсутствия боли, наблюдаются после имплантации аутологичных материалов, что делает их приемлемым вариантом в хирургии стрессового недержания мочи для сексуально активных женщин [15].

В исследовании Ф. Килич и др. оценивались результаты 24-месячного наблюдения после использования аутологичной ткани трансобтураторным путем у пациентов со стрессовым недержанием мочи. Этот метод, описанный как TO-AFS, сравнивали со стандартным размещением среднеуретрального слинга с использованием синтетической сетки трансобтураторным путем. В группе TO-AFS не наблюдалось эрозий влагалища или уретры, потребовавших снятия слинга. Значительное улучшение выраженности симптомов и качества жизни было отмечено через 24 месяца после операции [16].

Линдер и Эллиотт представили новую технику с использованием нативной ткани, которая была описана как установка аутологичного трансобтураторного слинга (АТС) при СНМ, метод включает в себя некоторые приемы хирургии аутологичного фасциального пубовагинального слинга (АФПВС), такие как отсутствие доступа в брюшную полость, использование аутологичного слинга меньшего размера и трансобтураторный подход, чтобы избежать перфорации мочевого пузыря и серьезной дисфункции мочеиспускания, которые чаще всего наблюдаются при трансвагинальном использовании. Авторы ретроспективно опубликовали результаты лечения 33 пациентов, перенесших установку АТС, период наблюдения составил 14 месяцев. По результатам исследования, пациенты достигли как объективного, так и субъективного излечения и имели приемлемый уровень незначительных осложнений по сравнению с другими процедурами установок среднеуретральных синтетических слингов [17].

В одном из исследований с участием 22 пациентов со стрессовым недержанием мочи и нейрогенным мочевым пузырем в ретроспективном анализе была оценена эффективность аутологичного надлобкового слинга. У 19 пациентов (86,4%) восстановилось удержание мочи, у 3 (13,6%) развилось осложнение Кла-

вьерн — Диндо III–IV степени. Авторы отмечают, что данная методика является безопасной и эффективной процедурой лечения стрессового недержания мочи нейрогенной этиологии [18].

Коллектив авторов сравнивал экономическую эффективность слинговых операций и пришел к выводу, что аутологичные трансплантаты следует рассматривать как метод выбора у женщин с недержанием мочи в странах, где полисы медицинского страхования во многих случаях не покрывают стоимость синтетических материалов [19]. Международная литература продемонстрировала, что фасциальный слинг является безопасной и эффективной процедурой для всех пациентов с СНМ, адекватно лечит как гипермобильность уретры, так и дефицит внутреннего сфинктера [20]. Аутологичные слинги продемонстрировали такую же эффективность по сравнению с синтетическими среднеуретральными слингами при лечении СНМ у женщин и показали более низкую частоту долгосрочных послеоперационных осложнений [21, 22].

Аллотрансплантат

Еще одним альтернативным материалом для коррекции недержания мочи являются аллотрансплантаты, которые преимущественно представляют собой кадаверную широкую фасцию бедра и дерму [23–25]. Трупная фасция предлагалась в качестве замены аутоотрансплантата в течение многих лет, несмотря на более высокую стоимость и неизвестные долгосрочные результаты. Данный материал показал себя эффективным вариантом на основе количественных оценок удовлетворенности пациентов [26]. Преимущество заключается в прочности, снижении частоты инфекционных осложнений, отсутствии антигенных свойств и отсутствии дополнительных хирургических манипуляций для извлечения ткани, что снижает послеоперационный дискомфорт и уменьшает время операции [27, 28].

Несколько исследований выявили достаточно высокие или конкурентоспособные показатели эффективности при использовании аллотрансплантата для операции при СНМ: показатель излечения варьирует от 68 до 98 % [29]. В некоторых исследованиях сравнивались результаты использования аллотрансплантата и аутоотрансплантата при хирургии ПВС. Ни один из них не обнаружил статистически значимой разницы между материалами. Кроме того, три из этих исследований показали значительно более короткое время операции и пребывание пациентов в больнице. Более того, Флинн и др. обнаружили значительно меньшие показатели боли и количество потерянных недель работы в группе аллотрансплантата. В других сериях аллотрансплантатный материал исследовался отдельно. Онур и др. были единственными авторами, исследовавшими использование трупной дермы вместо широкой фасции для использования в роли импланта при СНМ. Было выявлено, что трупная дерма обеспечивает показатель излечения около 80 % [30].

Сообщается, что бесклеточные дермальные аллотрансплантаты сохраняют хорошую прочность на растяжение и хорошо интегрируются в ткани человека. Они

также биodeградируют в два раза быстрее, чем широкая фасция бедра. При реконструкции мочевого пузыря, восстановлении целостности, коррекции болезни Пейрони, а также при хирургии гипоспадии с целью аугментации. Аллогенные трансплантаты использовались для хирургического лечения стрессового недержания мочи с первоначальным уровнем излечения 76–98 % начиная с 1996 г. В небольшом исследовании 21 пациента, использующего дегидратированную растворителем трупную дерму для sling-хирургии, несмотря на показатель излечения 86 % за 9 месяцев, около 50 % страдали дисфункцией мочеиспускания либо с высоким уровнем остаточной мочи, требующими самостоятельной катетеризации ($n = 9$), либо с ургентным недержанием мочи *de novo* ($n = 2$). Было высказано предположение, что причины высокого уровня неудач у тех, кто нуждался в ревизии, связаны с деградацией трансплантата. Исследования, сравнивающие широкую каверную фасцию с аутологичной широкой фасцией для пубовагинальной sling-хирургии ($n = 121$ пациент), продемонстрировали, что широкая фасция бедра предлагает приемлемую альтернативу без существенной разницы в показателях исходов, зарегистрированных пациентами ($n = 49$) с использованием опросника о влиянии недержания (PIQ-7) и опросника урогенитального дистресса (UDI-6) (79 % успеха против 84 % успеха, $p > 0,05$) с удовлетворенностью пациентов результатами в 76 % [31].

Команда врачей из США описала и продемонстрировала методологию применения альтернативной хирургической техники с использованием каверного материала лонно-влагищного slingа из широкой фасции бедра на основе клинического случая. Пациентке в связи с наличием осложнения после установки сетчатого slingового протеза и невозможностью использовать аутологичный трансплантат было решено установить аллотрансплантат. Авторы отмечают, что добились очень хороших результатов при использовании данного материала. К тому же значительные преимущества перед использованием аутологичной фасции прямой мышцы живота включают в себя меньшую боль, более быстрое восстановление, меньший разрез и отсутствие потенциальной вероятности образования грыжи из-за дефекта фасции. Могут возникнуть ситуации, когда синтетические slingи и аутологичное извлечение фасции не являются подходящим средством лечения СНМ или не отвечают интересам пациента. Крайне важно иметь в арсенале урогинеколога slingи из аллотрансплантатов [32].

В другом исследовании сравнивалось применение каверной широкой фасции бедра и ПП сетчатого slingа. 139 женщин со СНМ были случайным образом распределены либо на sling аллотрансплантата ($n = 67$), либо на ПП сетку ($n = 72$). Объективную частоту излечения оценивали с помощью Pad-теста, а степень удовлетворенности пациентов — с помощью субъективного вопроса. В результате показатель эффективности составил 79 % при применении широкой фасции бедра и 70,8 % при ПП slingа ($p = 0,261$). В отличие от это-

го, показатели удовлетворенности пациентов составили 82 и 87,5 % соответственно ($p = 0,210$). Группы существенно не различались по интраоперационным и послеоперационным осложнениям. Авторы пришли к выводу, что статистической разницы в общем успехе, удовлетворенности и частоте осложнений ни в одной из групп нет. Обе процедуры были признаны эффективными и значительно улучшили качество жизни пациентов с СНМ, но необходимы долгосрочные результаты [33].

Операция с установкой несинтетического надлобкового slingа в настоящее время предназначена для сложных случаев и повторного хирургического вмешательства после предшествующей неудачной операции с применением синтетических сетчатых имплантов. Кроме того, использование аллотрансплантата в качестве slingа рассматривается, когда у пациента имеются значительные ограничения при заборе аутогенного трансплантата. В литературе описаны явные преимущества аллотрансплантатов, включая уменьшение послеоперационной боли и сокращение времени пребывания в больнице. Дополнительные аргументы против забора аутологичной фасции включают риск грыжи брюшной стенки (фасция прямой мышцы) и потенциальных хронических болей в ногах (широкая фасция бедра). Установлено, что пациенты с курением и ожирением в анамнезе подвергаются более высокому риску таких осложнений [34].

Ксенотрансплантат

Ксенотрансплантат — пересадка органов, тканей или клеток от животного к человеку. Для хирургии СНМ применяют свиную дерму и подслизистую оболочку тонкой кишки [35]. Подслизистая оболочка тонкой кишки свиньи была впервые описана для использования в надлобковой sling-хирургии в 2003 году ($n = 152$), в целом она прочна, биосовместима, с высокой прочностью на разрыв, с вероятностью успеха 93 % (улучшение или разрешение), в течение 4-летнего периода наблюдения [36].

При сравнении использования аутологичной прямой фасции для надлобкового slingа ($n = 101$) и свиной дермы, согласно телефонным анкетам, показатели эффективности составили 80 и 54 % соответственно [37]. Stratasys®, полученный из подслизистой оболочки тонкой кишки, также использовался в sling-хирургии с показателем излечения 94 % в течение 36 месяцев [38]. В другом исследовании рандомизированно 142 женщинам с СНМ была установлена либо полипропиленовая сетка, либо свиная дерма Pelvicol®. Через 36 месяцев наблюдения Pelvicol® продемонстрировал такие же показатели излечения, как и ПП сетка, и случаев эрозии сетки не было [39].

Яшук и др. продемонстрировали успешное лечение стрессового недержания мочи с использованием коллагенового ксенотрансплантата «Коллост». Были прооперированы 30 женщин по поводу стрессового недержания мочи. В I группу вошла 21 (70 %) женщина репродуктивного возраста, во II группу — 9 (30 %) женщин в пременопаузального возраста.

Продemonстрировано, что применение уретросуспензии слинга с использованием коллагенового материала свидетельствует о высокой эффективности этого метода у женщин со стрессовым недержанием мочи репродуктивного возраста. Высокая частота рецидивов у женщин в пременопаузе, возможно, связана с более выраженными исходными нарушениями анатомии тазовых органов и мышц тазового дна. Авторы отмечают, что частота осложнений и отсутствие случаев развития эрозии стенки влагалища после операции свидетельствуют о безопасности методики и хорошей биосовместимости используемого материала. Применение стерильной биопластической коллагеновой мембраны может являться методом выбора для слинговых операций [40].

Группой исследователей ассоциации «Колумбус» (Италия) продемонстрирован опыт применения ксенотрансплантата в лечении СНМ. Слинг PeliLaceTO® представляет собой биологический и самофиксирующийся свободный трансобтураторный субуретральный слинг (шириной 1,5 см и длиной 40 см). Он состоит из имплантата свиного дермального коллагена, который участвует в роли каркаса для внедрения новых тканей, клеток и кровеносных сосудов благодаря естественной пористости и искусственным V-образным отверстиям вдоль дужек. Его коллагеновая матрица состоит из трех аминокислотных цепей, расположенных в тройной спирали, которая была сшита гексаметилендиизоцианатом для повышения долговечности, что делает коллаген не рассасывающимся под действием коллагеназы (ферментов, вырабатываемых воспалительными клетками и фибробластами, количество которых увеличивается во время операции). Его также описывают как бесклеточный и лишенный белков материал, поэтому он не должен вызывать иммунный ответ. При 3-летнем наблюдении данный материал продемонстрировал высокую эффективность и не вызвал каких-либо осложнений [41].

Биоразлагаемые сетки и регенеративные технологии

В экспериментальной работе оценивалось повышение эффективности применения полипропиленовой сетки при СНМ с применением обогащенной тромбоцитарной плазмы. 30 взрослых новозеландских кроликов были случайным образом разделены на две группы ($n = 15$): с имплантированными ПП сетками и ПП сетками, покрытыми аутологичной обогащенной тромбоцитарной плазмой (PRP). Животных в обеих группах ($n = 5$) подвергали эвтаназии на 7, 30 и 90-й дни после операции, влагалища извлекали и отправляли на иммуногистохимический анализ для оценки провоспалительного агента TNF- α , противовоспалительных агентов TGF- β и IL-13, маркера метаболизма коллагена MMP-2 и маркера ангиогенеза CD-31.

Авторы отмечают, что животные в группе PRP показали значительно повышенную экспрессию агента ангиогенеза CD-31 во все экспериментальные периоды по сравнению с группой PP ($p < 0,0001$). Однако никаких различий в экспрессии других маркеров между

группами не наблюдалось. Группа пришла к выводу, что добавление аутологичной обогащенной тромбоцитарной плазмы к ПП сеткам безопасно и, по-видимому, оказывает положительное влияние на ангиогенез в месте имплантации. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения клинической эффективности сеток с покрытием PRP при операциях по пролапсам и стрессовому недержанию мочи [42].

Учеными и врачами из Огайо было предложено использовать биоразлагаемый имплант из коллагеновых нитей для лечения стрессового недержания мочи. Выполнена экспериментальная работа на модели животных (крысах) для определения биосовместимости, оценки механической прочности и потенциала использования в качестве среднеуретрального слинга. В результате было выявлено, что данный имплант привлекал большее количество клеток, экспрессирующих маркеры макрофагов M2, связанных с регенерацией, через 5 месяцев. Таким образом, сетки из коллагеновых нитей представляются перспективными в качестве нового биоматериала для среднеуретрального слинга, основанного на благоприятной индукции фиброзной ткани, что приводит к механической жесткости, соответствующей нативной ткани [43].

За последнее десятилетие стало ясно, что лечение дисфункции нижних мочевыводящих путей с помощью аутологичных стволовых клеток пациента является эффективным методом, направленным на устранение первопричины. Регенеративная медицина основана на идее о том, что поврежденный рабдосфинктер может быть восстановлен, что приведет к улучшению кровотока и улучшению функции внешних (поперечнополосатых) и внутренних (гладких) мышц сфинктера. Терапия стволовыми клетками имеет потенциал для лечения стрессового недержания мочи согласно доклиническим моделям [44]. В другом метаанализе на основе клинических проспективных данных авторы пришли к выводу, что инъекция аутологичных мышечных стволовых клеток или полученных из жировой ткани для лечения СНМ продемонстрировала свою безопасность, и приведен средний показатель восстановления удержания мочи в 41 %. Следует приложить больше усилий для разработки лучших клинических испытаний, объективно оценивающих либо изменения внутри уретрального сфинктера, либо долгосрочные функциональные результаты с точки зрения прокладочного теста и опросников по недержанию мочи [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование синтетического биологически неразлагаемого полипропиленового протеза в хирургии СНМ сократилось в некоторых странах из-за риска хронической боли и эрозии. Пациентам женского пола в настоящее время предлагаются традиционные операции СНМ, которые связаны со значительным увеличением хирургического объема и продолжительности пребывания в стационаре. Идеальной заменой ПП сеток для СНМ должны стать разлагаемые биоматериалы, вызывающие преобладающий иммунный ответ типа M2, что позволяет ремоделирование и проявляет благоприят-

ные механические свойства. Аллотрансплантаты и ксено-трансплантаты показали сравнительные, а в ряде случаев превосходящие результаты по сравнению с сетчатыми ПП сетками. Тем не менее недостаточно крупных качественных исследований для однозначного вывода. Необходимы многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования с участием больших групп пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гвоздев М.Ю., Баранова Е.О. Оценка качества жизни, психического здоровья и сексуальных расстройств у женщин с недержанием мочи. *Consilium Medicum*. 2019;21(7):28–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.190459
- McGuire E.J., Lytton B. Pubovaginal sling procedure for stress incontinence. *J Urol*. 1978;119:82–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)57390-5
- Михельсон А.А., Лазукина М.В., Усова Е.В., Лукьянова К.Д., Франк М.А. Современные представления о диагностике и лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Лечение и профилактика*. 2021;11(1):52–62.
- Mathieson R., Kippen R., Manning T., Brennan J. Stress urinary incontinence in the mesh complication era: current Australian trends. *BJU Int*. 2021;128(1):95–102. DOI: 10.1111/bju.15302
- Saraswat L., Rehman H., Omar M., Cody J.D., Aluko P., Glazener C.M.A. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD001754. DOI: 10.1002/14651858.CD001754.pub5
- First Do No Harm: the report of the Independent Medicines and Medical Devices Safety Review. APS group; 2020.
- Freites J., Stewart F., Omar M.I., Mashayekhi A., Agur W.I. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD002239. DOI: 10.1002/14651858.CD002239.pub4
- Kwon J., Kim Y., Kim D.Y. Second-line surgical management after midurethral sling failure. *Int Neurourol J*. 2021;25(2):111–8. DOI: 10.5213/inj.2040278.139
- Foss Hansen M., Lose G., Kesmodel U.S., Gradel K.O. Reoperation for urinary incontinence: a nationwide cohort study, 1998–2007. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):263.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.069
- Reeves F., Greenwell T. Sling operations for stress urinary incontinence and their historical evolution: autologous, cadaveric, and synthetic slings. In: Martins F.E., Holm H.V., Sandhu J., McCammon K.A. (eds) *Female genitourinary and pelvic floor reconstruction*. Springer Cham: 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-71112-2_22-1
- Karlovsky M.E., Kushner L., Badlani G.H. Synthetic biomaterials for pelvic floor reconstruction. *Curr Urol Rep*. 2005;6(5):376–84. DOI: 10.1007/s11934-005-0057-7
- Sangster P., Morley R. Biomaterials in urinary incontinence and treatment of their complications. *Indian J Urol*. 2010;26(2):221–9. DOI: 10.4103/0970-1591.65394
- Sharma J.B., Thariani K., Deoghare M., Kumari R. Autologous fascial slings for surgical management of stress urinary incontinence: a come back. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(2):106–14. DOI: 10.1007/s13224-020-01408-3
- Çubuk A., Yanaral F., Sahan A., Ozkaptan O., Savun M., Ayranci A., et al. Modified autologous transobuturator tape surgery — a prospective comparison with transobuturator tape surgery. *Urology*. 2020;146:72–8. DOI: 10.1016/j.urology.2020.09.018
- Çubuk A., Şahan A., Özkaptan O., Dinçer E., Karaaslan O., Sarılar Ö., et al. Impact of autologous transobuturator sling surgery on female sexual function: a comparative study with mesh used mid-urethral sling surgeries. *Urol Int*. 2021;105(9–10):764–70. DOI: 10.1159/000514415
- Kilinc M.F., Yildiz Y., Hascicek A.M., Doluoglu O.G., Tokat E. Long-term postoperative follow-up results of transobuturator autologous rectus fascial sling versus transobuturator tension-free vaginal tapes for female stress urinary incontinence: Randomized controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2022;41(1):281–9. DOI: 10.1002/nau.24813
- Linder B.J., Elliott D.S. Autologous transobuturator urethral sling placement for female stress urinary incontinence: short-term outcomes. *Urology*. 2016;93:55–9. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.025
- Deytrikh A., Downey A.P., Mangera A., Reid S.V. Autologous fascial slings for stress urinary incontinence in patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord Ser Cases*. 2022;8(1):25. DOI: 10.1038/s41394-022-00493-y
- Mourad S., Elshawaf H., Ahmed M., Mostafa D.E., Gamal M., Shorbagy A.A. Autologous versus synthetic slings in female stress urinary incontinence: A retrospective study. *Arab J Urol*. 2018;16(4):397–403. DOI: 10.1016/j.aju.2018.05.002
- Plagakis S., Tse V. The autologous pubovaginal fascial sling: An update in 2019. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020;12(1):2–7. DOI: 10.1111/luts.12281
- Grigoryan B., Kasyan G., Pushkar D. Autologous slings in female stress urinary incontinence treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J*. 2024;35:759–73. DOI: 10.1007/s00192-024-05768-6
- Dogan S. Comparison of autologous rectus fascia and synthetic sling methods of transobuturator mid-urethral sling in urinary stress incontinence. *Cureus*. 2022;14(3):e23278. DOI: 10.7759/cureus.23278
- Juma S., Raheem O.A. Solvent-dehydrated dermal allograft (AXIS™) augmented cystocele repair: longitudinal results. *Int Urogynecol J*. 2017;28(8):1159–64. DOI: 10.1007/s00192-016-3245-8
- Максютов Р.Р., Павлов В.Н., Сафиуллин Р.И., Мустафин А.Т. Опыт применения аллогенного сухожильного трансплантата в коррекции недержания мочи у женщин. *Здравоохранение Башкортостана*. 2005;(57):69–73.
- Iyer S., Seitz M., Tran A., Scalabrini Reis R., Botros C., Lozo S., et al. Anterior colporrhaphy with and without dermal allograft: a randomized control trial with long-term follow-up. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;25(3):206–12. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000524
- Cabrerales C., Liao B., Able C., Caba G., Farhan B. Allograft pubovaginal slings: a systematic review. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2022;17:257–62. DOI: 10.1007/s11884-022-00667-2
- Basok E.K., Yildirim A., Atsu N., Basaran A., Tokur R. Cadaveric fascia lata versus intravaginal slingplasty for the pubovaginal sling: surgical outcome, overall success and patient satisfaction rates. *Urol Int*. 2008;80(1):46–51. DOI: 10.1159/000111729
- Klinge U., Binneboesel M., Kuschel S., Schuessler B. Demands and properties of alloplastic implants for the treatment of stress urinary incontinence. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(3):349–59. DOI: 10.1586/17434440.4.3.349
- Flynn B.J., Yap W.T. Pubovaginal sling using allograft fascia lata versus autograft fascia for all types of stress urinary incontinence: 2-year minimum followup. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):608–12. DOI: 10.1097/00005392-200202000-00034
- Onur R., Singla A., Kobashi K.C. Comparison of solvent-dehydrated allograft dermis and autograft rectus fascia for pubovaginal sling: questionnaire-based analysis. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(1):45–9. DOI: 10.1007/s11255-007-9210-1
- Wright E.J., Iselin C.E., Carr L.K., Webster G.D. Pubovaginal sling using cadaveric allograft fascia for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. *J Urol*. 1998;160:759–62. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62779-4
- Hoover M.L., Karram M., Farley G. Indications and technique for cadaveric fascia lata pubovaginal sling. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):841. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.164
- Basok E.K., Yildirim A., Atsu N., Basaran A., Tokur R. Cadaveric fascia lata versus intravaginal slingplasty for the pubovaginal sling: surgical outcome, overall success and patient satisfaction rates. *Urol Int*. 2008;80(1):46–51. DOI: 10.1159/000111729
- Brennand E.A., Ugurlucan F.G., Brown H.W., Jeffery S., Campbell P., Grimes C.L., et al. Female pelvic medicine and reconstructive surgery challenges on behalf of the collaborative research in pelvic surgery consortium: managing complicated cases: series 5: management of recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling exposure. *Int Urogynecol J*. 2020;31(9):1747–54. DOI: 10.1007/s00192-020-04385-3
- MacCraith E., O'Brien F.J., Davis N.F. Biodegradable materials for surgical management of stress urinary incontinence: A narrative review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:153–60. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.024
- Rutner A.B., Levine S.R., Schmaelzle J.F. Processed porcine small intestine submucosa as a graft material for pubovaginal slings: durability and results. *Urology*. 2003;62(5):805–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00664-2
- Giri S.K., Hickey J.P., Sil D., Mabadeje O., Shaikh F.M., Narasimulu G., et al. The long-term results of pubovaginal sling surgery using acellular cross linked porcine dermis in the treatment of urodynamic stress incontinence. *J Urol*. 2006;175(5):1788–92. discussion 93. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)01023-2
- Wang C.L., Shen C.J., Lin K.L., Long C.Y. Clinical effects of transobuturator tape procedure with porcine small intestine submucosa for female

- stress urinary incontinence. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(3):142–6. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.02.005
- 39 Arunkalaivanan A.S., Barrington J.W. Randomized trial of porcine dermal sling (Pelvicol implant) vs. tension-free vaginal tape (TVT) in the surgical treatment of stress incontinence: a questionnaire-based study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003;14(1):17–23. DOI: 10.1007/s00192-002-1000-9
 - 40 Ящук А.Г., Мусин И.И., Попова Е.М., Нафтулович Р.А., Зайнуллина Р.М., Имельбаева А.Г. Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у женщин с применением коллагенового материала. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;4:124–6.
 - 41 Khan Z.A., Nambiar A., Morley R., Chapple C.R., Emery S.J., Lucas M.G. Long-term follow-up of a multicentre randomised controlled trial comparing tension-free vaginal tape, xenograft and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2015;115(6):968–77. DOI: 10.1111/bju.12851
 - 42 Dias F.G.F., de Almeida S.H.M., Fvaro W., Latuf P. Filho, Ricetto C.L.Z. Can platelet-rich plasma coating improve polypropylene mesh integration? An immunohistochemical analysis in rabbits. *Int Braz J Urol.* 2021;47(2):287–94. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0017
 - 43 Chapin K., Khalifa A., Mbimba T., McClellan P., Anderson J., Novitsky Y., et al. In vivo biocompatibility and time-dependent changes in mechanical properties of woven collagen meshes: A comparison to xenograft and synthetic mid-urethral sling materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2019;107(3):479–89. DOI: 10.1002/jbm.b.34138
 - 44 Seval M.M., Koyuncu K. Current status of stem cell treatments and innovative approaches for stress urinary incontinence. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1073758. DOI: 10.3389/fmed.2022.1073758
 - 45 Mariotti G., Salciccia S., Viscuso P., Bevilacqua G., Casale P., Frisenda M., et al. Regenerative medicine-based treatment of stress urinary incontinence with mesenchymal stem cells: a systematic review and meta-analysis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2023;18(3):429–37. DOI: 10.2174/1574888X17666220616100621
 - 13 Sharma J.B., Thariani K., Deoghare M., Kumari R. Autologous fascial slings for surgical management of stress urinary incontinence: a come back. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(2):106–14. DOI: 10.1007/s13224-020-01408-3
 - 14 Cubuk A., Yanaral F., Sahan A., Ozkaptan O., Savun M., Ayranci A., et al. Modified autologous transobturator tape surgery — a prospective comparison with transobturator tape surgery. *Urology.* 2020;146:72–8. DOI: 10.1016/j.urology.2020.09.018
 - 15 Çubuk A., Şahan A., Özkaptan O., Dinçer E., Karaaslan O., Sarılar Ö., et al. Impact of autologous transobturator sling surgery on female sexual function: a comparative study with mesh used mid-urethral sling surgeries. *Urol Int.* 2021;105(9–10):764–70. DOI: 10.1159/000514415
 - 16 Kilinc M.F., Yildiz Y., Hascicek A.M., Doluoglu O.G., Tokat E. Long-term postoperative follow-up results of transobturator autologous rectus fascial sling versus transobturator tension-free vaginal tapes for female stress urinary incontinence: Randomized controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2022;41(1):281–9. DOI: 10.1002/nau.24813
 - 17 Linder B.J., Elliott D.S. Autologous transobturator urethral sling placement for female stress urinary incontinence: short-term outcomes. *Urology.* 2016;93:55–9. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.025
 - 18 Deytrikh A., Downey A.P., Mangera A., Reid S.V. Autologous fascial slings for stress urinary incontinence in patients with neuropathic bladder. *Spinal Cord Ser Cases.* 2022;8(1):25. DOI: 10.1038/s41394-022-00493-y
 - 19 Mourad S., Elshawaf H., Ahmed M., Mostafa D.E., Gamal M., Shorbagy A.A. Autologous versus synthetic slings in female stress urinary incontinence: A retrospective study. *Arab J Urol.* 2018;16(4):397–403. DOI: 10.1016/j.aju.2018.05.002
 - 20 Plagakis S., Tse V. The autologous pubovaginal fascial sling: An update in 2019. *Low Urin Tract Symptoms.* 2020;12(1):2–7. DOI: 10.1111/luts.12281
 - 21 Grigoryan B., Kasyan G., Pushkar D. Autologous slings in female stress urinary incontinence treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J.* 2024;35:759–73. DOI: 10.1007/s00192-024-05768-6
 - 22 Dogan S. Comparison of autologous rectus fascia and synthetic sling methods of transobturator mid-urethral sling in urinary stress incontinence. *Cureus.* 2022;14(3):e23278. DOI: 10.7759/cureus.23278
 - 23 Juma S., Raheem O.A. Solvent-dehydrated dermal allograft (AXIS™) augmented cystocele repair: longitudinal results. *Int Urogynecol J.* 2017;28(8):1159–64. DOI: 10.1007/s00192-016-3245-8
 - 24 Maksyutov R.R., Pavlov V.N., Safullin R.I., Mustafin A.T. Experience in application of allogeneic tendon graft in the correction of urinary incontinence in women. *Zdravookhranenie Bashkortostana.* 2005;(S7):69–73 (In Russ.).
 - 25 Iyer S., Seitz M., Tran A., Scalabrini Reis R., Botros C., Lozo S., et al. Anterior colporrhaphy with and without dermal allograft: a randomized control trial with long-term follow-up. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(3):206–12. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000524
 - 26 Cabrales C., Liao B., Able C., Coba G., Farhan B. Allograft pubovaginal slings: a systematic review. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2022;17:257–62. DOI: 10.1007/s11884-022-00667-2
 - 27 Basok E.K., Yildirim A., Atsu N., Basaran A., Tokuc R. Cadaveric fascia lata versus intravaginal slingplasty for the pubovaginal sling: surgical outcome, overall success and patient satisfaction rates. *Urol Int.* 2008;80(1):46–51. DOI: 10.1159/000111729
 - 28 Klinge U., Binneboesel M., Kuschel S., Schuessler B. Demands and properties of alloplastic implants for the treatment of stress urinary incontinence. *Expert Rev Med Devices.* 2007;4(3):349–59. DOI: 10.1586/17434440.4.3.349
 - 29 Flynn B.J., Yap W.T. Pubovaginal sling using allograft fascia lata versus autograft fascia for all types of stress urinary incontinence: 2-year minimum followup. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 1):608–12. DOI: 10.1097/00005392-200202000-00034
 - 30 Onur R., Singla A., Kobashi K.C. Comparison of solvent-dehydrated allograft dermis and autograft rectus fascia for pubovaginal sling: questionnaire-based analysis. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(1):45–9. DOI: 10.1007/s11255-007-9210-1
 - 31 Wright E.J., Iselin C.E., Carr L.K., Webster G.D. Pubovaginal sling using cadaveric allograft fascia for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. *J Urol.* 1998;160:759–62. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62779-4
 - 32 Hoover M.L., Karram M., Farley G. Indications and technique for cadaveric fascia lata pubovaginal sling. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(3):841. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.164
 - 33 Basok E.K., Yildirim A., Atsu N., Basaran A., Tokuc R. Cadaveric fascia lata versus intravaginal slingplasty for the pubovaginal sling: surgi-

REFERENCES

- cal outcome, overall success and patient satisfaction rates. *Urol Int*. 2008;80(1):46–51. DOI: 10.1159/000111729
- 34 Brennand E.A., Ugurlucan F.G., Brown H.W., Jeffery S., Campbell P., Grimes C.L., et al. Female pelvic medicine and reconstructive surgery challenges on behalf of the collaborative research in pelvic surgery consortium: managing complicated cases: series 5: management of recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling exposure. *Int Urogynecol J*. 2020;31(9):1747–54. DOI: 10.1007/s00192-020-04385-3
 - 35 MacCraith E., O'Brien F.J., Davis N.F. Biodegradable materials for surgical management of stress urinary incontinence: A narrative review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:153–60. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.024
 - 36 Rutner A.B., Levine S.R., Schmaelzle J.F. Processed porcine small intestine submucosa as a graft material for pubovaginal slings: durability and results. *Urology*. 2003;62(5):805–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00664-2
 - 37 Giri S.K., Hickey J.P., Sil D., Mabadeje O., Shaikh F.M., Narasimhulu G., et al. The long-term results of pubovaginal sling surgery using acellular cross linked porcine dermis in the treatment of urodynamic stress incontinence. *J Urol*. 2006;175(5):1788–92. discussion 93. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)01023-2
 - 38 Wang C.L., Shen C.J., Lin K.L., Long C.Y. Clinical effects of transobturator tape procedure with porcine small intestine submucosa for female stress urinary incontinence. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(3):142–6. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.02.005
 - 39 Arunkalaivanan A.S., Barrington J.W. Randomized trial of porcine dermal sling (Pelvicol implant) vs. tension-free vaginal tape (TVT) in the surgical treatment of stress incontinence: a questionnaire-based study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003;14(1):17–23. DOI: 10.1007/s00192-002-1000-9
 - 40 Yashchuk A.G., Musin I.I., Popova E.M., Naflulovich R.A., Zainullina R.M., Imelbaeva A.G. Surgical treatment of stress urinary incontinence in women using a collagen material. *Experimental and clinical urology*. 2015;4:124–6 (In Russ.).
 - 41 Khan Z.A., Nambiar A., Morley R., Chapple C.R., Emery S.J., Lucas M.G. Long-term follow-up of a multicentre randomised controlled trial comparing tension-free vaginal tape, xenograft and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. *BJU Int*. 2015;115(6):968–77. DOI: 10.1111/bju.12851
 - 42 Dias F.G.F., de Almeida S.H.M., F?varo W., Latuf P. Filho, Ricetto C.L.Z. Can platelet-rich plasma coating improve polypropylene mesh integration? An immunohistochemical analysis in rabbits. *Int Braz J Urol*. 2021;47(2):287–94. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0017
 - 43 Chapin K., Khalifa A., Mbimba T., McClellan P., Anderson J., Novitsky Y., et al. In vivo biocompatibility and time-dependent changes in mechanical properties of woven collagen meshes: A comparison to xenograft and synthetic mid-urethral sling materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2019;107(3):479–89. DOI: 10.1002/jbm.b.34138
 - 44 Seval M.M., Koyuncu K. Current status of stem cell treatments and innovative approaches for stress urinary incontinence. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1073758. DOI: 10.3389/fmed.2022.1073758
 - 45 Mariotti G., Salciccia S., Viscuso P., Bevilacqua G., Casale P., Frisenda M., et al. Regenerative medicine-based treatment of stress urinary incontinence with mesenchymal stem cells: a systematic review and meta-analysis. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2023;18(3):429–37. DOI: 10.2174/1574888X17666220616100621

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-264-274>

Генетические изменения и метаболические основы рака почки: новые возможности для таргетной терапии

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

М.Ф. Урманцев, Р.И. Тавабилов, М.Р. Бакеев

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Тавабилов Радмир Ильдарович — ординатор, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0009-0004-2622-3672

* **Контакты:** Тавабилов Радмир Ильдарович, e-mail: tavabilov987@yandex.ru

Бакеев Марат Радикович — студент 6 курса, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Аннотация

Ранее предполагалось, что почечно-клеточный рак (ПКР) представляет собой единое заболевание. Однако на данный момент ПКР характеризуется как гетерогенная группа опухолей, различающихся по гистологическим особенностям, генетическим аномалиям и вариативному клиническому течению. В нормальных клетках энергия вырабатывается в результате расщепления химических связей в питательных веществах посредством окисления жиров, белков или углеводов. Мутационные изменения в генах, ассоциированных с ПКР, таких как VHL, FLCN, PTEN и SDH, приводят к нарушению клеточной адаптации и изменениям в кислородном статусе, железном обмене и питательных веществах. В данном обзоре представлены известные генетические аномалии, наблюдаемые при ПКР, и их влияние на метаболические перестройки. Понимание генетических и метаболических механизмов, лежащих в основе ПКР, имеет решающее значение для разработки эффективных методов лечения. Таргетная терапия, направленная на конкретные генетические аномалии или метаболические пути, может представлять собой перспективный подход к лечению ПКР. Кроме того, изучение метаболических основ ПКР может также привести к разработке новых биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга заболевания. Также исследование роли генов VHL, FLCN, PTEN и SDH в развитии ПКР может предоставить ценную информацию о молекулярных механизмах, лежащих в основе этого заболевания. Это может привести к разработке новых стратегий лечения, направленных на восстановление нормальной функции этих генов или компенсацию их нарушений. В целом комплексный подход к изучению ПКР, включающий генетические, метаболические и клинические аспекты, может привести к разработке более эффективных методов лечения и улучшению прогноза для пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метаболические основы, метаболическое перепрограммирование, эффект Варбурга, таргетная терапия, генетическая изменчивость, наследственные новообразования

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: Урманцев М.Ф., Тавабилов Р.И., Бакеев М.Р. Генетические изменения и метаболические основы рака почки: новые возможности для таргетной терапии. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):264–274. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-264-274>

Поступила в редакцию: 04.05.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 15.07.2024

Принята к публикации: 20.08.2024

Genetic Variation and Metabolic Basis of Kidney Cancer: New Opportunities for Targeted Therapy

Marat F. Urmantsev, Radmir I. Tavabilov, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Radmir I. Tavabilov, e-mail: tavabilov987@yandex.ru

Marat F. Urmantsev — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology and Oncology, orcid.org/0000-0002-4657-6625*

Radmir I. Tavabilov — *Resident, Department of Urology and Oncology, orcid.org/0009-0004-2622-3672*

Marat R. Bakeev — *6th year Student, orcid.org/0000-0002-4160-2820*

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) has previously been considered as a single disease. However, it is currently characterized as a heterogeneous group of tumors that differ in histological features, genetic abnormalities, and variable clinical course. In normal cells, energy is produced by the cleavage of chemical bonds in nutrients through the oxidation of fats, proteins, or carbohydrates. Mutational alterations in genes associated with RCC, including VHL, FLCN, PTEN and SDH, lead to abnormal cellular adaptation to changes in oxygen status, iron metabolism and nutrients. The present paper reviews the known genetic abnormalities observed in RCC and their impact on metabolic alterations. Understanding the genetic and metabolic mechanisms underlying RCC is crucial for the development of effective therapies. Targeting specific genetic abnormalities or metabolic pathways represents a promising approach to the RCC treatment. In addition, studies into the metabolic basis of RCC contribute to the development of new biomarkers for early diagnosis and monitoring of the disease. Moreover, investigating the role of VHL, FLCN, PTEN, and SDH genes in the development of RCC provides valuable information on the molecular mechanisms behind the disease. As a result, it may lead to the development of new treatment strategies aimed at restoring the normal function of these genes or compensating for their abnormalities. Overall, an integrated approach to the study of RCC that considers genetic, metabolic, and clinical aspects will ensure that more effective treatments are developed and prognosis for patients with this disease are improved.

Keywords: renal cell carcinoma, metabolic basis, metabolic reprogramming, Warburg effect, targeted therapy, genetic variation, hereditary neoplasms

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: Urmantsev M.F., Tavabilov R.I., Bakeev M.R. Genetic variation and metabolic basis of kidney cancer: new opportunities for targeted therapy. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):264–274. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-264-274>

Received: 04.05.2024

Revised: 15.07.2024

Accepted: 20.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

По данным глобальной статистики, в мире ежегодно регистрируется около 403,3 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), а также 175,1 тыс. смертей, связанных с этим заболеванием. В 2022 году в Российской Федерации было выявлено 625 тыс. новых случаев злокачественных новообразований. Показатель заболеваемости ПКР составляет 135,5 на 100 тыс. населения, что делает его одной из наиболее актуальных проблем в современной онкологии [1].

На настоящий момент этиология ПКР остается не изученной в полной мере. Доказаны факторы риска, влияющие на развитие заболевания, к которым относятся избыточная масса тела, курение и артериальная гипертензия [2]. В 1997 году с внедрением Гейдельбергской классификации была выведена корреляционная зависимость между генетическими и гистопатологическими изменениями при почечно-клеточном раке [3]. Изучение наследственных синдромов ПКР позволило выявить более 17 различных генов, способных вызывать данное заболевание [3].

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак) — группа злокачественных заболеваний, состоящая из различных типов рака, для которых характерна различная патоморфологическая картина, вариабельное клиническое течение, а также генетические изменения и индивидуальная реакция на терапию. Исторически считалось, что ПКР представляет собой единое заболевание, однако РП представляет гетерогенную группу опухолей эпителия почечных канальцев, которая включает различные гистогенетические варианты спорадических (97–98 %) и наследственных (2–3 %) злокачественных новообразований [4]. Мутации генов, связанных с РП, таких как VHL, FLCN, PTEN или SDH, приводят к нарушению энергетического обмена и влияют на метаболические пути в клетке. Идентификация генетических основ РП и их влияния на метаболические процессы расширила наше понимание о биологии этого вида онкологического заболевания, позволив разработать новые методы таргетного лечения.

Семейный светлоклеточный ПКР. Синдром Хиппеля — Линдау

Синдром Хиппеля — Линдау представляет собой аутосомно-доминантное онкологическое заболевание. Генетическая мутация гена VHL является основной причиной развития этого синдрома [5]. Пациенты с дефектом гена имеют повышенный риск развития светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР), который может характеризоваться рецидивами, двусторонней локализацией, а также мультифокальностью. Активное наблюдение за небольшими опухолями почек является терапевтическим основным подходом к пациентам с сПКР, ассоциированным с мутацией VHL-гена, до тех пор, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см. После достижения этого размера рекомендуется нефросберегающая операция для предотвращения дальнейшего роста опухоли и сохранения функции почек.

Внутриклеточные механизмы чувствительности к кислороду и онкогенез

Клеточные структуры получают силу, разрывая химические соединения в питательных элементах, включая жиры, белки и углеводы, в механизме их окислительного процесса. Эта мощность трансформируется в богатые энергией фосфатные связи аденозинтрифосфата (АТФ), который затем используется для всех клеточных функций. Глюкоза сначала превращается в пировиноградную кислоту (ПВК) в ходе гликолиза, при этом образуются две молекулы никотинамидадениндинуклеотида (НАД). ПВК может быть восстановлена до лактата через бескислородный гликолиз или преобразована в ацетил-КоА при аэробном окислении. Ацетил-КоА также образуется в результате окисления жирных кислот и определенных аминокислот и затем окисляется в энергетических станциях клетки через цикл Кребса, что приводит к окислительной фосфорилизации. Конечными продуктами полного окисления глюкозы в результате окислительной фосфорилизации являются вода и углекислый газ. В условиях гипоксии нормальные биологические единицы переключаются на бескислородный гликолиз для производства АТФ, что сопровождается восстановлением пировиноградной кислоты до лактата. Энергетический выход бескислородного гликолиза составляет всего лишь две молекулы АТФ на каждую молекулу глюкозы, в то время как полное аэробное окисление глюкозы до углекислого газа посредством окислительной фосфорилизации приводит к образованию 36 молекул АТФ [6].

Клетки сПКР метаболизируют глюкозу путем анаэробного гликолиза даже в присутствии достаточного количества кислорода. Таким образом, при физиологическом уровне кислорода происходит активация путей реагирования на гипоксию. Эта «псевдогипоксия» при сПКР приводит ко многим изменениям в нормальном клеточном гомеостазе и метаболизме [7, 8].

Факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), играют ключевую роль в молекулярных процессах, поддерживающих кислородный баланс, выступая основными регуляторами адаптивного ответа на дефицит кислорода. Существенным приспособлением к продолжительному кислородному голоданию является подавление дыхания в митохондриях и стимуляция гликолиза. HIF активирует ряд генов, запускающих митофагию и подавляющих регуляторы биогенеза митохондрий [8, 9]. HIF представляет собой двухкомпонентный элемент, связывающий ДНК, который включает в себя компоненты HIF-α и HIF-β. Компонент HIF-α описывается как нестабильный, тогда как HIF-β постоянно присутствует и также известен как ядерный транслокатор арилуглеводородных рецепторов (ARNT). В условиях нормального кислородного уровня HIF-α содержится в небольшом количестве в клеточной матрице, но при дефиците кислорода ее уровень значительно возрастает, и она перемещается в ядерную область клетки [10, 11]. Управление, зависящее от кислорода, компонентом HIF-α происходит на уровне после транскрипции и осуществляется семейством ферментов, зависящих от кислорода (HIF-гидроксилазы), которое включа-

ет три фермента-гидроксилазы пролина (PHD1, 2, 3) и аспарагин-гидроксилазу — элемент, подавляющий HIF (FIH). В условиях нормального содержания кислорода фермент, гидроксилирующий пролин, модифицирует HIF. Продукт гена VHL — pVHL является частью многокомпонентного комплекса, который выполняет роль комплекса, добавляющего убиквитин, направляя HIF на последующее разрушение в протеасоме. Кроме того, pVHL может ингибировать HIF, привлекая ингибирующие белки, которые препятствуют активации генов-мишеней на уровне транскрипции.

Реакция гидроксильного модифицирования происходит с участием железосодержащих ионов (Fe^{2+}), кислородных молекул и альфа-кетоглутарата. При изменении любого из этих компонентов реакция гидроксильного модифицирования становится невозможной, что приводит к остановке связывания HIF- α с VHL и, соответственно, к повышению уровня белка HIF- α .

При гипоксии HIF-гидроксилазы утрачивают свою функцию, что способствует укреплению компонентов HIF- α и формированию стабильных двухкомпонентных комплексов HIF через соединение с HIF-1 β в ядре клетки. На сегодняшний день известны две основные изоформы с активностью на уровне транскрипции (HIF1 и HIF2), которые содержат либо элемент HIF-1 α , либо HIF-2 α . Этот димерный комплекс связывается с чувствительным к гипоксии усиленным доменом элемента генов-мишеней, таких как гемоксигеназа первой формы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также переносчики глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4). Следовательно, нарушение регуляции генов-мишеней HIF является характерной чертой pVHL-дефектных опухолей [12–16].

Мутации в генах, метаболическое перепрограммирование

В своих исследованиях Варбург обнаружил, что в срезах раковых опухолей происходит повышенное потребление глюкозы и образование лактата. Аэробный гликолиз характерен для опухолевых клеток на самых ранних стадиях канцерогенеза. Опухолевые клетки сПКР утрачивают способность к восприятию кислорода, зависящую от VHL, что вызывает стабилизацию HIF- α и приводит к метаболической перестройке. Исследования показали, что в клетках сПКР наблюдается усиленная экспрессия GLUT1, гексокиназы, лактатдегидрогеназы А, а также повышенные уровни метаболитов гликолиза. Это согласуется с увеличенным потреблением глюкозы и переходом на аэробный гликолиз [17, 18]. Анализ метаболитов цикла Кребса выявил снижение концентраций фумарата и яблочной кислоты. Также в это время происходит увеличение количества сукцината, изоцитрата и цитрата [12, 18, 19]. Эти результаты соответствуют процессу восстановительного карбоксилирования, который наблюдается в клеточных линиях и ксенотрансплантатах сПКР с дефектом VHL. Частичное обращение цикла Кребса приводит к преобразованию α -кетоглутарата в цитрат [20, 21]. Восстановительное карбоксилирование может обеспечить необходимое количество цитрата для под-

держания усиленного синтеза жирных кислот, характерного для опухолей сПКР [17, 21].

Опухоли сПКР демонстрируют усиленную продукцию сахаров рибозы, необходимых для процессов репликации ДНК, а также NADPH-оксидазы, которая играет ключевую роль в поддержании оптимального уровня восстановительного карбоксилирования изоцитрата и сохранении пула восстановленного глутатиона [12, 22].

Метаболический сдвиг при сПКР можно оценить *in vivo* с помощью ПЭТ-визуализации для оценки поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -FDG). ^{18}F -FDG-ПЭТ может оценить метастатическое заболевание и количественно оценить эффект терапии, направленной на метаболизм глюкозы. Недавнее исследование визуализации, где пациентам со сПКР вводили [^{13}C] глюкозу, продемонстрировало, что ^{13}C -маркировка гликолитических промежуточных продуктов в опухолях была усилена, тогда как компоненты ЦТК значительно снижали ^{13}C -маркировку, что согласуется с аэробным гликолизом и эффектом Варбурга [23].

Хотя усиление регуляции пути VHL/HIF занимает центральное место в метаболическом перепрограммировании опухолей сПКР, другие метаболические изменения также играют важную роль. В клетках ПКР также наблюдались частые мутации генов сигнальных путей Ras-PI3K-Akt-mTOR (включая PTEN, mTOR и PIK3CA) [24]. Активация mTOR часто влияет на процесс метаболического перепрограммирования в ПКР. Недавний мультирегиональный анализ первичных опухолей сПКР с использованием MPT на основе количественной оценки накопления липидов продемонстрировал неоднородность жировой фракции в некоторых опухолях сПКР [25]. Комплексная оценка внутриопухолевой гетерогенности первичных и метастатических опухолей у 100 пациентов с метастатическим сПКР показала, что места метастазирования характеризуются значительно меньшей гетерогенностью, чем первичные опухоли [26]. Если также будет обнаружено, что метастатические опухоли имеют однородный метаболический профиль, это может дать уникальную информацию о наиболее важных метаболических путях, на которые следует воздействовать при этом заболевании.

Таргетное метаболическое перепрограммирование при сПКР

Понимание метаболической основы пути VHL/HIF заложило фундамент для разработки таргетных подходов терапии. Эти методы лечения включают нейтрализующее антитело против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), бевацизумаб, который непосредственно воздействует на VEGF, тем самым подавляя рост опухоли. Кроме того, используются препараты на основе ингибиторов тирозинкиназы VEGF, такие как пазопаниб, акситиниб, ленватиниб и кабозантиниб [27]. Использование данных лекарственных средств для селективного метаболического перепрограммирования связано с увеличением выживаемости, безрецидивного прогрессирования, а также с длительным стабильным течением заболевания.

Наследственный папиллярный ПКР I типа: ген MET

Наследственная папиллярная карцинома I типа (HPRC) представляет собой генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу наследования, и характеризуется возникновением двустороннего мультифокального папиллярного рака почки (пПКР) I-го типа. Основной причиной развития этой формы наследственной карциномы являются мутации в протоонкогене MET, который играет ключевую роль в регуляции клеточного роста и пролиферации. Средний возраст на момент постановки диагноза у пациентов ПКР составляет 57 лет. Для ПКР I типа характерна способность метастазировать, однако их рост, как правило, медленный. Ведение пациентов с ПКР I типа предполагает активное наблюдение до тех пор, пока самая крупная опухоль не достигнет порога в 2–3 см, и в это время чаще всего рекомендуется хирургическое вмешательство [28].

Мутации в гене MET, характерные для ПКР I типа, приводят к конститутивной активации цитоплазматического домена рецептора, что, в свою очередь, стимулирует деление клеток и способствует развитию злокачественного процесса. Опухоли ПКР I типа обычно характеризуются трисомией хромосомы 7. Дупликация хромосомы 7, несущей мутантный аллель MET, была продемонстрирована в опухолях ПКР I типа, что, по прогнозам, дает раковым клеткам преимущество в росте [29].

Наследственный папиллярный ПКР I типа: сигнальный путь

По оси HGF-MET осуществляется передача сигналов факторов роста, питательных веществ и цитокинов, которые являются критически важными для клеточной пролиферации, подвижности, дифференцировки и морфогенеза во время нормального эмбриогенеза и развития.

Связывание рецептора фактора роста гепатоцитов (HGF) с рецептором MET приводит к димеризации последнего и фосфорилированию ключевых внутриклеточных тирозиновых остатков. Это, в свою очередь, приводит к рекрутированию белков-адаптеров, которые служат в качестве стыковочных платформ для множества сигнальных преобразователей, что активирует нисходящие сигнальные каскады и запускает сложный процесс передачи сигналов внутри клетки, включая PI3K-AKT, RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2, JNKs, STAT3 и NF-κB. Из-за активации мутаций MET зародышевой линии происходит нерегулируемая передача сигналов в клетках почки с ПКР I типа, что приводит к неадекватной усиленной регуляции сигнальных путей, способствующих развитию рака, управляющих пролиферацией, подвижностью и выживанием опухолевых клеток.

Наследственный папиллярный ПКР I типа: терапевтические подходы

Предполагается, что агенты, нацеленные на тирозинкиназный (TK) домен MET, потенциально эффективны при лечении ПКР. У пациентов с ПКР I типа было

проведено клиническое исследование II фазы с применением форетиниба, являющегося двойным ингибитором киназы, который воздействует на рецепторы MET и VEGF. У 50 % пациентов с мутацией MET зародышевой линии был частичный ответ, а у остальных 50 % заболевание было стабильным. У одного из 5 пациентов с соматическими мутациями MET был частичный ответ, и ответ не наблюдался у пациентов с усилением MET [30].

В последующем клиническом исследовании II фазы лечение кризотинибом, низкомолекулярным ингибитором TK домена MET, вызвало частичный ответ у 50 % пациентов с мутациями MET [31]. В исследовании с участием другого низкомолекулярного ингибитора MET TK, саволитиниба, у 18 % пациентов с пПКР, вызванным MET, имели частичный ответ [32].

ПКР Берта — Хогга — Дьюба: обнаружение питательных веществ FLCN. Синдром Берта — Хогга — Дьюба

Синдром БХД представляет собой онкологический синдром, передающийся по аутосомно-доминантному типу наследования, который характеризуется повышенным риском развития доброкачественных опухолей кожи (фиброфолликуломов), кист легких (часто сопровождающихся пневмотораксом) и опухолей почек. Кожные фиброфолликуломы обнаруживаются более чем у 85 % людей, страдающих синдромом БХД, достигших возраста 25 лет и старше, а легочные кисты, ассоциированные с БХД, встречаются у 70–84 % пораженных пациентов [33, 34]. Члены семьи с синдромом БХД имеют в 7 раз повышенный риск развития опухолей почек [33]. У опухолей почек, ассоциированных с БХД, имеются различные гистологические картины, и обнаруживаются они у до трети пораженных лиц. Это могут быть гибридные онкоцитарные опухоли (50 %) с характеристиками хромофобного ПКР и онкоцитомы, а также хромофобные ПКР (34 %) и сПКР (9 %) [35].

При опухолях почек, ассоциированных с БХД синдромом, проводится активное наблюдение, аналогично случаю ПКР с синдромом Хиппеля — Линдау, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см, после чего рекомендуется нефронсберегающая операция [36]. Приоритетной задачей является сохранение максимальной функции почек, поскольку пациенты с БХД подвержены риску развития двусторонних мультифокальных опухолей почек, что требует тщательного подхода к лечению.

Синдром Берта — Хогга — Дьюба: ген FLCN

Анализ генетических связей в семьях с БХД локализовал ген данного синдрома на хромосоме 17p11. У пораженных лиц были обнаружены мутации зародышевой линии в новом гене фолликулина (FLCN) [37].

Инсерция/делеция, точечная нонсенс-мутация, место сращения и миссенс-мутации, а также частичные делеции были идентифицированы во всем кодирующем участке FLCN. FLCN является геном — супрессором опухоли, согласующимся с двухударной моделью онкогенеза Кнудсона [38]. Опухолевая линия клеток

UOK257, созданная из опухолевого материала пациента с БХД, является онкогенной у мышей с ослабленным иммунитетом. При восстановлении экспрессии FLCN опухолевая линия клеток теряет свою онкогенность [39].

FLCN: регулятор активации mTOR

Ранние исследования, направленные на изучение функции FLCN, выявили, что биаллельная инактивация FLCN в опухоли приводит к активации сигнального пути АКТ-mTOR, как и при других типах ПКР. Биохимический анализ поликистозных почек и кистозных опухолей, развившихся у мышей с направленной инактивацией FLCN, продемонстрировал активацию mTORC1. Опухоли почек, развившиеся у гетерозиготных мышей FLCN после потери аллеля FLCN дикого типа, проявляли повышенную активность как mTORC1, так и mTORC2, а также АКТ [40]. Взяты вместе, эти данные указывают на роль FLCN как негативного регулятора пути АКТ-mTOR. На двух других моделях гетерозиготных мышей FLCN подтверждаются данные о положительной регуляции mTOR с помощью мутировавшего гена [41, 42]. Модуляция активности mTOR с помощью FLCN может зависеть от типа клеток, питания или энергетического статуса. Рапамицин, являющийся ингибитором mTOR, был частично эффективен в снижении количества и размера кист и опухолей, которые развивались в почках-мишенях.

FLCN: активация PGC1 и усиление митохондриального биогенеза

Раннее исследования показали, что инактивация FLCN приводит к метаболическому перепрограммированию, при котором клетки с дефицитом FLCN претерпевают метаболический сдвиг в пользу аэробного гликолиза. В клеточной линии UOK257 с нулевым значением FLCN и в клетках почечной опухоли ACHN с подавленной экспрессией FLCN и с BHD-ассоциированным хромобным ПКР наблюдалась повышенная транскрипционная активность HIF, а также усиленная регуляция экспрессии гена-мишени HIF [43]. В последующих экспериментах этой группы эмбриональные фибробласты мыши с дефицитом FLCN (Flcn-/- ЭФМ) демонстрировали двукратное увеличение транскрипционной активности HIF и экспрессии HIF-мишеней. Это коррелирует с повышенным поглощением глюкозы, выработкой лактата и внеклеточным окислением, подтверждая метаболическую трансформацию «эффекта Варбурга» в ответ на дефицит FLCN [44]. HIF-зависимое повышение уровней АТФ в Flcn-/- ЭФМ коррелировали с усиленным митохондриальным дыханием из-за увеличения массы митохондрий. Такие изменения приводили к значительному увеличению внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Важно отметить, что исследование показало, что внутриклеточные АФК стимулируют активацию транскрипции HIF, ответственную за метаболическое перепрограммирование при дефиците FLCN [44].

Гамма-коактиватор ядерного рецептора 1-альфа (PGC-1α) — это коактиватор транскрипции, который

играет главную роль в регуляции митохондриального биогенеза посредством усиления транскрипции генов, ответственных за биосинтез митохондрий. Также известно, что активная АМР-зависимая протеинкиназа (АМРК) непосредственно фосфорилирует и усиливает регуляцию экспрессии PGC-1α [45]. В соответствии с этими предыдущими исследованиями в Flcn-/- ЭФМ были в 3 раза увеличены мРНК PGC-1α с соответствующим увеличением генов-мишеней PGC-1α и коактиваторов. Дополнительно был конститутивно активирован АМРК в клетках с дефицитом FLCN, и было подтверждено, что повышающая регуляция PGC-1α зависит от АМРК. Важно отметить, выработка АФК так же зависит от PGC-1α.

Наконец, увеличенная масса митохондрий, ядерное окрашивание HIF-1α и экспрессия генов-мишеней HIF были обнаружены в БХД-ассоциированном хромобном ПКР. Взяты вместе, эти данные подтверждают концепцию о том, что потеря FLCN конститутивно активирует АМРК, в дальнейшем приводя к управляемому PGC-1α биогенезу митохондрий и увеличению продукции АФК [44]. Повышенное количество АФК приводит к транскрипционной активности HIF, которая управляет метаболическим перепрограммированием Варбурга в пользу аэробного гликолиза. Основываясь на этой парадигме, можно предположить, что таргетные препараты, нацеленные на гликолитический путь, могут оказаться перспективными для лечения рака почки, ассоциированного с синдромом БХД.

TSC-/- и PTEN-/- ПКР: путь PI3K/АКТ/mTOR

Два дополнительных синдрома, связанных с ПКР: синдром Каудена и комплекс туберозного склероза (TSC) связаны с мутациями в пути PI3K/АКТ/mTOR.

Туберозный склерозный комплекс

Туберозный склерозный комплекс (ТСК) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, при котором выражены почечные проявления. При ТСК различают три основных поражения почек: ангиомиолипому, кисты и ПКР. Примерно 60 % мутаций гена ТСК зародышевой линии возникают *de novo*, а 40 % передаются по наследству. Опухоли при ТСК, включая ангиомиолипому и ПКР, развиваются после соматической «вторичной инактивации» оставшегося аллеля дикого типа ТСК1 или ТСК2. Комплекс ТСК объединяет сигналы из клеточного окружения, включая факторы роста и питательные вещества, для регулирования активности механической мишени комплекса mTORC1.

mTORC1 контролирует многочисленные важные метаболические процессы, включая синтез белков и липидов, гликолиз, выработку АТФ, лизосомальный биогенез, функцию и биогенез митохондрий и аутофагию. В клетках с биаллельной инактивацией либо ТСК1, либо ТСК2, mTORC1 гиперактивен, что приводит к усиленному росту клеток, онкогенезу и обширному метаболическому перепрограммированию. Однако клетки ПКР, которые содержат биаллельную инактивацию ТСК2, также наблюдаются у пациентов с ТСК

и могут иметь различную патоморфологическую картину, включая светлоклеточный, папиллярный и хромофобный ПКР [46].

Синдром Каудена

Синдром Каудена представляет собой заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Данная генетическая аномалия характеризуется повышенным риском проявлений в нескольких органах, включая опухоли молочной железы, щитовидной железы, эндометрия и почек. Локализация гена PTEN на хромосоме 10q23 производит метаболический сдвиг [47].

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR

Белковый продукт гена PTEN представляет собой фосфатазу, которая катализирует превращение фосфата дилинозитола-3,4,5-трифосфат (PIP3) в фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2). В ответ на стимуляцию рецепторов фактора роста внутриклеточные уровни PIP3 повышаются и активируют несколько нисходящих путей, включая путь PI3K/AKT/mTOR [48].

Чтобы ослабить и контролировать эти пути, PTEN преобразует PIP3 обратно в PIP2. В опухолях с дефицитом PTEN повышенные уровни PIP3 остаются постоянными, что приводит к непрерывной активации AKT, который фосфорилирует и ингибирует комплекс TSC, что приводит к усилению регуляции mTOR [48]. Белковые продукты TSC1 и TSC2 являются негативными регуляторами mTORC1. Вместе они образуют гетеродимерный комплекс с членом семейства доменов TBC17 (TBC1D7), который действует на малую ГТФазу RHEB и стимулирует его превращение из ГТФ-активного состояния в ГДФ-неактивное состояние, таким образом ингибируя фосфорилирование и активацию mTORC1 RHEB.

Комплекс TSC1–TSC2 играет ключевую роль в регуляции сигнального пути mTOR, запуская белок, активирующий ГТФазу в отношении RHEB, тем самым реагируя на питательные вещества, факторы роста и аминокислоты. Кроме того, в ответ на дефицит клеточной энергии TSC2 подвергается фосфорилированию и активации AMPK, что приводит к подавлению активности mTORC1. Однако, когда происходит потеря функции TSC1 или TSC2, например в результате мутации или прямого фосфорилирования и инактивации TSC2 протеинкиназой AKT, это приводит к активации RHEB и mTOR-зависимому фосфорилированию двух нижестоящих эффекторов: киназы p70S6, которая, в свою очередь, фосфорилирует рибосомальный белок S6, и 4E-связывающего белка 1 (4EBP1). Это, в конечном итоге, приводит к повышенному синтезу белка, росту и пролиферации клеток [48].

Доклиническая модель с использованием эпителиоспецифичных мышей с PTEN продемонстрировала, что использование рапамицина для таргетирования на mTOR-путь способствовало быстрому регрессу прогрессирующих кожно-слизистых поражений [49]. Лечение рапамидами (сиролимусом и эверолимусом) основано на активации mTOR при TSC-ассоциированном лимфангиолейомиоматозе и ангиомиолипомах [49].

ПКР, ассоциированный с дефицитом фумаратгидратазы

Наследственный лейомиоматоз и ПКР (Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC) — это аутосомно-доминантный семейный синдром, при котором пораженные люди подвержены риску развития лейомиом кожи и матки, а также агрессивной формы пПКР типа II [50]. Опухоли почек, ассоциированные с HLRCC, могут проявляться в раннем возрасте (уже в возрасте 10 лет) и демонстрируют склонность к метастазированию, даже когда первичная опухоль имеет относительно небольшие размеры (всего 0,5 см) [50]. Из-за агрессивной и инфильтративной природы опухоли рекомендуется раннее хирургическое вмешательство при опухолях почек, ассоциированных с HLRCC. Лицам, которые находятся в группе риска, начиная с 8-летнего возраста необходима ежегодная визуализация органов брюшной полости и забрюшинного пространства, поскольку при небольших размерах первичной опухоли имеется ускоренное развитие [51]. HLRCC характеризуется мутациями в гене FH, который кодирует фумаратгидратазу, катализирующий превращение фумарата в малат. Инактивация гена FH приводит к эффекту Варбурга, то есть к переключению на гликолиз как основной путь получения АТФ, что является свойственной особенностью злокачественных клеток [51]. ДНК-диагностика HLRCC заключается в секвенировании 10 экзонов гена FH.

SDH-дефицитный ПКР

ПКР с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH) была впервые выявлена в 2004 году и составляет 0,05–2% всех ПКР. SDH — это ферментный комплекс, необходимый для энергетического метаболизма внутри клеток, кодируемый четырьмя генами: SDHA, SDHB, SDHC и SDHD. Пациенты с патогенными вариациями зародышевой линии в генах субъединицы SDH подвержены риску развития раннего, двустороннего и мультифокального ПКР, которые имеют склонность к распространению при небольших размерах опухолей. Рекомендуется ежегодно проводить скрининг пациентов с мутациями SDH зародышевой линии на наличие поражений почек, а также других новообразований, связанных с SDH [52].

Переход к аэробному гликолизу и нарушение окислительного фосфорилирования

Клетки ПКР с дефицитом SDH характеризуются переходом Варбурга к аэробному гликолизу и почти полным нарушением окислительного фосфорилирования [53]. Метаболические исследования с изотопным разрешением полученных из опухоли клеток с дефицитом SDHB выявили, что опухолевые клетки UOK269 имеют сильную молочнокислую ферментацию и очень незначительное поступление глюкозы в метаболиты цикла Кребса [53]. Однако в клетках UOK269 глютамин легко маркирует промежуточные продукты цикла ТКК, включая сукцинат, который накапливается до чрезвычайно высоких уровней. Маркировка

клеток UOK2691–13 С-глутамином продемонстрировала, что восстановительное карбоксилирование α -кетоглутарата, полученного из глутамина, в цитрат происходило в этих опухолевых клетках с дефицитом SDH [54].

Онкометаболиты

Как указано выше, повышенное накопление фумарата и сукцината происходит в опухолевых клетках при потере активности FH и SDH. Эти накопления метаболитов приводят к глубоким изменениям в метаболических клеточных процессах, которые выходят далеко за рамки промежуточного метаболизма. Сукцинат является побочным продуктом метаболизма ферментов PHD, ответственных за деградацию HIF1/2 α , семейства доменов Джуманджи гистонлизиндеметилаз (JM)-KDM и семейства гидроксилаз транслкации ten-eleven (TET), которые катализируют гидроксильное окисление остатков 5-метилцитозина в ДНК к 5-гидроксиметилцитозину [55].

Общие черты этих ферментов: все они являются железозависимыми диоксигеназами, которые катализируют гидроксильное окисление своих субстратов в ферментативной реакции, потребляющей молекулярный кислород, с сопутствующим окислительным декарбоксилированием α -кетоглутарата с образованием сукцината и CO₂. Как сукцинат, так и фумарат могут проявлять ингибирование ферментативных реакций PHD [56], KDM [57, 58] и ферментов TET на уровне продукта. Среди результатов ингибирования этих диоксигеназ — стабилизация HIF-1 α , гистона и гиперметилирование CpG-островков, каждый из которых был показан в опухолях с SDH- и FH-дефицитом [55, 59]. Увеличение HIF связано с повышенной экспрессией VEGF и GLUT1, что потенциально обеспечивает увеличение количества образования новых сосудов и транспорт глюкозы для удовлетворения потребностей быстрорастущей опухоли.

Shim et al. сообщили о повышении уровня онкометаболита 2-гидроксиглутарата (2HG) в некоторых опухолях cPKP по сравнению с парными нормальными образцами коры почек [60]. При раке с IDH-мутацией накопление D-энантиомера 2HG связано с неоморфными мутациями и усилением функции в изоцитратдегидрогеназе IDH1 и IDH2. Несмотря на это, более умеренное накопление 2HG в опухолях cPKP не было связано с мутациями IDH и включало накопление L-энантиомера 2HG.

Было показано, что накопление L2HG в опухолях cPKP связано со снижением экспрессии фермента L-2-гидроксиглутаратдегидрогеназы (L2HGDH) и снижением уровня 5-гидроксиметилцитозина в ДНК, что потенциально связывает этот метаболит с эпигенетическими изменениями в cPKP [60].

Увеличенное количество фумарата играет важную роль в биологии опухолей с дефицитом FH из-за его склонности к ковалентным реакциям с внутриклеточными субстратами, включая сульфгидрильные группы, присутствующие в белках и малых молекулах [55]. Фумарат может вступать в реакцию с атомом серы вос-

становленного глутатиона с образованием сукцинированного глутатиона, который ингибирует функцию глутатиона и приводит к усилению окислительного стресса в FH-/-клетках [61, 62]. Фумарат также реагирует с тиолами цистеина в белках, образуя ковалентную модификацию, известную как S-сукцинирование цистеина [63]. Повышенная S-сукцинация белков в опухолях HLRCC может быть обнаружена специфическими антителами и является полезным биомаркером для иммуногистохимического исследования опухолей с дефицитом FHD [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сделать вывод, что РП представляет собой не только морфологически, но и генетически гетерогенную группу заболеваний. Однако общим для них является метаболическая основа. Современные методы молекулярной биологии позволяют идентифицировать метаболические сдвиги при генетическом дефекте. Информация о внутриопухолевой гетерогенности дает уникальную возможность для раннего выявления образования и предотвращения дальнейшего метастазирования. Каждый из генов, которые, как известно, вызывает рак почки, влияют на способность клетки реагировать на изменения в кислороде, железе, питательных веществах или, что наиболее заметно при РП с мутацией гена ЦТК, на энергию. Количественная оценка метаболических сдвигов в опухолях с ПКР может быть использована для оценки эффективности проведенной терапии. Глубокое изучение этих фундаментальных путей заложит основу для разработки эффективных форм ведения и терапии пациентов с локализованным, местнораспространенным, а также распространенным ПКР. Более того, понимание метаболической основы онкогенеза может привести к разработке новых биомаркеров для ранней диагностики заболевания и мониторинга ответа на терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
- Chen T.Y., Mihalopoulos M., Zuluaga L., Rich J., Ganta T., Mehrazin R., et al. Clinical significance of extracellular vesicles in prostate and renal cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14713. DOI: 10.3390/ijms241914713
- Myers M.R., Ravipati C., Thangam V. Artificial intelligence-based non-invasive differentiation of distinct histologic subtypes of renal tumors with multiphasic multidetector computed tomography. *Cureus.* 2024;16(4):e57959. DOI: 10.7759/cureus.57959
- Sun Z., Qin X., Fang J., Tang Y., Fan Y. Multi-omics analysis of the expression and prognosis for FKBP gene family in renal cancer. *Front Oncol.* 2021;11:697534. DOI: 10.3389/fonc.2021.697534
- Curry L., Soleimani M. Belzutifan: a novel therapeutic for the management of von Hippel-Lindau disease and beyond. *Future Oncol.* 2024;20(18):1251–66. DOI: 10.2217/fon-2023-0679
- Bender D.A., Mayes P.A. Chapter 18. Glycolysis and the oxidation of pyruvate. In: Bender D.A., Botham K.M., Weil P.A., Kennelly P.J., Murray R.K., Rodwell V.W. (eds). *Harper's Illustrated Biochemistry*. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Linehan W.M., Ricketts C.J. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019;16(9):539–52. DOI: 10.1038/s41585-019-0211-5
- Walter-Rodriguez B., Ricketts C.J., Linehan W.M., Merino M.J. Evaluating the urinary exosome microRNA profile of von hippel lindau

- syndrome patients with clear cell renal cell carcinoma. *Genes* (Basel). 2024;15(7):905. DOI: 10.3390/genes15070905
- 9 Fukushima A., Kim H.D., Chang Y.C., Kim C.H. Revisited metabolic control and reprogramming cancers by means of the warburg effect in tumor cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10037. DOI: 10.3390/ijms231710037
 - 10 Ding C., Song Z., Shen A., Chen T., Zhang A. Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(12):2272–98. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.001
 - 11 Azimi F., Naseripour M., Aghajani A., Kasraei H., Chaibakhsh S. The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel-Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):343. DOI: 10.1186/s12886-024-03597-1
 - 12 Zhu H., Wang X., Lu S., Ou K. Metabolic reprogramming of clear cell renal cell carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1195500. DOI: 10.3389/fendo.2023.1195500
 - 13 Sellner F., Compérat E., Klimpfinger M. Genetic and epigenetic characteristics in isolated pancreatic metastases of clear-cell renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16292. DOI: 10.3390/ijms242216292
 - 14 Liu S. Bioinformatics analysis identifies GLUD1 as a prognostic indicator for clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):70. DOI: 10.1186/s40001-024-01649-2
 - 15 Eberhart T., Schönenberger M.J., Walter K.M., Charles K.N., Faust P.L., Kovacs W.J. Peroxisome-deficiency and HIF-2 α signaling are negative regulators of ketohexokinase expression. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:566. DOI: 10.3389/fcell.2020.00566
 - 16 Chakraborty A.A. Coalescing lessons from oxygen sensing, tumor metabolism, and epigenetics to target VHL loss in kidney cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;67(Pt 2):34–42. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.012
 - 17 Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H., Smith C.C., Lang M., Reznik E., et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2024;43(4):113063. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113063
 - 18 Kinslow C.J., Li M.B., Cai Y., Yan J., Lorkiewicz P.K., Al-Attar A., et al. Stable isotope-resolved metabolomics analyses of metabolic phenotypes reveal variable glutamine metabolism in different patient-derived models of non-small cell lung cancer from a single patient. *Metabolomics.* 2024;20(4):87. DOI: 10.1007/s11306-024-02126-x
 - 19 Kotecha R.R., Knezevic A., Arora K., Bandlamudi C., Kuo F., Carlo M.I., et al. Genomic ancestry in kidney cancer: Correlations with clinical and molecular features. *Cancer.* 2024;130(5):692–701. DOI: 10.1002/cncr.35074
 - 20 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleijung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1 α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J.* 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
 - 21 Hao Y., Yi Q., Xiao Wu X., WeiBo C., GuangChen Z., XueMin C. Acetyl-CoA: An interplay between metabolism and epigenetics in cancer. *Front Mol Med.* 2022;2:1044585. DOI: 10.3389/fmmed.2022.1044585
 - 22 Culliford R., Lawrence S.E.D., Mills C., Tippu Z., Chubb D., Cornish A.J., et al. Whole genome sequencing refines stratification and therapy of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2024;15(1):5935. DOI: 10.1038/s41467-024-49692-1
 - 23 Xing Z., Cui L., Feng Y., Yang Y., He X. Exploring the prognostic implications of cuproptosis-associated alterations in clear cell renal cell carcinoma via in vitro experiments. *Sci Rep.* 2024;14(1):16935. DOI: 10.1038/s41598-024-67756-6
 - 24 Jokelainen O., Rintala T.J., Fortino V., Pasonen-Seppänen S., Sironen R., Nykopp T.K. Differential expression analysis identifies a prognostically significant extracellular matrix-enriched gene signature in hyaluronan-positive clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):10626. DOI: 10.1038/s41598-024-61426-3
 - 25 Pichler R., Siska P.J., Tymoszek P., Martowicz A., Untergasser G., Mayr R., et al. A chemokine network of T cell exhaustion and metabolic reprogramming in renal cell carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1095195. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1095195
 - 26 Tang H., Xu W., Lu J., Anwaier A., Ye D., Zhang H. Heterogeneity and function of cancer-associated fibroblasts in renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Cent.* 2023;3(2):100–5. DOI: 10.1016/j.jncc.2023.04.001
 - 27 Considine B., Hurwitz M.E. Current status and future directions of immunotherapy in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(4):34. DOI: 10.1007/s11912-019-0779-1
 - 28 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes* (Basel). 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
 - 29 Testa U., Pelosi E., Castelli G. Genetic alterations in renal cancers: identification of the mechanisms underlying cancer initiation and progression and of therapeutic targets. *Medicines* (Basel). 2020;7(8):44. DOI: 10.3390/medicines7080044
 - 30 Naik P., Dudipala H., Chen Y.W., Rose B., Bagrodia A., McKay R.R. The incidence, pathogenesis, and management of non-clear cell renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol.* 2024;16:17562872241232578. DOI: 10.1177/17562872241232578
 - 31 Guérin C., Tulasne D. Recording and classifying MET receptor mutations in cancers. *Elife.* 2024;13:e92762. DOI: 10.7554/eLife.92762
 - 32 Lee T.S., Kim J.Y., Lee M.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., et al. Savolitinib: a promising targeting agent for cancer. *Cancers* (Basel). 2023;15(19):4708. DOI: 10.3390/cancers15194708
 - 33 Koh C., Wong M., Tay S.B. Renal cell tumor and cystic lung disease: a genetic link for generalists to be aware of. *Cureus.* 2023;15(8):e43572. DOI: 10.7759/cureus.43572
 - 34 Yanus G.A., Kuligina E.S., Imanitov E.N. Hereditary renal cancer syndromes. *Med Sci* (Basel). 2024;12(1):12. DOI: 10.3390/medsci12010012
 - 35 Miao J., Gao Q., Wang Z., Hou G. Familial pulmonary cysts: A clue to diagnose Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report and literature review. *Respirol Case Rep.* 2024;12(3):e01319. DOI: 10.1002/ccr.21319
 - 36 Bandini E., Zampiga V., Cangini I., Ravegnani M., Arcangeli V., Rossi T., et al. A novel FLCN variant in a suspected Birt-Hogg-Dubé syndrome patient. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12418. DOI: 10.3390/ijms241512418
 - 37 Singh S., Chaurasia A., Gopal N., Malayeri A., Ball M.W. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med.* 2022;34(173):205–20. PMID: 36602871
 - 38 Di Malta C., Zampelli A., Granieri L., Vilaro C., De Cegli R., Cinque L., et al. TFE3 and TFE3 drive kidney cystogenesis and tumorigenesis. *EMBO Mol Med.* 2023;15(5):e16877. DOI: 10.15252/emmm.202216877
 - 39 Alesi N., Khabibullin D., Rosenthal D.M., Akl E.W., Cory P.M., Al-choueiry M., et al. TFE3 drives mTORC1 hyperactivation and kidney disease in Tuberous Sclerosis Complex. *Nat Commun.* 2024;15(1):406. DOI: 10.1038/s41467-023-44229-4
 - 40 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes* (Basel). 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
 - 41 Andersen U.O., Rosenørn M.R., Homøe P. Recurrent multifocal adult rhabdomyoma in an elderly woman diagnosed with Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report. *Front Surg.* 2022;9:1017725. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1017725. Erratum in: *Front Surg.* 2022;9:1058498. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1058498
 - 42 Atsukawa N., Yagi T., Kubo C., Nakanishi K., Osuga K. Birt-Hogg-Dubé syndrome with renal cancer treated as multiple metastases of cancer of unknown primary. *Intern Med.* 2021;60(18):3047–50. DOI: 10.2169/internalmedicine.6309-20
 - 43 Coffey N.J., Simon M.C. Metabolic alterations in hereditary and sporadic renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(4):233–50. DOI: 10.1038/s41581-023-00800-2
 - 44 Xiao L., Yin Y., Sun Z., Liu J., Jia Y., Yang L., et al. AMPK phosphorylation of FNIP1 (S220) controls mitochondrial function and muscle fuel utilization during exercise. *Sci Adv.* 2024;10(6):eadj2752. DOI: 10.1126/sciadv.adj2752
 - 45 Broome S.C., Whitfield J., Karagounis L.G., Hawley J.A. Mitochondria as nutritional targets to maintain muscle health and physical function during ageing. *Sports Med.* 2024 Jul 26. DOI: 10.1007/s40279-024-02072-7
 - 46 De Bock T., Brussaard C., François S., François K., Seynaeve L., Jansen A., et al. Prevalence of liver steatosis in tuberous sclerosis complex patients: a retrospective cross-sectional study. *J Clin Med.* 2024;13(10):2888. DOI: 10.3390/jcm13102888
 - 47 Wu F., Mukai S. Refractory choroidal neovascularization in a patient with pseudoxanthoma elasticum and cowden syndrome. *J Vitreoretin Dis.* 2022;7(1):70–3. DOI: 10.1177/24741264221117013
 - 48 Osman H.A., Hassan M.H., Toema A.M., Abdelnaby A.A., Abozeid M.A., Mohamed M.A., et al. Prognostic role of immunohistochemical PTEN (phosphatase and tensin homolog) expression and PTEN (rs701848) genotypes among Egyptian patients with different stages of colorectal cancer. *J Cancer.* 2024;15(15):5046–57. DOI: 10.7150/jca.97553
 - 49 Li H., Wen X., Ren Y., Fan Z., Zhang J., He G., et al. Targeting PI3K family with small-molecule inhibitors in cancer therapy: current clinical status and future directions. *Mol Cancer.* 2024;23(1):164. DOI: 10.1186/s12943-024-02072-1
 - 50 Kim J.W., Shin J.W., Cho A., Huh C.H. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report of pilar leiomyomatosis with

- history of kidney cancer and review of the literature. *Ann Dermatol.* 2023;35(Suppl 1):S14–8. DOI: 10.5021/ad.20.287
- 51 Ono A., Nakamura M., Takada T., Miura S., Tsuru I., Izumi T., et al. Bilateral fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in a patient with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *IJU Case Rep.* 2024;7(2):144–7. DOI: 10.1002/iju.5.12688
 - 52 Sun X., Wang G., Huang Z., Li P., Yang B., Wang T., et al. Succinate dehydrogenase defects giant renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2023;107(8):819–22. DOI: 10.1159/000531059
 - 53 Gobelli D., Serrano-Lorenzo P., Esteban-Amo M.J., Serna J., Pérez-García M.T., Orduña A., et al. The mitochondrial succinate dehydrogenase complex controls the STAT3-IL-10 pathway in inflammatory macrophages. *iScience.* 2023;26(8):107473. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107473
 - 54 Liao M., Yao D., Wu L., Luo C., Wang Z., Zhang J., et al. Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2024;14(3):953–1008. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.12.003
 - 55 De Martino M., Rathmell J.C., Galluzzi L., Vanpouille-Box C. Cancer cell metabolism and antitumour immunity. *Nat Rev Immunol.* 2024 Apr 22. DOI: 10.1038/s41577-024-01026-4. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2024;24(7):537. DOI: 10.1038/s41577-024-01051-3
 - 56 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleinjung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J.* 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
 - 57 Wu K.K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11165. DOI: 10.3390/ijms241311165
 - 58 Ferreira A.V., Domínguez-Andrés J., Merlo Pich L.M., Joosten L.A.B., Netea M.G. Metabolic regulation in the induction of trained immunity. *Semin Immunopathol.* 2024;46(3–4):7. DOI: 10.1007/s00281-024-01015-8
 - 59 Valcarcel-Jimenez L., Frezza C. Fumarate hydratase (FH) and cancer: a paradigm of oncometabolism. *Br J Cancer.* 2023;129(10):1546–57. DOI: 10.1038/s41416-023-02412-w
 - 60 Shim E.H., Livi C.B., Rakheja D., Tan J., Benson D., Parekh V., et al. L-2-Hydroxyglutarate: an epigenetic modifier and putative oncometabolite in renal cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:1290–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0696
 - 61 Sullivan L.B., Martinez-Garcia E., Nguyen H., Mullen A.R., Dufour E., Sudarshan S., et al. The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling. *Mol Cell.* 2013;51:236–48. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.05.003
 - 62 Zheng L., Cardaci S., Jerby L., MacKenzie E.D., Sciacovelli M., Johnson T.I., et al. Fumarate induces redox-dependent senescence by modifying glutathione metabolism. *Nat Commun.* 2015;6:6001. DOI: 10.1038/ncomms7001
 - 63 Danziger M., Xu F., Noble H., Yang P., Roque D.M. Tubulin complexity in cancer and metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1452:21–35. DOI: 10.1007/978-3-031-58311-7_2
 - 64 Bardella C., El-Bahrawy M., Frizzell N., Adam J., Ternette N., Hatipoglu E., et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol* 2011;225:4–11. DOI: 10.1002/path.2932
 - R.K., Rodwell V.W. (eds). *Harper's Illustrated Biochemistry.* New York: McGraw-Hill; 2011.
 - 7 Linehan W.M., Ricketts C.J. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019;16(9):539–52. DOI: 10.1038/s41585-019-0211-5
 - 8 Walter-Rodriguez B., Ricketts C.J., Linehan W.M., Merino M.J. Evaluating the urinary exosome microRNA profile of von hippel lindau syndrome patients with clear cell renal cell carcinoma. *Genes (Basel).* 2024;15(7):905. DOI: 10.3390/genes15070905
 - 9 Fukushi A., Kim H.D., Chang Y.C., Kim C.H. Revisited metabolic control and reprogramming cancers by means of the warburg effect in tumor cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10037. DOI: 10.3390/ijms231710037
 - 10 Ding C., Song Z., Shen A., Chen T., Zhang A. Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(12):2272–98. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.001
 - 11 Azimi F., Naseripour M., Aghajani A., Kasraei H., Chaibakhsh S. The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel-Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):343. DOI: 10.1186/s12886-024-03597-1
 - 12 Zhu H., Wang X., Lu S., Ou K. Metabolic reprogramming of clear cell renal cell carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1195500. DOI: 10.3389/fendo.2023.1195500
 - 13 Sellner F., Compérat E., Klimpfing M. Genetic and epigenetic characteristics in isolated pancreatic metastases of clear-cell renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16292. DOI: 10.3390/ijms242216292
 - 14 Liu S. Bioinformatics analysis identifies GLUD1 as a prognostic indicator for clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):70. DOI: 10.1186/s40001-024-01649-2
 - 15 Eberhart T., Schönenberger M.J., Walter K.M., Charles K.N., Faust P.L., Kovacs W.J. Peroxisome-deficiency and HIF-2α signaling are negative regulators of ketohexokinase expression. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:566. DOI: 10.3389/fcell.2020.00566
 - 16 Chakraborty A.A. Coalescing lessons from oxygen sensing, tumor metabolism, and epigenetics to target VHL loss in kidney cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;67(Pt 2):34–42. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.012
 - 17 Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H., Smith C.C., Lang M., Reznik E., et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2024;43(4):113063. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113063
 - 18 Kinslow C.J., Li M.B., Cai Y., Yan J., Lorkiewicz P.K., Al-Attar A., et al. Stable isotope-resolved metabolomics analyses of metabolic phenotypes reveal variable glutamine metabolism in different patient-derived models of non-small cell lung cancer from a single patient. *Metabolomics.* 2024;20(4):87. DOI: 10.1007/s11306-024-02126-x
 - 19 Kotecha R.R., Knezevic A., Arora K., Bandlamudi C., Kuo F., Carlo M.I., et al. Genomic ancestry in kidney cancer: Correlations with clinical and molecular features. *Cancer.* 2024;130(5):692–701. DOI: 10.1002/cncr.35074
 - 20 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleinjung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J.* 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
 - 21 Hao Y., Yi Q., Xiao Wu X., WeiBo C., GuangChen Z., XueMin C. Acetyl-CoA: An interplay between metabolism and epigenetics in cancer. *Front Mol Med.* 2022;2:1044585. DOI: 10.3389/fmmed.2022.1044585
 - 22 Culliford R., Lawrence S.E.D., Mills C., Tippu Z., Chubb D., Cornish A.J., et al. Whole genome sequencing refines stratification and therapy of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2024;15(1):5935. DOI: 10.1038/s41467-024-49692-1
 - 23 Xing Z., Cui L., Feng Y., Yang Y., He X. Exploring the prognostic implications of cuproptosis-associated alterations in clear cell renal cell carcinoma via in vitro experiments. *Sci Rep.* 2024;14(1):16935. DOI: 10.1038/s41598-024-67756-6
 - 24 Jokelainen O., Rintala T.J., Fortino V., Pasonen-Seppänen S., Sironen R., Nykopp T.K. Differential expression analysis identifies a prognostically significant extracellular matrix-enriched gene signature in hyaluronan-positive clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):10626. DOI: 10.1038/s41598-024-61426-3
 - 25 Pichler R., Siska P.J., Tymoszyk P., Martowicz A., Untergasser G., Mayr R., et al. A chemokine network of T cell exhaustion and metabolic reprogramming in renal cell carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1095195. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1095195
 - 26 Tang H., Xu W., Lu J., Anwaier A., Ye D., Zhang H. Heterogeneity and function of cancer-associated fibroblasts in renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Cent.* 2023;3(2):100–5. DOI: 10.1016/j.jncc.2023.04.001

REFERENCES

- 1 Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology.* 2023;22(5):5–13 (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
- 2 Chen T.Y., Mihalopoulos M., Zuluaga L., Rich J., Ganta T., Mehrazin R., et al. Clinical significance of extracellular vesicles in prostate and renal cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14713. DOI: 10.3390/ijms241914713
- 3 Myers M.R., Ravipati C., Thangam V. Artificial intelligence-based non-invasive differentiation of distinct histologic subtypes of renal tumors with multiphasic multidetector computed tomography. *Cureus.* 2024;16(4):e57959. DOI: 10.7759/cureus.57959
- 4 Sun Z., Qin X., Fang J., Tang Y., Fan Y. Multi-omics analysis of the expression and prognosis for FKBP gene family in renal cancer. *Front Oncol.* 2021;11:697534. DOI: 10.3389/fonc.2021.697534
- 5 Curry L., Soleimani M. Belzutifan: a novel therapeutic for the management of von Hippel-Lindau disease and beyond. *Future Oncol.* 2024;20(18):1251–66. DOI: 10.2217/fon-2023-0679
- 6 Bender D.A., Mayes P.A. Chapter 18. Glycolysis and the oxidation of pyruvate. In: Bender D.A., Botham K.M., Weil P.A., Kennelly P.J., Murray

- 27 Considine B., Hurwitz M.E. Current status and future directions of immunotherapy in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(4):34. DOI: 10.1007/s11912-019-0779-1
- 28 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
- 29 Testa U., Pelosi E., Castelli G. Genetic alterations in renal cancers: identification of the mechanisms underlying cancer initiation and progression and of therapeutic targets. *Medicines (Basel).* 2020;7(8):44. DOI: 10.3390/medicines7080044
- 30 Naik P., Dudipala H., Chen Y.W., Rose B., Bagrodia A., McKay R.R. The incidence, pathogenesis, and management of non-clear cell renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol.* 2024;16:17562872241232578. DOI: 10.1177/17562872241232578
- 31 Guérin C., Tulasne D. Recording and classifying MET receptor mutations in cancers. *Elife.* 2024;13:e92762. DOI: 10.7554/eLife.92762
- 32 Lee T.S., Kim J.Y., Lee M.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., et al. Savolitinib: a promising targeting agent for cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(19):4708. DOI: 10.3390/cancers15194708
- 33 Koh C., Wong M., Tay S.B. Renal cell tumor and cystic lung disease: a genetic link for generalists to be aware of. *Cureus.* 2023;15(8):e43572. DOI: 10.7759/cureus.43572
- 34 Yanus G.A., Kuligina E.S., Imyanitov E.N. Hereditary renal cancer syndromes. *Med Sci (Basel).* 2024;12(1):12. DOI: 10.3390/medsci12010012
- 35 Miao J., Gao Q., Wang Z., Hou G. Familial pulmonary cysts: A clue to diagnose Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report and literature review. *Respirol Case Rep.* 2024;12(3):e01319. DOI: 10.1002/rcr2.1319
- 36 Bandini E., Zampiga V., Cangini I., Ravegnani M., Arcangeli V., Rossi T., et al. A novel FLCN variant in a suspected Birt-Hogg-Dubé syndrome patient. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12418. DOI: 10.3390/ijms241512418
- 37 Singh S., Chaurasia A., Gopal N., Malayeri A., Ball M.W. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med.* 2022;34(173):205–20. PMID: 36602871
- 38 Di Malta C., Zampelli A., Granieri L., Vilardo C., De Cegli R., Cinque L., et al. TFE3 and TFE3 drive kidney cystogenesis and tumorigenesis. *EMBO Mol Med.* 2023;15(5):e16877. DOI: 10.15252/emmm.202216877
- 39 Alesi N., Khabibullin D., Rosenthal D.M., Akl E.W., Cory P.M., Al-choueiry M., et al. TFE3 drives mTORC1 hyperactivation and kidney disease in Tuberous Sclerosis Complex. *Nat Commun.* 2024;15(1):406. DOI: 10.1038/s41467-023-44229-4
- 40 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
- 41 Andersen U.O., Rosenørn M.R., Homøe P. Recurrent multifocal adult rhabdomyoma in an elderly woman diagnosed with Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report. *Front Surg.* 2022;9:1017725. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1017725. Erratum in: *Front Surg.* 2022;9:1058498. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1058498
- 42 Atsukawa N., Yagi T., Kubo C., Nakanishi K., Osuga K. Birt-Hogg-Dubé syndrome with renal cancer treated as multiple metastases of cancer of unknown primary. *Intern Med.* 2021;60(18):3047–50. DOI: 10.2169/internalmedicine.6309-20
- 43 Coffey N.J., Simon M.C. Metabolic alterations in hereditary and sporadic renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(4):233–50. DOI: 10.1038/s41581-023-00800-2
- 44 Xiao L., Yin Y., Sun Z., Liu J., Jia Y., Yang L., et al. AMPK phosphorylation of FNIP1 (S220) controls mitochondrial function and muscle fuel utilization during exercise. *Sci Adv.* 2024;10(6):eadj2752. DOI: 10.1126/sciadv.adj2752
- 45 Broome S.C., Whitfield J., Karagounis L.G., Hawley J.A. Mitochondria as nutritional targets to maintain muscle health and physical function during ageing. *Sports Med.* 2024 Jul 26. DOI: 10.1007/s40279-024-02072-7
- 46 De Bock T., Brussaard C., François S., François K., Seynaeve L., Jansen A., et al. Prevalence of liver steatosis in tuberous sclerosis complex patients: a retrospective cross-sectional study. *J Clin Med.* 2024;13(10):2888. DOI: 10.3390/jcm13102888
- 47 Wu F., Mukai S. Refractory choroidal neovascularization in a patient with pseudoxanthoma elasticum and cowden syndrome. *J Vitreoretin Dis.* 2022;7(1):70–3. DOI: 10.1177/24741264221117013
- 48 Osman H.A., Hassan M.H., Toema A.M., Abdelnaby A.A., Abozeid M.A., Mohamed M.A., et al. Prognostic role of immunohistochemical PTEN (phosphatase and tensin homolog) expression and PTEN (rs701848) genotypes among Egyptian patients with different stages of colorectal cancer. *J Cancer.* 2024;15(15):5046–57. DOI: 10.7150/jca.97553
- 49 Li H., Wen X., Ren Y., Fan Z., Zhang J., He G., et al. Targeting PI3K family with small-molecule inhibitors in cancer therapy: current clinical status and future directions. *Mol Cancer.* 2024;23(1):164. DOI: 10.1186/s12943-024-02072-1
- 50 Kim J.W., Shin J.W., Cho A., Huh C.H. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report of pilar leiomyomatosis with history of kidney cancer and review of the literature. *Ann Dermatol.* 2023;35(Suppl 1):S14–8. DOI: 10.5021/ad.20.287
- 51 Ono A., Nakamura M., Takada T., Miura S., Tsuru I., Izumi T., et al. Bilateral fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in a patient with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *IJU Case Rep.* 2024;7(2):144–7. DOI: 10.1002/iju.5.12688
- 52 Sun X., Wang G., Huang Z., Li P., Yang B., Wang T., et al. Succinate dehydrogenase defects giant renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2023;107(8):819–22. DOI: 10.1159/000531059
- 53 Gobelli D., Serrano-Lorenzo P., Esteban-Amo M.J., Serna J., Pérez-García M.T., Orduña A., et al. The mitochondrial succinate dehydrogenase complex controls the STAT3-IL-10 pathway in inflammatory macrophages. *iScience.* 2023;26(8):107473. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107473
- 54 Liao M., Yao D., Wu L., Luo C., Wang Z., Zhang J., et al. Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2024;14(3):953–1008. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.12.003
- 55 De Martino M., Rathmell J.C., Galluzzi L., Vanpouille-Box C. Cancer cell metabolism and antitumour immunity. *Nat Rev Immunol.* 2024 Apr 22. DOI: 10.1038/s41577-024-01026-4. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2024;24(7):537. DOI: 10.1038/s41577-024-01051-3
- 56 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleijung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J.* 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
- 57 Wu K.K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11165. DOI: 10.3390/ijms241311165
- 58 Ferreira A.V., Domínguez-Andrés J., Merlo Pich L.M., Joosten L.A.B., Netea M.G. Metabolic regulation in the induction of trained immunity. *Semin Immunopathol.* 2024;46(3–4):7. DOI: 10.1007/s00281-024-01015-8
- 59 Valcarcel-Jimenez L., Frezza C. Fumarate hydratase (FH) and cancer: a paradigm of oncometabolism. *Br J Cancer.* 2023;129(10):1546–57. DOI: 10.1038/s41416-023-02412-w
- 60 Shim E.H., Livi C.B., Rakheja D., Tan J., Benson D., Parekh V., et al. L-2-Hydroxyglutarate: an epigenetic modifier and putative oncometabolite in renal cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:1290–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0696
- 61 Sullivan L.B., Martinez-Garcia E., Nguyen H., Mullen A.R., Dufour E., Sudarshan S., et al. The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling. *Mol Cell.* 2013;51:236–48. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.05.003
- 62 Zheng L., Cardaci S., Jerby L., MacKenzie E.D., Sciacovelli M., Johnson T.I., et al. Fumarate induces redox-dependent senescence by modifying glutathione metabolism. *Nat Commun.* 2015;6:6001. DOI: 10.1038/ncomms7001
- 63 Danziger M., Xu F., Noble H., Yang P., Roque D.M. Tubulin complexity in cancer and metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1452:21–35. DOI: 10.1007/978-3-031-58311-7_2
- 64 Bardella C., El-Bahrawy M., Frizzell N., Adam J., Ternette N., Hatipoglu E., et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol* 2011;225:4–11. DOI: 10.1002/path.2932

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-275-280>



Рентген-эндоваскулярная эмболизация при аневризме селезеночной артерии, осложненной кишечным кровотечением

М.А. Нартайлаков¹, Д.Ф. Шакуров^{2*}, М.О. Логинов^{1,2}, Э.С. Файзуллин², Е.А. Борзенков², И.З. Салимгареев²

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

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

* **Контакты:** Шакуров Данил Фаилевич, e-mail: st3n@list.ru

Аннотация

Введение. Аневризмы селезеночной артерии являются одними из наиболее распространенных аневризм висцеральных артерий. Но диагностируются они достаточно редко, так как около 80 % из них протекают бессимптомно. Клинически аневризмы селезеночной артерии проявляются при их осложнениях в виде кровоизлияния в кисты поджелудочной железы либо внутрибрюшного кровотечения вследствие их разрыва, что сопровождается летальностью до 8,5 %. Другие осложнения аневризм селезеночной артерии являются крайне редкими. Золотым стандартом диагностики аневризм селезеночной артерии является цифровая субтракционная ангиография, которая позволяет не только определить точную их локализацию, но и выполнить эмболизацию аневризмы. **Материалы и методы.** В период с 2015 по 2023 год нами наблюдался 51 пациент, которым выполнены эндоваскулярные вмешательства на селезеночной артерии при гиперспленизме ($n = 32$) и аневризмах ($n = 19$). В большинстве случаев аневризмы были бессимптомные. В данной статье приведен редкий клинический случай аневризмы селезеночной артерии, осложненной рецидивирующим кишечным кровотечением. **Результаты и обсуждение.** Пациенту с клиникой рецидивирующего кишечного кровотечения при обследовании (ФГС, ФКС) его источник не обнаружен. При КТ с контрастированием выявлена аневризма селезеночной артерии. При целиакографии выявлена большая (52×41 мм) аневризма селезеночной артерии, тесно прилегающая к ниже-горизонтальной ветви 12-перстной кишки. Выполнена эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии проксимальнее аневризмы. Достигнута полная редукция кровотока по селезеночной артерии и аневризме. После вмешательства повторных эпизодов кишечного кровотечения не наблюдалось, что свидетельствовало об эффективности гемостаза. Не наблюдалось клинически и данными обследования признаков ишемизации селезенки за счет сохранности кровотока по коротким селезеночным сосудам. **Заключение.** Эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии при ее осложненных аневризмах является эффективным методом лечения.

Ключевые слова: аневризма селезеночной артерии, кишечное кровотечение, эндоваскулярная хирургия, эмболизация селезеночной артерии, факторы риска, послеоперационные осложнения

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: Нартайлаков М.А., Шакуров Д.Ф., Логинов М.О., Файзуллин Э.С., Борзенков Е.А., Салимгареев И.З. Рентген-эндоваскулярная эмболизация при аневризме селезеночной артерии, осложненной кишечным кровотечением. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):275–280. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-275-280>

Поступила в редакцию: 25.04.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 27.06.2024

Принята к публикации: 18.08.2024

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

Шакуров Данил Фаилевич — отделение рентген-хирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0001-9855-1991

Логинов Максим Олегович — кафедра общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, отделение рентген-хирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-2486-4498

Файзуллин Эдуард Салаватович — отделение рентген-хирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0009-0001-2135-4209

Борзенков Егор Алексеевич — отделение рентген-хирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0009-0009-4514-8854

Салимгареев Ильдар Зуфарович — к.м.н., хирургическое отделение, orcid.org/0009-0008-9021-4163

X-ray Endovascular Embolization for Splenic Artery Aneurysm Complicated by Intestinal Bleeding

Mazhit A. Nartaylakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery, Transplantology and X-ray Diagnostics, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Danil F. Shakurov — Interventional Radiology Unit, orcid.org/0000-0001-9855-1991

Maxim O. Loginov — Department of General Surgery, Transplantology and X-Ray Diagnostics, Interventional Radiology Unit, orcid.org/0000-0003-2486-4498

Eduard S. Fayzillin — Interventional Radiology Unit, orcid.org/0009-0001-2135-4209

Egor A. Borzenkov — Interventional Radiology Unit, orcid.org/0009-0009-4514-8854

Ildar Z. Salimgareev — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit, orcid.org/0009-0008-9021-4163

Mazhit A. Nartaylakov¹, Danil F. Shakurov^{2,*}, Maxim O. Loginov^{1,2}, Eduard S. Fayzillin², Egor A. Borzenkov², Ildar Z. Salimgareev²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* Correspondence to: Danil F. Shakurov, e-mail: st3n@list.ru

Abstract

Introduction. Splenic artery aneurysms refer to the most common visceral artery aneurysms. However, they are diagnosed quite rarely, since about 80% of them appear asymptomatic. Clinically, splenic artery aneurysms manifest themselves through their complications, including hemorrhage into pancreatic cysts or intra-abdominal bleeding due to their rupture, leading to lethality up to 8.5%. Other complications of splenic artery aneurysms appear extremely rare. The gold standard for the diagnosis of splenic artery aneurysms refers to digital subtraction angiography that enables their exact localization to be determined and aneurysm embolization to be performed. **Materials and methods.** In the period from 2015 to 2023, we observed 51 patients who underwent endovascular interventions on the splenic artery for hypersplenism ($n = 32$) and aneurysms ($n = 19$). In most cases, the aneurysms were asymptomatic. The paper presents a rare clinical case of splenic artery aneurysm complicated by recurrent intestinal bleeding. **Results and discussion.** Examination (EGD, CS) did not detect the source of recurrent intestinal bleeding. Contrast CT revealed a splenic artery aneurysm. Celiac angiography detected a large aneurysm (52×41 mm) of the splenic artery, closely adjacent to the lower horizontal branch of the duodenum. Endovascular embolization of the splenic artery was performed proximal to the aneurysm, resulting in complete occlusion of blood flow through the splenic artery and aneurysm. No repeated episodes of intestinal bleeding were observed after the intervention, thereby indicating the effectiveness of hemostasis. No signs of splenic ischemization were detected by clinical and examination data due to the preservation of blood flow through short splenic vessels. **Conclusion.** Endovascular embolization of the splenic artery is found to be an effective treatment for its complicated aneurysms.

Keywords: splenic artery aneurysm, intestinal bleeding, endovascular therapy, splenic artery embolization, risk factors, postoperative complications

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: Nartaylakov M.A., Shakurov D.F., Loginov M.O., Fayzullin E.S., Borzenkov E.A., Salimgareev I.Z. X-ray endovascular embolization for splenic artery aneurysm complicated by intestinal bleeding. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):275–280. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-275-280>

Received: 25.04.2024

Revised: 27.06.2024

Accepted: 18.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Аневризмы висцеральных артерий являются редкой патологией, но раннее распознавание и лечение необходимы, так как примерно у 25 % пациентов происходит их разрыв, что приводит к летальности в 8,5 % [1]. Аневризмы селезеночной артерии (АСА) являются одними из наиболее распространенных аневризм висцеральных артерий и обычно диагностируются случайно, поскольку около 80 % из них протекают бессимптомно [1, 2]. Чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [1–3]. Некоторые факторы, такие как размер аневризмы >2 см, артериальная гипертензия, беременность, портальная гипертензия и трансплантация печени, связаны с более высокой степенью разрыва и приводят к высокой смертности [2, 3].

Диагноз аневризмы селезеночной артерии может быть установлен несколькими исследованиями, включая обычную рентгенографию, ультразвуковую доплерографию, КТ с контрастированием, магнитно-резонансную томографию. Цифровая субтракционная ангиография является «золотым стандартом» диагностики аневризм, поскольку предоставляет информацию о точном расположении аневризмы, поиске других сопутствующих аневризм, коллатеральном кровообращении и любом потенциальном источнике разрыва/кровотечения.

Рентген-эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии выполняется как при ее аневризмах [1, 4], так и при синдроме гиперспленизма при портальной гипертензии [5]. Методы, используемые при лечении АСА, включают открытую хирургию, лапароскопическую хирургию, эндоваскулярное лечение и медикаментозное лечение с тщательным наблюдением [3, 4, 6]. Эндоваскулярное лечение с использованием спиральной эмболизации и стентирования часто используется, учитывая низкий хирургический риск. В 51–66 % случаев ложных аневризм (ЛА) источником является селезеночная артерия, что обусловлено ее плотным контактом на длительном протяжении с поджелудочной железой [6, 7]. В зависимости от топографии, расположения ЛА относительно главного панкреатического протока, в 40–50 % случаев возникает кровотечение из большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки [6, 7]. Наиболее частой причиной образования ЛА является острый и хронический панкреатит [1, 2, 7]. Патогенез ЛА представлен в виде поэтапных процессов на фоне воспаления в паренхиме ПЖ с последующим разрушением эластических волокон артериальной стенки ферментами протеолиза (трипсин и эластаза). Также некоторыми авторами выдвигается теория, заключающаяся в ишемии прилежащего сосуда вследствие сдавления постнекротической кистой, что приводит к некрозу и деструкции сосудистой стенки [3, 4, 7]. Однако в доступной литературе мы не встретили сообщений об АСА, вызвавших пролежень двенадцатиперстной кишки, с рецидивирующим кишечным кровотечением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эндоваскулярные вмешательства на селезеночной артерии (СА) выполнены у 51 пациента в период с 2015 по 2023 год в РКБ им. г. Куватова (РКБ). В отделении рентген-хирургических методов диагностики

и лечения им была произведена эмболизация СА при ее аневризмах ($n = 19$) и гиперспленизме ($n = 32$). В качестве эмболизирующих материалов использовали периферические спирали и стент-графты.

В данной статье представлен редкий случай рентген-эндоваскулярной эмболизации АСА, осложненной кишечным кровотечением.

Клинический случай

Больной А., 37 лет, поступил в хирургическое отделение РКБ 4.10.2023 в экстренном порядке с предварительным диагнозом: многократно рецидивирующее кишечное кровотечение неустановленной этиологии. При поступлении предъявлял жалобы на слабость, головокружение, боли в эпигастрии, дегтеобразный стул. Из анамнеза выяснено, что чуть более месяца назад (28.08.2023) пациент перенес оперативное лечение в РКБ: лапаротомию, продольную панкреатоеюностомию (ППЕС) на выключенной по Ру петле тощей кишки по поводу хронического панкреатита. Был выписан 12.09.2023 с улучшением. Ухудшение состояния отмечает с 20.09.2023, когда появились боли в эпигастрии, иррадиирующие в спину, слабость, обильный черный стул (мелена). В тот же день экстренно госпитализирован в ЦГБ г. Салавата, с диагнозом: желудочно-кишечное кровотечение.

В ЦГБ выполнена экстренная фиброгастроскопия (ФГС), при которой в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) источник кровотечения не выявлен. Назначена гемостатическая терапия. 23.09.2023 вновь эпизод кишечного кровотечения, при повторной ФГС в пищеводе, желудке, доступной осмотру части 12-перстной кишки (до ниже-горизонтальной ветви) источник кровотечения вновь не выявлен. Выполнена ФКС, при которой в прямой и толстой кишках следы мелены, источника кровотечения не выявлено. 3.10.2023 третий эпизод кишечного кровотечения, экстренная ФГС — источник кровотечения вновь не выявлен. Проведена телемедицинская консультация с хирургами РКБ, рекомендованы гемостатическая терапия, гемотрансфузия, по стабилизации состояния — перевод в РКБ.

4.10.2023 больной санитарной авиацией был доставлен в РКБ. При поступлении при обследовании в анализах крови отмечается анемия (эритроциты — $3,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 85 г/л, гематокрит — 26 %). При экстренной ФГС: признаков кровотечения из верхних отделов ЖКТ не выявлено, имеются признаки анемии слизистой желудка. При экстренной ФКС — в толстой кишке источника кровотечения нет. При экстренном УЗИ выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, увеличение размеров селезенки, выявлена артериальная аневризма (из чревного ствола? из селезеночной артерии?). При экстренной КТ с внутривенным болюсным усилением выявлены признаки гепатоспленомегалии, портальной гипертензии, мешковидная аневризма селезеночной артерии размерами 23×18 мм без признаков экстравазации контрастного препарата за пределы аневризмы. Аневризма прилегает к верхней стенке ниже-горизонтальной ветви 12-перстной кишки. Назначена гемостатическая терапия, гемотрансфузия.

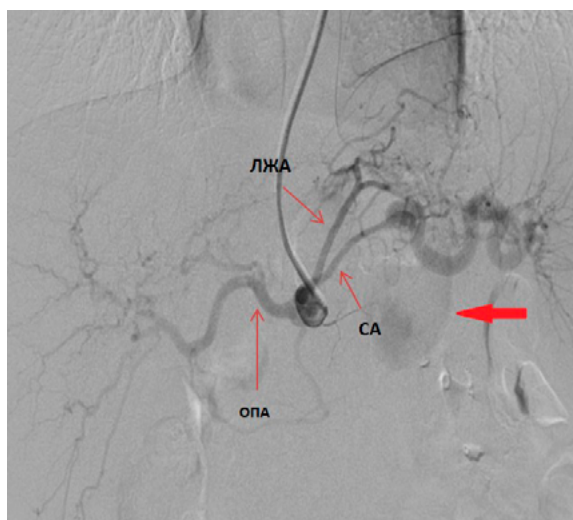


Рисунок 1. Целиакография: определяется мешотчатая аневризма селезеночной артерии размерами 51,7×41,1 мм

Figure 1. Celiac angiography: 51.7×41.1 mm saccular aneurysm of the splenic artery is detected

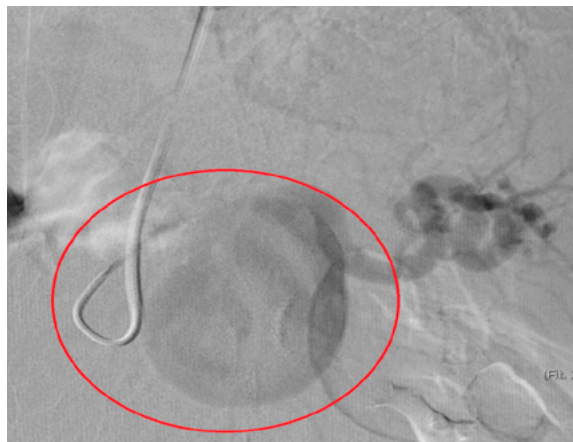


Рисунок 2. Селективное контрастирование селезеночной артерии

Figure 2. Selective contrast CT of the splenic artery



Рисунок 3. Выполнена эмболизация селезеночной артерии

Figure 3. Embolization of the splenic artery

5.10.2023 проведен консилиум, решением которого больному назначена целиакография и мезентерикография с последующей эмболизацией аневризмы.

Ход операции от 05.10.2023

Под местной анестезией раствором новокаина 0,5 % 6,0 мл пунктирована правая плечевая артерия. По Сельдингеру установлен интродьюсер 6F. На проводнике 0,035–260,0 см проведен проводниковый катетер 6F JR 4.0 в брюшной отдел аорты. Поочередно катетеризированы и контрастированы чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия.

По данным целиакографии: определяется мешотчатая аневризма селезеночной артерии размерами 51,7×41,1 мм (рис. 1, 2).

Решено выполнить эмболизацию селезеночной артерии. На проводнике 0,035–260,0 см проведен катетер 4F, селективно установлен в селезеночную артерию. Выполнена эмболизация селезеночной артерии периферическими спиралями (рис. 3).

Контрольная ангиография — кровоток в селезеночной артерии Т1М10, признаков экстравазации не выявлено, эмболизация признана достаточной, признаков нецелевой эмболизации нет (рис. 4, 5).

Катетер и интродьюсер удалены. Гемостаз прижатием. Наложена давящая асептическая повязка на сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При контрольной ангиографии кровоток по СА сохранен, признаков экстравазации контрастного препарата не выявлено, аневризма не контрастируется. Эмболизация СА признана достаточной, признаков нецелевой эмболизации нет. Вмешательство завершено.

После вмешательства повторных эпизодов желудочно-кишечного кровотечения не наблюдалось, что свидетельствовало об эффективности эндоваскулярного гемостаза. Не наблюдалось клиническими и данными обследования признаков ишемизации селезенки, что свидетельствует о сохранности после эмболизации кровотока по коротким селезеночным артериям.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Болевой синдром купировался на вторые сутки, отсутствие следов мелены в клизменных водах отмечено на третьи сутки. Наблюдалось постепенное улучшение лабораторных показателей.

Через 7 суток выполнена контрольная ангиография, при которой полость аневризмы СА не визуализируется (рис. 6), признаков экстравазации контрастного препарата не выявлено. Пациент выписан 16.10.2023 с выздоровлением. При контрольном осмотре через 4 месяца пациент жалоб не предъявляет, рецидивов кишечного кровотечения не наблюдалось, при УЗИ признаков аневризмы СА не выявлено, при ФГС только явления гастрита.

Анализируя данный случай, можно предположить, что аневризма СА появилась после проведенной абдоминальной операции — продольной панкреатоеюностомии, выполненной по поводу хронического панкреатита. При ППЕС для обнаружения панкреатического протока и последующего продольного вскрытия его

просвета выполняется поисковая пункция до получения панкреатического сока. По игле выполняется вскрытие просвета протока. Возможно, при поисковых манипуляциях была пунктирована СА, что на фоне панкреатита привело к развитию аневризмы с последующим развитием пролежня ниже-горизонтальной ветви 12-перстной кишки и клапанным механизмом кишечного кровотечения.

В литературе, посвященной аневризмам селезеночной артерии, описаны случаи развития осложненного их течения [4–6], чаще всего в виде спонтанного разрыва аневризмы с внутрибрюшным кровотечением или кровоизлиянием в полость псевдокисты поджелудочной железы. Немногочисленность публикаций по данной теме свидетельствует о достаточно редком развитии таких осложнений аневризм СА. А случаи кровотечения из аневризмы СА в просвет желудочно-кишечного тракта и вовсе признаны казуистическими.

Для данного клинического случая возможны следующие методы оперативного лечения: открытый (лапароскопия/лапаротомия), закрытый (эндоваскулярный) [7, 8]. Традиционным методом долгие годы была перевязка селезеночной артерии или иссечение аневризмы, без или со спленэктомией. Возможно также лапароскопическое клипирование селезеночной артерии. За последние десятилетия использование эндоваскулярных методов стало наиболее распространенной альтернативой в лечении АСА. Эти методы могут использоваться для лечения большинства АСА различной этиологии. Эндоваскулярное лечение также показано при разрыве или наличии ложной аневризмы СА, особенно в тех случаях, когда или пациент относится к группе высокого хирургического риска из-за наличия сопутствующих заболеваний, или у него тяжелое состояние [9–11]. В нашем случае выбор пал на эндоваскулярный метод лечения из-за наличия у пациента в анамнезе ранее перенесенного хирургического вмешательства, высоких операционных рисков. Ввиду больших размеров не исключался разрыв аневризмы, о чем есть сведения в литературных источниках [12–16].

Наше клиническое наблюдение вызывает интерес по двум причинам. Во-первых, крайне редкое осложнение аневризмы селезеночной артерии, вызвавшей пролежень ниже-горизонтальной ветви 12-перстной кишки, с периодическими эпизодами кишечного кровотечения. Труднодоступная для эндоскопа локализация пролежня 12-перстной кишки не позволила выявить источник кровотечения при неоднократных ФГС. Во-вторых, успешная эндоваскулярная эмболизация аневризмы СА позволила достичь полного гемостаза и избежать травматичного полостного оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье приводится редкое клиническое наблюдение: многократно рецидивирующее кровотечение в просвет желудочно-кишечного тракта (в ниже-горизонтальную часть 12-перстной кишки) из аневризмы селезеночной артерии. При этом предполагаемый источник был установлен только при КТ-ангиографии,

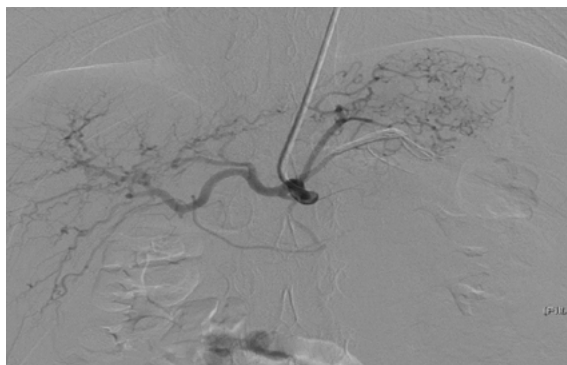


Рисунок 4. Контрольная ангиография — полость аневризмы не контрастируется

Figure 4. Control angiography: no contrast in the aneurysm cavity

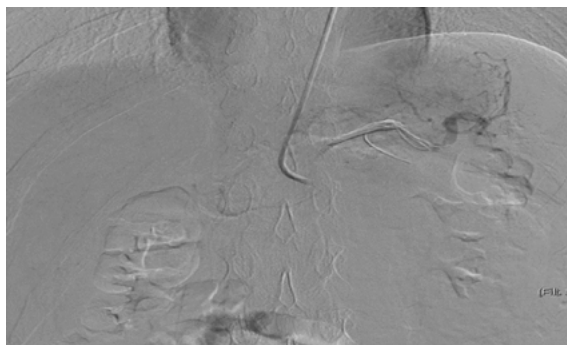


Рисунок 5. Контрольная ангиография — через коллатерали от левой желудочной артерии контрастируется дистальный сегмент селезеночной артерии

Figure 5. Control angiography: contrast in the distal segment of the splenic artery through collaterals from the left gastric artery



Рисунок 6. Контрольная ангиография через 7 дней — полость аневризмы не контрастируется

Fig. 6. Control angiography in 7 days: no contrast in the aneurysm cavity

при которой выявлена мешотчатая аневризма СА размерами 23×18 мм.

В связи с исключением других источников кровотечения (ФГС, ФКС) выполнена целиакография, при которой выявлена аневризма СА больших размеров (51,7×41,1 мм по данным ангиографии в условиях отделения РХДМЛ), прилегающая к ниже-горизонтальной части 12-перстной кишки. Выполнена эмболизация аневризмы спиралями. Об эффективности эмболизации свидетельствовало отсутствие рецидивов кишечных кровотечений и выписка пациента с выздоровлением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобиллов М.М., Карпов А.А., Цуркан В.А., Алиева Ф.Ф. и др. Выбор способа хирургического лечения истинных аневризм селезеночной артерии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;10:21–7. DOI: 10.17116/hirurgia202210121
- 2 Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Абугов С.А., Поляков Р.С., Иванова А.Г., Генси А.П. Хирургическое и эндоваскулярное лечение аневризм селезеночной артерии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(3):185–9. DOI: 10.17116/kardio202114031185
- 3 Дурлештер В.М., Макаренко А.В., Бухтояров А.Ю., Киракосян Д.С. Ложная аневризма селезеночной артерии, осложненная кровотечением в псевдокисту поджелудочной железы: клинический случай. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(3):144–54. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-144-154
- 4 Furukawa K., Shiba H., Shirai Y., Nagata Y., Saruta M., Yanaga K. Splenic artery pseudoaneurysm following chemotherapy in a patient with pancreatic cancer: a case report. Clin J Gastroenterol. 2020;13(5):969–72. DOI: 10.1007/s12328-020-01137-0
- 5 Нартайлаков М.А., Мухамедьянов И.Ф., Курбангулов И.Р., Мингазов Р.С., Загитов А.Р., Нартайлакова А.Ф. и др. Итоги и перспективы лечения портальной гипертензии. Медицинский вестник Башкортостана. 2009;4(6):29–31.
- 6 Jovanovic M.M., Saponjski D., Stefanovic A.D., Jankovic A., Milosevic S., Stosic K., et al. Giant pseudoaneurysm of the splenic artery within walled of pancreatic necrosis on the grounds of chronic pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2021;20(1):87–9. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.02.012
- 7 Patel R., Girgis M. Splenic artery pseudoaneurysm with hemosuccus pancreaticus requiring multimodal treatment. J. Vasc. Surg. 2019;69(2):592–5. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.06.198
- 8 Иванов Ю.В., Лебедев Д.П., Астахов Д.А., Лискевич Р.В., Порхуннов Д.В., Панченков Д.Н. Рентгенэндоваскулярное лечение разрыва аневризмы селезеночной артерии. Анналы хирургической гепатологии. 2020;25(2):152–7. DOI: 10.16931/1995-5464.20202152-157
- 9 Mesbani M., Zouaghi A., Zaafour H., Hadded D., Benzarti Y., Riahi W., et al. Surgical management of splenic artery aneurysm. Ann Med Surg (Lond). 2021;69:102712. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102712
- 10 Ossola P., Mascioli F., Coletta D. Laparoscopic and robotic surgery for splenic artery aneurysm: a systematic review. Ann Vasc Surg. 2020;68:527–35. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.05.037
- 11 Sousa J., Costa D., Mansilha A. Visceral artery aneurysms: review on indications and current treatment strategies. Int Angiol. 2019;38(5):381–94. DOI: 10.23736/s0392-9590.19.04194-4
- 12 Akbulut S., Otan E. Management of giant splenic artery aneurysm: comprehensive literature review. Medicine (Baltimore). 2015;94(27):e1016. DOI: 10.1097/MD.0000000000001016
- 13 Shinde S. A rare quadruple association: fibromuscular dysplasia, giant splenic artery aneurysm, extrahepatic portal hypertension, and hyper-splenism. Indian J Crit Care Med. 2021;25(1):100–3. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23710
- 14 Rocha M.A., Marques E.S.S., Leão L.R.S., Magdalena T.R.F., Dórea A.A., Yamauchi F.I., et al. Prevalence, growth rate and complications of splenic artery aneurysms in chronic liver disease patients. Vasa. 2021;50(2):139–44. DOI: 10.1024/0301-1526/a000915
- 15 Lin B.C., Wu C.H., Wong Y.C., Chen H.W., Fu C.J., Huang C.C., et al. Comparison of outcomes of proximal versus distal and combined splenic artery embolization in the management of blunt splenic injury: a report of 202 cases from a single trauma center. Surg Endosc. 2023;37(6):4689–97. DOI: 10.1007/s00464-023-09960-5
- 16 Connors K., Allen R., Snyder M., Gibson G., Jeyabalan G. Hybrid approach for treatment of a symptomatic giant splenic artery aneurysm. Vasc Endovascular Surg. 2023;57(8):932–6. DOI: 10.1177/15385744231183792

REFERENCES

- 1 Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Tsurkan V.A., Alieva F.F., et al. Selecting the most appropriate surgical treatment of true splenic artery aneurysm. Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya = Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2022;10:21–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202210121
- 2 Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Abugov S.A., Polyakov R.S., Ivanova A.G., Gens A.P. Surgical and endovascular treatment of splenic artery aneurysm. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2021;14(3):185–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202114031185
- 3 Durlshter V.M., Makarenko A.V., Bukhtoyarov A.Yu., Kirakosyan D.S. Splenic artery pseudoaneurysm complicated by haemorrhage into pancreatic pseudocyst: a clinical case. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2021;28(3):144–54 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-144-154
- 4 Furukawa K., Shiba H., Shirai Y., Nagata Y., Saruta M., Yanaga K. Splenic artery pseudoaneurysm following chemotherapy in a patient with pancreatic cancer: a case report. Clin J Gastroenterol. 2020;13(5):969–72. DOI: 10.1007/s12328-020-01137-0
- 5 Nartailakov M.A., Mukhamedyanov I.F., Kurbangulov I.R., Mingazov R.S., Zagitov A.R., Nartailakova A.F., et al. Results and prospects treatment of portal hypertension. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2009;4(6):29–31 (In Russ.).
- 6 Jovanovic M.M., Saponjski D., Stefanovic A.D., Jankovic A., Milosevic S., Stosic K., et al. Giant pseudoaneurysm of the splenic artery within walled of pancreatic necrosis on the grounds of chronic pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2021;20(1):87–9. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.02.012
- 7 Patel R., Girgis M. Splenic artery pseudoaneurysm with hemosuccus pancreaticus requiring multimodal treatment. J. Vasc. Surg. 2019;69(2):592–5. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.06.198
- 8 Ivanov Y.V., Lebedev D.P., Astakhov D.A., Liskevich R.V., Porkhunov D.V., Panchenkov D.N. Endovascular treatment of splenic artery aneurysm rupture. Annaly khirurgicheskoy gepatologii=Annals of HPB surgery. 2020;25(2):152–7. DOI: 10.16931/1995-5464.20202152-157
- 9 Mesbani M., Zouaghi A., Zaafour H., Hadded D., Benzarti Y., Riahi W., et al. Surgical management of splenic artery aneurysm. Ann Med Surg (Lond). 2021;69:102712. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102712
- 10 Ossola P., Mascioli F., Coletta D. Laparoscopic and robotic surgery for splenic artery aneurysm: a systematic review. Ann Vasc Surg. 2020;68:527–35. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.05.037
- 11 Sousa J., Costa D., Mansilha A. Visceral artery aneurysms: review on indications and current treatment strategies. Int Angiol. 2019;38(5):381–94. DOI: 10.23736/s0392-9590.19.04194-4
- 12 Akbulut S., Otan E. Management of giant splenic artery aneurysm: comprehensive literature review. Medicine (Baltimore). 2015;94(27):e1016. DOI: 10.1097/MD.0000000000001016
- 13 Shinde S. A rare quadruple association: fibromuscular dysplasia, giant splenic artery aneurysm, extrahepatic portal hypertension, and hyper-splenism. Indian J Crit Care Med. 2021;25(1):100–3. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23710
- 14 Rocha M.A., Marques E.S.S., Leão L.R.S., Magdalena T.R.F., Dórea A.A., Yamauchi F.I., et al. Prevalence, growth rate and complications of splenic artery aneurysms in chronic liver disease patients. Vasa. 2021;50(2):139–44. DOI: 10.1024/0301-1526/a000915
- 15 Lin B.C., Wu C.H., Wong Y.C., Chen H.W., Fu C.J., Huang C.C., et al. Comparison of outcomes of proximal versus distal and combined splenic artery embolization in the management of blunt splenic injury: a report of 202 cases from a single trauma center. Surg Endosc. 2023;37(6):4689–97. DOI: 10.1007/s00464-023-09960-5
- 16 Connors K., Allen R., Snyder M., Gibson G., Jeyabalan G. Hybrid approach for treatment of a symptomatic giant splenic artery aneurysm. Vasc Endovascular Surg. 2023;57(8):932–6. DOI: 10.1177/15385744231183792

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-281-286>



Роль опухолевого микроокружения в реализации рисков тромбоэмболических осложнений при раке яичников

А.С. Сафонов^{1*}, М.В. Забелин¹, А.Р. Юлдашбаева², Л.И. Баширова², Р.О. Венидиктов¹

¹ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Россия, Москва

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

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

Аннотация

Введение. Заболеваемость раком яичника остается высокой в общей структуре распространенности онкологической патологии. Одним из вариантов лечения является адъювантная химиотерапия. У пациентов с онкологической патологией высокий риск развития тромбоза и тромбоэмболии, при этом до 30 % умирают в течение месяца после ее развития. Известно, что некоторые раковые клетки вызывают агрегацию тромбоцитов, и это взаимодействие, как считается, способствует тромбозу и метастазированию. В этой связи основной целью представления данного клинического случая является демонстрация роли экспрессии Р-селектина в реализации осложнений у пациентки с раком яичников. **Материалы и методы.** Приводится клинический случай оценки динамики маркера активации тромбоцитов у пациентки после циторедуктивной операции, проходящей курсы химиотерапии. Согласно клиническим рекомендациям АОР и RUSSCO после проведенного онкологического консилиума выполнена циторедуктивная (CC-0), расширенная экстирпация матки с придатками, резекция поперечно-ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия с резекцией прямой кишки. Произведены формирование асцендостоми, тазовая, латеральная правосторонняя и левосторонняя перитонэктомия, тазовая лимфаденэктомия, тотальная оментэктомия, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) по схеме Rепаре-French, дренирование брюшной полости и малого таза. В качестве маркера активации тромбоцитов измеряли экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов. **Результаты и обсуждение.** У пациентки отмечалась на момент поступления высокая активность экспрессии CD62 по сравнению со здоровыми добровольцами (CD62АДФ⁻ — 11,2 %, CD62АДФ⁺ — 24,7 % vs CD62АДФ⁻ — 1,3 %, CD62АДФ⁺ — 17,2 %). На фоне комбинированного лечения рака яичника отмечался рост значений активации тромбоцитов (CD62АДФ⁻ — 21,8 %, CD62АДФ⁺ — 30,1 %), и даже при выписке значения экспрессии CD62 достигли значений условной нормы, что, вероятно, является фактором развития тромбоза. **Заключение.** Следует отметить роль опухолевого микроокружения на систему гемостаза. Детальное изучение данного вопроса является перспективным для профилактики первичных и вторичных тромбоэмболических осложнений у пациентов онкологического профиля.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоэмболия, адъювантная химиотерапия, цистаденокарцинома яичников, тромбоцитов активация, агрегация тромбоцитов, Р-селектин

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: Сафонов А.С., Забелин М.В., Юлдашбаева А.Р., Баширова Л.И., Венидиктов Р.О. Роль опухолевого микроокружения в реализации рисков тромбоэмболических осложнений при раке яичников. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):281–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-281-286>

Поступила в редакцию: 08.07.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 29.08.2024

Принята к публикации: 30.08.2024

Сафонов Антон Сергеевич — к.м.н., доцент, отделение онкологии, кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Забелин Максим Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики, orcid.org/0000-0001-9816-3614.

Юлдашбаева Альбина Рифовна — кафедра фармакологии, orcid.org/0009-0004-4735-5316

Баширова Линара Ирековна — к.м.н., кафедра фармакологии, orcid.org/0000-0001-5370-7796

Венидиктов Руслан Олегович — кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, orcid.org/0000-0001-8778-9742

Role of Tumor Microenvironment in the Risk of Thromboembolic Complications in Ovarian Cancer

Anton S. Safonov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Oncology Unit, Department of Surgery with courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Maxim V. Zabelin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Radiation Medicine with a course of Medical Physics, orcid.org/0000-0001-9816-3614

Albina R. Uldashbaeva — Department of Pharmacology, orcid.org/0009-0004-4735-5316

Linara I. Bashirova — Cand. Sci. (Med.), Department of Pharmacology, orcid.org/0000-0001-5370-7796

Ruslan O. Venidictov — Department of Surgery with courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, orcid.org/0000-0001-8778-9742

Anton S. Safonov^{1,*}, Maxim V. Zabelin¹, Albina R. Uldashbaeva², Linara I. Bashirova², Ruslan O. Venidictov¹

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

Introduction. Incidence of ovarian cancer remains high in the overall prevalence of oncological pathology. Adjuvant chemotherapy refers to its treatment options. Patients with oncological pathology are faced with a high risk of thrombosis and thromboembolism, with up to 30% lethal outcome within a month of its development. A number of cancer cells are known to induce platelet aggregation, contributing to thrombosis and metastasis as a result of this interaction. Accordingly, the paper is aimed at presenting a clinical case for demonstrating the role of P-selectin expression in the complications in a patient with ovarian cancer. **Materials and methods.** The present paper evaluates platelet activation marker in a patient undergoing chemotherapy courses after cytoreductive surgery. Following the case conference and in accordance with the clinical recommendations of the Russian Oncology Association (AOR) and Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), cytoreduction (CC-0), radical hysterectomy, transverse colectomy, left hemicolectomy with rectum resection were performed. The interventions included ascendostomy, pelvic, lateral right-sided and left-sided peritonectomy, pelvic lymphadenectomy, total omentectomy, Renape-French HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy), abdominal and pelvic drainage. Expression of P-selectin on the platelet surface was measured as a marker of platelet activation. **Results and discussion.** At the time of admission, the patient had high CD62 expression activity compared to healthy volunteers (CD62 ADP — 11.2%, CD62 ADP — 24.7% vs CD62 ADP — 1.3%, CD62 ADP — 17.2%). During the complex treatment of ovarian cancer, the platelet activation increased (CD62 ADP — 21.8 %, CD62 ADP⁺ — 30.1 %). At discharge, CD62 expression values reached the conditional norm, presumably indicating thrombosis development. **Conclusion.** Tumor microenvironment influences the hemostasis system. Detailed study into this issue obtains a high potential for the prevention of primary and secondary thromboembolic complications in oncologic patients.

Keywords: thrombosis, thromboembolism, adjuvant chemotherapy, ovarian cystadenocarcinoma, platelet activation, platelet aggregation, P-selectin

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: Safonov A.S., Zabelin M.V., Uldashbaeva A.R., Bashirova L.I., Venidictov R.O. Role of tumor microenvironment in the risk of thromboembolic complications in ovarian cancer. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):281–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-281-286>

Received: 08.07.2024

Revised: 29.08.2024

Accepted: 30.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость злокачественными образованиями женской репродуктивной системы неумолимо растет. Несмотря на потенциал современных методов диагностики, основную массу составляют пациенты с III–IV стадиями заболевания [1, 2]. Пятилетняя выживаемость пациентов с III стадией составляет менее 20 %, а IV — менее 11 % [3, 4]. Ведущими причинами поздней диагностики и низкой выживаемости являются малосимптомное или бессимптомное течение на ранних стадиях. В случаях распространенных опухолевых процессов проявляется рецидивирующее течение и осложнения у вовлеченных органов и систем [5]. Основным методом лечения — комбинированный, а именно пери-, интра- или постоперационная химиотерапия (с включением таргетной терапии), обширные циторедуктивные оперативные вмешательства, нередко этапного характера [6–11]. Одними из неблагоприятных осложнений являются нарушения внутрисосудистого свертывания, ведущие к изолированному или полиорганному поражению. Тромбозы и эмболии тесно связаны с хирургической агрессией, при условии выполнении циторедуктивных операций уровня CC-0кратно возрастает риск появления данных осложнений [12]. В данный момент разработаны различные шкалы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) с применением лекарственных препаратов, механических факторов у пациентов, подвергающихся хирургическому лечению. Однако множество литературных данных свидетельствуют о самостоятельной связи онкологического процесса и системы гемостаза [13]. Экспериментально доказано, что злокачественные клетки и их окружение обладают прокоагулянтными свойствами: экспрессией тканевого фактора, фактора некроза опухоли, фактора роста эндотелия, секрецией ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8) и другими [14]. Благодаря каскаду биохимических реакций в опухолевом микроокружении происходит снижение активности антикоагулянтных препаратов [15]. В этой связи основной целью представления данного клинического случая является демонстрация роли экспрессии Р-селектина в реализации осложнений у пациентки с раком яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка 3., 72 года, госпитализирована в отделение абдоминальной онкологии РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы с жалобами на увеличение живота, нарастающую слабость с появлением одышки и снижением работоспособности, снижение аппетита, периодические задержки стула до 3 дней.

Из анамнеза известно, что режим и привычки не меняла, прием лекарственных средств отрицала, за границу не выезжала. Не работает. Вредные привычки — отрицает. Эпидемиологический анамнез: контакт с больными туберкулезом и наличие туберкулеза, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, венерические заболевания — отрицает. Ранее перенесенные заболевания — ОРВИ, травмы: отрицает. Гемотрансфузии нет. Аллергологический анамнез спокоен. Наследствен-

ность: сестра — рак яичников с выявленной мутацией BRAF V600E. Состоит на диспансерном учете с диагнозами: Чистая гиперхолестеринемия. МКБ. ЖКБ.

На каждом этапе лабораторного мониторинга проводилась оценка активации тромбоцитов. В качестве маркера активации тромбоцитов измеряли экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов. Цитофлуориметрический анализ проводили на приборе BD FACSCanto II (США), используя оригинальное программное обеспечение. Измеряли связывание с тромбоцитами крови здорового донора и пациентки флуоресцентно-меченых антител против CD62, меченных APC (алофикоцианином) (Becton Dickinson, США) согласно рекомендациям производителя. Оценивали количество позитивных клеток (%) по CD62 [16, 17].

В амбулаторном порядке был проведен ряд исследований:

1) Компьютерная томография: большой сальник инфильтрирован. По брюшине определяются мягкотканые образования сливного характера, накапливающие контраст. Матка обычного расположения *anteversio* с четкими ровными контурами. Размеры ее соответствуют возрасту пациентки. Миометрий обычной плотности, гомогенной структуры. Влагалищный свод без особенностей. Полость матки не изменена. В проекции правого яичника определяется образование жидкостной плотности 32 мм. В левом яичнике образование 42×31 мм.

2) УЗИ ОМТ: в проекции правого яичника жидкостное образование с неровными контурами с единичными включениями размером 45,0×32,0 мм. В проекции левого яичника жидкостное образование с неровными контурами размером 66,0×42,0 мм.

3) Онкомаркеры: СА125–600 U/ml. HE4–324 пкмоль/л. РЭА, СА19–9, АФП — в пределах референсных значений.

4) ФЭГДС: поверхностный гастрит.

5) ФКС: единичные дивертикулы сигмовидной кишки.

6) ММГ — справа BIRADS1, слева BIRADS2.

7) Анализы крови при поступлении. ОАК: лейкоциты $6,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,48 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 131 г/л, тромбоциты $284 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: общий белок 62,3 г/л, альбумин 35,7 г/л, креатинин 76 мкмоль/л, мочевины 5,9 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 143 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 23,4 сек, ПТИ 90,3 %, фибриноген 3,9 г/л, МНО 1,05, CD62 АДФ — 11,2 %, CD62 АДФ⁺ — 24,7 % (при условной норме: CD62 АДФ — 1,3 %, CD62 АДФ⁺ — 17,2 %).

С учетом проведенных исследований выставлен диагноз: Рак яичников FIGO IIIС, клин. гр. 2.

Интраоперационная картина: в брюшной полости большое количество серозного выпота, до 4000 мл — эвакуировано и направлено на цитологическое исследование. При ревизии во всех отделах брюшной полости имеются:

- узловых образований от милиарных до сливных,
- поражены париетальная и висцеральная брюшина, петли тонкой кишки, включая брюшину правого купола диафрагмы, круглая связка печени,
- видоизмененный большой сальник с множеством узловых образований, с вовлечением поперечно-обо-

дочной кишки, нисходящей ободочной кишки, с переходом на малый таз, с вовлечением прямой кишки и матки с придатками. Матка и придатки не дифференцируются.

Таким образом, в малом тазу имеется единый опухолевый конгломерат с вовлечением толстой кишки, матки с придатками, вовлекающий мочево́й пузырь. В данный конгломерат вовлекается также купол слепой кишки с червеобразным отростком. PCI 18 баллов.

Послеоперационная гистология: серозная папиллярная цистаденокарцинома яичников с прорастанием в маточные трубы, серозную оболочку матки периметрий, серозную оболочку толстой, тонкой кишки, большого сальника. В присланных материалах брюшины явления канцероматоза. В лимфатических узлах подвздошно-тазовой группы выявлены метастазы серозной цистаденокарциномы. В краях резекции злокачественного роста нет. Цитологическое исследование: Метастатический выпот с наличием клеток аденокарциномы (TIS5). По результатам молекулярно-генетического исследования, с учетом наличия мутации у родной сестры (BRAF V600E), — мутация не выявлена.

После оперативного вмешательства пациентка в течение суток находилась в отделении анестезиологии и реанимации. Состояние пациентки отмечалось как стабильно тяжелое, гемодинамика стабильная. По шкале SOFA — 1 балл, по APACHE — 6 баллов.

Анализ крови на 1-е сутки после операции. ОАК: лейкоциты $16,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,25 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 93 г/л, тромбоциты $173 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: общий белок 49,5 г/л, альбумин 27 г/л, креатинин 117 мкмоль/л, мочеви́на 8,1 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 27,5 сек, ПТИ 77%, фибриноген 3,7 г/л, МНО 1,3. Исследование уровня прокальцитонина в крови > 2 мкг/л. CD62 АДФ⁻ — 21,8%, CD62 АДФ⁺ — 30,1% (при условной норме: CD62 АДФ⁻ — 1,3%, CD62 АДФ⁺ — 17,2%). Течение послеоперационного периода протекало гладко, без особенностей. Проводилась инфузионная, антибактериальная, сопроводительная терапия, профилактика ВТЭО, ранняя активизация. Пациентка выписана из стационара на 20-е сутки в плановом порядке.

Анализ крови при выписке. ОАК: лейкоциты $6,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,33 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 123 г/л, тромбоциты $334 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: общий белок 63,4 г/л, альбумин 33,6 г/л, креатинин 81 мкмоль/л, мочеви́на 4,8 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, натрий 138,5 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 21,6 сек, ПТИ 114%, фибриноген 5,96 г/л, МНО 0,96. CD62 АДФ⁻ — 10,4%, CD62 АДФ⁺ — 22,9% (при условной норме: CD62 АДФ⁻ — 1,3%, CD62 АДФ⁺ — 17,2%).

В послеоперационном периоде через 14 дней начаты курсы АПХТ в режиме sh0675. Паклитаксел $175\text{--}200$ мг/м² в 1-й день + цисплатин $60\text{--}80$ мг/м² в 1-й день; цикл 21 день.

По завершении курсов АПХТ проведен КТ контроль: Правосторонний гидроторакс.

Пристеночный тромб в просвете ВПВ. Состояние после оперативного лечения. Спаечный процесс. Асцит. Данных за рецидив

не выявлено. Онкомаркеры: СА125 — 45 U/ml. HE4 — 13 пкмоль/л. Данные цитологического исследования плевральной жидкости: элементы воспаления, единичные эритроциты. Пациентка направлена на диспансерное наблюдение.

При диспансерном наблюдении выявлен биохимический рецидив — рост СА125 до 207,96 U/мл. По результатам проведенной ПЭТ/КТ с ФДГ: кистозное образование культи влагалища без фиксации РФП, неактивные очаги по брюшине, малый выпот в брюшной полости, малый выпот в правой плевральной полости. ФДГ-активных очагов злокачественного генеза не выявлено. С учетом данных инструментальных и лабораторных исследований проведено 4 курса I линии ПХТ в режиме: Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + бевацизумаб $7,5\text{--}15$ мг/кг в 1-й день; цикл 21 день. Результат проведенного химиотерапевтического лечения: положительная динамика — СА125 65 U/мл. По решению проведенного онкологического консилиума показана химиотерапия поддерживающими курсами по схеме sh0011. Бевацизумаб $7,5\text{--}15$ мг/кг в 1-й день; цикл 21 день в количестве 6 с последующей оценкой динамики (ПЭТ/КТ, онкомаркеры).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опухолевые клетки обладают способностью вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов при раке легких, толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы и яичников [18]. Это связано с условной протективной функцией тромбоцитов циркулирующих опухолевых клеток от иммунной системы, что обеспечивает факторы роста опухоли, способствует распространению метастазов и прогрессированию опухолевого процесса. Факторы, реализующие данную «протекцию», могут быть представлены на поверхности опухолевых клеток, а также в их микроокружении, и некоторые из них могут запускать более одного простого механизма «рецептор-лиганд» [19, 20]. К таким факторам относятся факторы коагуляции, рецепторы адгезии, факторы роста, цистеиновые протеазы, матриксные металлопротеиназы, гликопротеины, растворимые медиаторы и селектины [21]. Применение антиагрегационных препаратов может повлиять на прогноз пациентов за счет повышения эффективности общепризнанных методов лечения опухолей на поздних стадиях [22, 23]. Возвращаясь к нашему клиническому случаю, можно отметить, что у пациентки отмечается высокая активность экспрессии CD62 по сравнению со здоровыми добровольцами (практически в 10 раз). В процессе комбинированного лечения рака яичника отмечался рост значений Р-селектина, что является следствием инвазивности проводимой терапии. Однако при выписке значения экспрессии CD62 достигли не нормальных, а исходных значений, что впоследствии сопровождается развитием тромботического осложнения. Таким образом, мы можем предположить прогностическую роль определения активации тромбоцитов у пациентов с раком яичника, однако данная гипотеза требует подтверждения в условиях оценки прогностической значимости теста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоз, связанный с раком, и развитие отдаленных метастазов являются основными факторами смертности при онкологии. Опухолевые клетки, которые мигрируют из первичной опухоли в кровотоки, могут взаимодействовать с клетками периферической крови, включая тромбоциты. Установлено, что активация тромбоцитов, вызванная опухолевыми клетками, не только облегчает процесс метастазирования, но и увеличивает активность циркулирующих тромбоцитов. Таким образом, следует отметить определяющую роль опухолевого микроокружения на систему гемостаза, и детальное изучение данного вопроса является перспективным для профилактики первичных и вторичных тромбоэмболических осложнений у пациентов онкологического профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 222 с.
- Савинова А.Р., Гатаулин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников. Казанский медицинский журнал. 2016;97(3):388–93. DOI: 10.17750/KMJ2016-388
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):158–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
- Chua T.C., Yan T.D., Saxena A., Morris D.L. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2019;249(6):900–7. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181a45d86
- Reuss A., du Bois A., Harter P. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1327–31. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000682
- van Driel W.J., Koole S. N., Sikorska K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618
- Ji Z.H., Yu Y., Liu G., Zhang Y.B., An S.L., Li B., et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(6):1411–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.139
- Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):888–92. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001231
- Ntatsis K., Papantoni E., Kyziridis D., Kalakonas A., Hristakis C., Tzavara C., et al. Ovarian cancer: 20-year experience with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J BUON*. 2021;26(5):1754–61. PMID: 34761579
- Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research*. 2017;150:8–18. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.002
- Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
- Sugarbaker P.H., Stuart O.A. Unusually favorable outcome of 6 consecutive patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with repeated doses of intraperitoneal paclitaxel. A case series. *Surg Oncol*. 2020;33:96–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.01.009
- European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPSO) [cited 2020 Dec 20]. Available from: www.essoweb.org/school-of-peritonealsurface-oncology-es
- Ураков А.Л., Самородов А.В., Камилов Ф.Х., Мустафин И.Г., Халиуллин Ф.А. Особенности экспрессии Р-селектина и агрегации тромбоцитов под действием лекарственных препаратов. *Фармация*. 2017;66(3):43–6.
- Kamilov F.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. Choosing potential dissolution medium to study the influence of water-insoluble substances on aggregation of platelets within preclinical studies under conditions in vitro. *Biology and Medicine*. 2013;5(1):15–9.
- McNamee N., de la Fuente L.R., Santos-Martinez M.J., O'Driscoll L. Proteomics profiling identifies extracellular vesicles' cargo associated with tumour cell induced platelet aggregation. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1023. DOI: 10.1186/s12885-022-10068-7
- Schwarz S., Gockel L.M., Naggi A., Barash U., Gobec M., Bendas G., et al. Glycosaminoglycans as tools to decipher the platelet tumor cell interaction: a focus on P-selectin. *Molecules*. 2020;25(5):1039. DOI: 10.3390/molecules25051039
- Strasenburg W., Jóźwicki J., Dursiewicz J., Kuffel B., Kulczyk M.P., Kowalewski A., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation as an emerging therapeutic target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2022;12:909767. DOI: 10.3389/fonc.2022.909767
- Arterial Thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(Suppl 2):e12589. DOI: 10.1002/rth2.12589
- Chen Y., Zhou J., Liu Z., Wu T., Li S., Zhang Y., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation accelerates hematogenous metastasis of malignant melanoma by triggering macrophage recruitment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023;42(1):277. DOI: 10.1186/s13046-023-02856-1
- Wright J.R., Chauhan M., Shah C., Ring A., Thomas A.L., Goodall A.H., et al. The TICONC (Ticagrelor-Oncology) Study: implications of P2Y₁₂ inhibition for metastasis and cancer-associated thrombosis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):236–50. DOI: 10.1016/j.jacc-cao.2020.04.009

REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). The status of cancer care for the population of Russia in 2022. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. 242 p. (In Russ.)
- Savinova A.R., Gataulin I.G. Personalized approach to the ovarian cancer treatment // *Kazan medical journal*. 2016;97(3):388–93 (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2016-388
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumiyansev I.A. Practical recommendations for the drug treatment for ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Malignant tumors*. 2021;11(3s2-1):158–71 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
- Chua T.C., Yan T.D., Saxena A., Morris D.L. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2019;249(6):900–7. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181a45d86
- Reuss A., du Bois A., Harter P. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1327–31. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000682
- van Driel W.J., Koole S. N., Sikorska K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618

- 9 Ji Z.H., Yu Y., Liu G., Zhang Y.B., An S.L., Li B., et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(6):1411–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.139
- 10 Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(6):888–92. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001231
- 11 Ntatsis K., Papantoni E., Kyziridis D., Kalakonas A., Hristakis C., Tzavara C., et al. Ovarian cancer: 20-year experience with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J BUON.* 2021;26(5):1754–61. PMID: 34761579
- 12 Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research.* 2017;150:8–18. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.002
- 13 Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
- 14 Sugarbaker P.H., Stuart O.A. Unusually favorable outcome of 6 consecutive patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with repeated doses of intraperitoneal paclitaxel. A case series. *Surg Oncol.* 2020;33:96–9. DOI: 10.1016/j.sur-onc.2020.01.009
- 15 European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPPO) [cited 2020 Dec 20]. Available from: www.essoweb.org/school-of-peritonealsurface-oncology-es
- 16 Urakov A.L., Samorodov A.V., Kamilov F.Kh., Mustafin I.G., Khaliullin F.A. P-selectin expression of and platelet aggregation under the action of drugs. *Pharmacy.* 2017;66(3):43–6 (In Russ.).
- 17 Kamilov F.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. Choosing potential dissolution medium to study the influence of water-insoluble substances on aggregation of platelets within preclinical studies under conditions in vitro. *Biology and Medicine.* 2013;5(1):15–9.
- 18 McNamee N., de la Fuente L.R., Santos-Martinez M.J., O'Driscoll L. Proteomics profiling identifies extracellular vesicles' cargo associated with tumour cell induced platelet aggregation. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1023. DOI: 10.1186/s12885-022-10068-7
- 19 Schwarz S., Gockel L.M., Naggi A., Barash U., Gobec M., Bendas G., et al. Glycosaminoglycans as tools to decipher the platelet tumor cell interaction: a focus on P-selectin. *Molecules.* 2020;25(5):1039. DOI: 10.3390/molecules25051039
- 20 Strassenburg W., Jóźwicki J., Durślewicz J., Kuffel B., Kulczyk M.P., Kowalewski A., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation as an emerging therapeutic target for cancer therapy. *Front Oncol.* 2022;12:909767. DOI: 10.3389/fonc.2022.909767
- 21 Arterial Thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(Suppl 2):e12589. DOI: 10.1002/rth2.12589
- 22 Chen Y., Zhou J., Liu Z., Wu T., Li S., Zhang Y., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation accelerates hematogenous metastasis of malignant melanoma by triggering macrophage recruitment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42(1):277. DOI: 10.1186/s13046-023-02856-1
- 23 Wright J.R., Chauhan M., Shah C., Ring A., Thomas A.L., Goodall A.H., et al. The TICONC (Ticagrelor-Oncology) Study: implications of P2Y₁₂ inhibition for metastasis and cancer-associated thrombosis. *JACC CardioOncol.* 2020;2(2):236–50. DOI: 10.1016/j.jacc-cao.2020.04.009

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-287-292>



Отрыв кончика проводника, как вариант интраоперационного осложнения при реваскуляризации хронической окклюзии коронарной артерии. Клинический случай

М.А. Каримов^{1,2*}, Т.Р. Ибрагимов^{1,2}, О.В. Галимов², В.О. Ханов², С.И. Благодаров^{1,2}

¹ Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

* **Контакты:** Каримов Марат Ахмадович, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com

Аннотация

Введение. В структуре смертности в мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение. В частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной летальности в 48 % случаев среди ССЗ. Цель хирургического лечения пациентов с ИБС — устранение стенозирующего или окклюзирующего поражения коронарных артерий путем коронарного шунтирования и/или чрескожного коронарного вмешательства со стентированием. Успех процедуры составляет около 85 %, в оставшихся 15 % цель операции по реваскуляризации не достигается, причиной чего в том числе может быть выраженная кальцинированность окклюзирующего сегмента коронарной артерии. **Цель исследования.** Демонстрация развития одного из вариантов осложнений при реваскуляризации хронической окклюзии коронарной артерии и способа его устранения. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай лечения пациентки 86 лет с ишемической болезнью сердца в плановом порядке. При выполнении коронарографии выявлено многососудистое поражение аорткоронарное шунтирование. На следующие сутки пациентке выполнена коронарография в экстренном порядке с целью реваскуляризации хронической окклюзии. **Результаты и обсуждение.** Пациентке выполнена попытка реваскуляризации хронической кальцинированной окклюзии, в результате которой развилось такое осложнение, как деформации и «отрыв» дистального кончика коронарного проводника. Данное осложнение было разрешено при помощи трехлепестковой ловушки и креативного и хладнокровного мышления оперирующего хирурга. **Заключение.** Клинический случай показывает и доказывает, что, насколько бы обнадеживающим ни был статистический процент успеха, в голове оперирующего хирурга должна быть мысль о возможности развития интраоперационных осложнений. Ключом к решению возникшей задачи является не только наличие современного медицинского инструментария для коронарных вмешательств, но и соответствующий опыт и креативность в принятии тех или иных решений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая окклюзия, чрескожное коронарное вмешательство, послеоперационные осложнения, кальциноз коронарных артерий

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: Каримов М.А., Ибрагимов Т.Р., Галимов О.В., Ханов В.О., Благодаров С.И. Отрыв кончика проводника, как вариант интраоперационного осложнения при реваскуляризации хронической окклюзии коронарной артерии. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):287–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-287-292>

Поступила в редакцию: 05.06.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 15.07.2024

Принята к публикации: 22.07.2024

Каримов Марат Ахмадович — кафедра хирургических болезней и новых технологий, отделение рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0009-0000-5267-0522

Ибрагимов Теймур Рамиз Оглы — к.м.н., кафедра хирургических болезней и новых технологий, отделение рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0001-7509-4345

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

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

Благодаров Сергей Игоревич — кафедра госпитальной хирургии, отделение рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0009-0002-3683-4464

Detachment of a Guidewire Tip as an Intraoperative Complication during Revascularization of Chronic Coronary Artery Occlusion: A Clinical Case

Marat A. Karimov — Department of Surgical Methods of Diseases and New Technologies, Unit of X-Ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, orcid.org/0009-0000-5267-0522

Teymur R. Ibragimov — Cand. Sci. (Med.), Department of Surgical Diseases and New Technologies, Unit of X-Ray Endovascular Diagnostics and Treatment, orcid.org/0000-0001-7509-4345

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

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

Sergey I. Blagodarov — Department of Hospital Surgery, Unit of X-Ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, orcid.org/0009-0002-3683-4464

Marat A. Karimov^{1,2*}, Teymur R. Ibragimov^{1,2}, Oleg V. Galimov², Vladislav O. Khanov², Sergey I. Blagodarov^{1,2}

¹ Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Marat A. Karimov, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases occupy a leading position in the structure of mortality in the world. In particular, coronary heart disease causes mortality in 48% of cases among cardiovascular diseases. Surgical treatment of patients with coronary heart disease is aimed at eliminating stenotic or occlusive lesions in the coronary arteries by heart bypass and/or percutaneous coronary intervention with stenting. The success rate of the procedure accounts for about 85%. In the remaining 15%, revascularization fails to achieve its goal, which may be caused, among other things, by a pronounced calcification of the occlusive segment of the coronary artery. **Aim:** to demonstrate the development of one of complications after revascularization of chronic coronary artery occlusion and a method for its elimination. **Materials and methods.** The paper demonstrates a clinical case of an 86-year-old patient with coronary heart disease treated in a non-emergency hospital. Coronary angiography revealed a multivessel lesion. Coronary artery bypass grafting was recommended after an intraoperative consultation with a cardiologist and a vascular surgeon. The next day, the patient underwent emergency coronary angiography in order to revascularize chronic occlusion. **Results and discussion.** The patient underwent attempted revascularization of chronic calcified occlusion, which resulted in such a complication as deformities and “detachment” of the distal tip of the guidewire. This complication was resolved with the help of a trifold snare and the creative and cold-blooded thinking of the operating surgeon. **Conclusion.** The clinical case shows that, despite any encouraging statistical success rate, the operating surgeon should be ready for possible intraoperative complications. The key to solving this problem lies in the availability of modern medical tools for coronary interventions, as well as in relevant experience of an operating surgeon and creativity in making certain decisions.

Keywords: coronary heart disease, chronic occlusion, percutaneous coronary intervention, postoperative complications, coronary artery calcification

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: Karimov M.A., Ibragimov T.R., Galimov O.V., Khanov V.O., Blagodarov S.I. Detachment of a guidewire tip as an intraoperative complication during revascularization of chronic coronary artery occlusion: A clinical case. Creative surgery and oncology. 2024;14(3):287–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-287-292>

Received: 05.06.2024

Revised: 15.07.2024

Accepted: 22.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

В структуре смертности в Российской Федерации, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение. В частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной летальности в 48 % случаев среди ССЗ [1–3]. Учитывая эти факторы, в борьбе с ишемической болезнью сердца государством прилагаются большие усилия и выделяются средства, а именно, модернизируется и улучшается первичная диагностика, консервативное ведение пациентов, а также хирургическое лечение. Целью хирургического лечения ИБС является устранение стенозирующего или окклюзирующего поражения коронарных артерий, что может быть достигнуто как за счет коронарного шунтирования, так и с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием. Каждый из методов может быть применим при определенном клиническом случае [4–6].

Развитие и усовершенствование технологий производства и изготовления медицинского инструментария с каждым годом приводят к тому, что хронические тотальные окклюзии коронарных артерий все чаще и чаще реваскуляризируются в условиях рентген-операционных [7–9]. При наличии необходимого инструментария и соответствующего опыта рентген-хирурга успех процедуры составляет около 85 %. Однако в оставшихся 15 % случаев цель операции по реваскуляризации не достигается, причиной чего, в том числе, может быть выраженная кальцинированность окклюзирующего сегмента коронарной артерии [10–12]. Нередко работа с выраженными кальцинозами может привести к развитию таких осложнений, как эмболизация дистального русла, развитие острого тромбоза в зоне вмешательства, развитие фибрилляции желудочков, перфорация стенки коронарной артерии, окклюзирование крупной боковой ветви (≥ 2 мм) при выполнении ЧКВ, развитие no-reflow/slow flow, спазм коронарной артерии, диссекция интимы коронарной артерии. Кроме кардиальных осложнений имеет место деформация и выход из строя медицинского инструментария для коронарных вмешательств [13–15].

В данной статье мы представляем клинический случай попытки реваскуляризации хронической тотальной окклюзии, осложнившейся отрывом проводника в коронарной артерии и вариантом его устранения.

Цель работы: демонстрация попытки реваскуляризации передней межжелудочковой артерии у пациента с ИБС, осложнившейся отрывом проводника в коронарной артерии и варианты его устранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка Ш., 86 лет, поступила в плановом порядке в Клинику БГМУ с жалобами на одышку и давящие боли за грудиной, без иррадиации, возникающие при физической нагрузке (при ходьбе менее 300 метров), купирующиеся приемом валидола через 5 минут, слабость.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 81 уд./мин. Горизонтальная ЭОС. Рубцовые изменения в миокарде передне-перегородочной области нижней стенки левого желудочка. Снижен вольтаж зубцов. AV блокада I степени.

На Эхо-КГ: Стеноз аортального клапана с недостаточностью 1–2 степени (дегенеративные изменения клапана). Увеличение левого предсердия. Гипертрофия межжелудочковой перегородки.

Через 2-е суток после госпитализации выполнена коронарография с целью определения дальнейшей тактики лечения. На коронарографии: стеноз передней межжелудочковой артерии в устье 40 %, в 6-м сегменте 95 %, в 7-м сегменте хроническая окклюзия (вдоль окклюзированного сегмента визуализируются признаки кальциноза), с ретроградным восстановлением контрастирования дистальных отделов через ветви правой коронарной артерии. Стеноз огибающей артерии в 11 сегменте 30 %. Стеноз ветви тупого края 1-го порядка 80 %. Ранее имплантированный стент правой коронарной артерии в 1 сегменте проходим, без признаков рестеноза, стеноз во 2-м сегменте 65 %, в 3-м сегменте 95 %, стеноз устья ветви тупого края 80 %. Общий SYNTAX SCORE 34.

Случай интраоперационно консультирован с кардиологом, сосудистым хирургом, рекомендовано: аортокоронарное шунтирование в плановом порядке.

На следующие сутки после коронарографии пациентка предъявила жалобы на давящие загрудинные боли, общую слабость, резко возникшую одышку. По ЭКГ: синусовый ритм 45 уд в мин., прерывается частыми парными экстрасистолами. По Эхо-КГ: асинергия межжелудочковой перегородки, выпот в перикарде отсутствует.

В осложнение основного заболевания выставлена слабость синусового узла, преходящая синусовая брадикардия, синоатриальная блокада 2-й степени 2-й тип.

Совместно с кардиологом принято решение об имплантации временного однокамерного электрокардиостимулятора с последующим выполнением повторной коронарографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После имплантации временного однокамерного электрокардиостимулятора с навязыванием ритма 60 уд. в мин., выполнена повторная коронарография: стеноз ствола левой коронарной артерии 30 %. Стеноз передней межжелудочковой артерии в устье 40 %, в 6-м сегменте 95 %, в 7-м сегменте артерии хроническая окклюзия (вдоль окклюзированного сегмента визуализируются признаки кальциноза) с восстановлением контрастирования в дистальных отделах через ветви правой коронарной артерии. Стеноз устья диагональной артерии 1-го порядка 40 %. Стеноз огибающей артерии в 11-м сегменте 40 %, дистальнее артерия контрастируется на всем протяжении, с признаками незначимого атеросклеротического поражения. Стеноз ветви тупого края 1-го порядка 80 %. Ранее имплантированный стент правой коронарной артерии в 1 сегменте проходим, без признаков рестеноза, стеноз во 2-м сегменте 65 %, в 3-м сегменте 95 %, стеноз устья ветви тупого края 80 % (рис. 1, 2).

Случай интраоперационно консультирован с кардиологом, принято совместное решение о выполнении попытки реканализации окклюзии передней межжелудочковой артерии в 7-м сегменте.

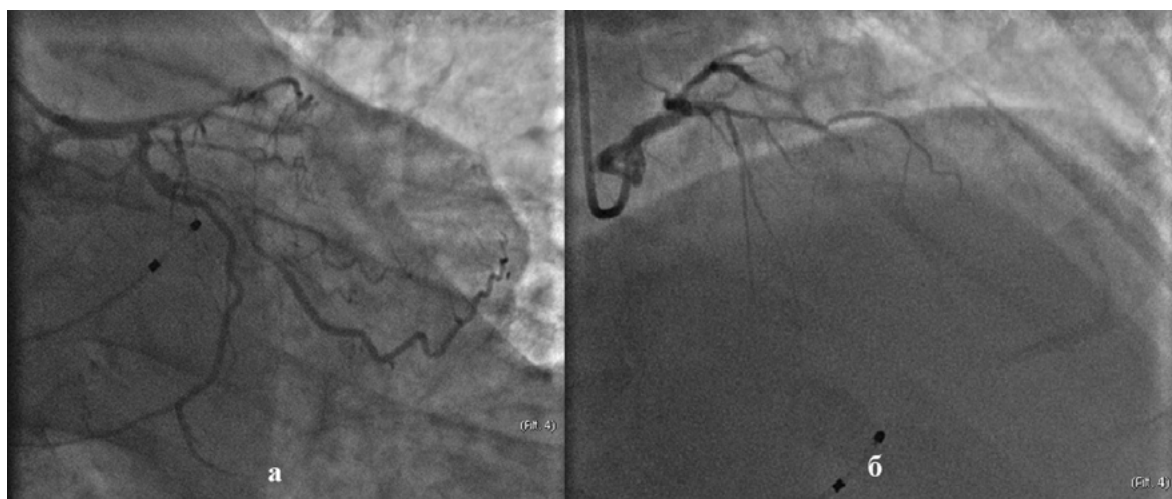


Рисунок 1. Коронарография: а — левая коронарная артерия в каудальной проекции; б — левая коронарная артерия в краниальной боковой проекции
Figure 1. Coronary angiography: a — left coronary artery in caudal projection; b — left coronary artery in cranial lateral projection

По проводниковому катетеру XB 4.0 6Fr проведен коронарный проводник Asahi Fielder 0.014" 180 см в переднюю межжелудочковую артерию с целью реканализации окклюзии. В ходе реканализации хронической окклюзии дистальный отдел коронарного проводника пенетрировал кальцинированную атеросклеротическую бляшку и жестко зафиксировался в ней, произошел «арест» проводника. В результате многократных попыток извлечения проводника из атеросклеротиче-

ской бляшки произошла деструктуризация проводника (расплетение) (рис. 3).

По коронарному проводнику (расплетенному) проведен баллонный катетер 2,0×15,0 мм, подведен к зоне окклюзии с последующим приложением коаксиальной умеренной силы (движением баллонного катетера вперед) для уменьшения силы захвата дистального кончика коронарного проводника. Многократные попытки извлечения проводника были безуспешны, при каждой попытке извлечения проводника происходило дальнейшее расплетение, что усугубляло ситуацию.

Баллонный катетер удален и заведен повторно в проводниковый катетер вдоль проводника наполовину, чтобы середина баллона оказалась на уровне устья катетера. Баллонный катетер раздут до 6 атм., и выполнена попытка тракции на себя всей системы «катетер — баллон — проводник» (рис. 4).

При этом произошел отрыв расплетенного проводника в восходящем отделе аорты с последующим «свободным плаванием» дистального отрезка коронарного проводника в корне аорты с фиксированным кончиком в окклюзии передней межжелудочковой артерии.

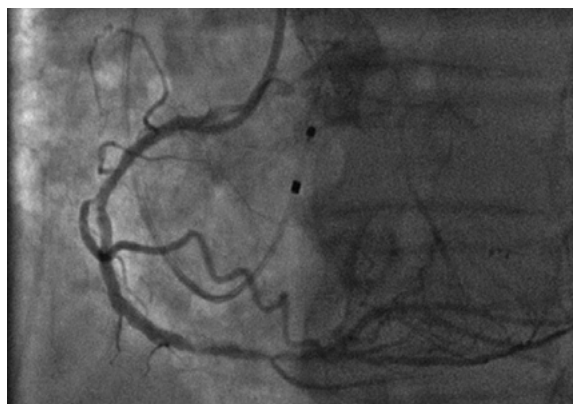


Рисунок 2. Правая коронарная артерия
Figure 2. Right coronary artery

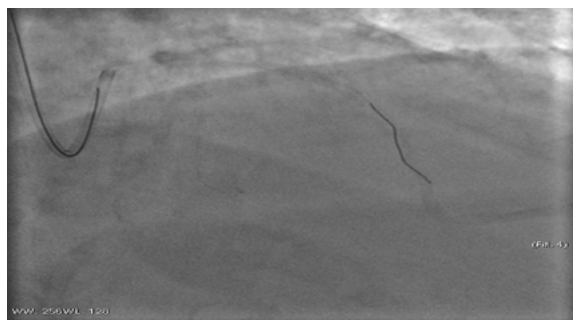


Рисунок 3. ЧКВ ПНА: Момент расплетения дистального участка проводника
Figure 3. Percutaneous coronary intervention, anterior descending artery. Unwinding of the distal part of the guidewire

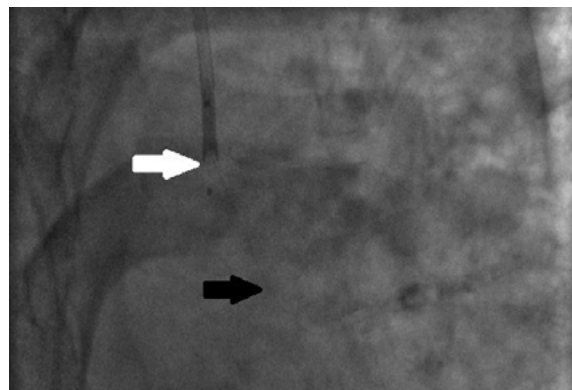


Рисунок 4. Белая стрелка — баллонный катетер, черная стрелка — расплетенный участок проводника
Figure 4. White arrow — balloon catheter, black arrow — unwound part of guidewire

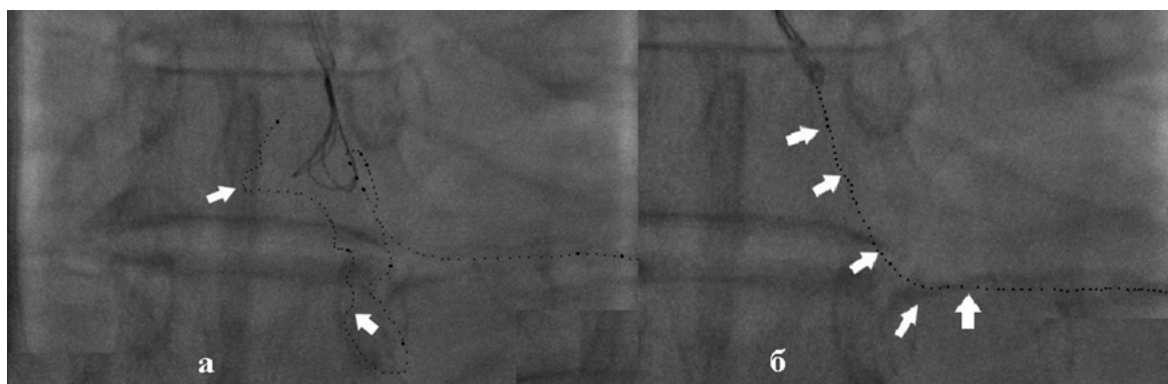


Рисунок 5. Удаление оторвавшегося проводника: а — проведение 3-лепестковой ловушки в восходящий отдел аорты; б — фиксация оторвавшегося отрезка коронарного проводника

Figure 5. Removal of the detached guidewire: а — passage of a trifold snare in the ascending aorta; б — fixation of the detached part of the guidewire

Интраоперационно совместно с кардиологом принято решение о стентировании правой коронарной артерии в 3-м сегменте с целью улучшения кровоснабжения правых отделов сердца и левых отделов через сформированную коллатеральную сеть к передней межжелудочковой артерии.

По проводнику 0.035" 260 см проведен проводниковый катетер JR3,56Fr. Выполнено стентирование правой коронарной артерии в 3-м сегменте. На снимках: улучшилось контрастирование передней межжелудочковой артерии. «Свободный конец» оторванного проводника сместился в сторону аортального клапана. На ЭКГ количество парных экстрасистол увеличилось. Принято решение выполнить повторную попытку удаления проводника.

После выполненного стентирования правой коронарной артерии проводниковым катетером JR3,56Fr удалось подтянуть кончик проводника в восходящий отдел аорты. По катетеру проведена трехлепестковая ловушка в восходящий отдел аорты (рис. 5 а). Множественными попытками удалось зафиксировать «свободно плавающий» сегмент проводника к стенке аорты и заплести проводник на ловушку (рис. 5 б).

Одномоментно система «ловушка — проводник» подтягивалась на себя, а катетер подводился к устью ствола левой коронарной артерии. С приложением умеренной силы произведено извлечение всей системы «катетер — ловушка — проводник» (рис. 6).

Выполнена контрольная коронарография. Пациентка выписана из стационара на 4-е сутки после хирургического вмешательства с референсными значениями лабораторных показателей крови.

Таким образом, плановая реваскуляризация хронической тотальной окклюзии может привести к неожиданным последствиям в виде отрыва коронарного проводника, так как тяжело предугадать, как поведет себя атеросклеротическая бляшка при воздействии на нее проводника или баллонного катетера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реваскуляризация хронических тотальных окклюзий коронарных артерий относится к числу сложных чрескожных коронарных вмешательств. Результат данного



Рисунок 6. Извлеченный фрагмент расплетенного коронарного проводника

Figure 6. Removed part of the unwound guidewire

вмешательства зависит от множества факторов, в том числе от опыта оперирующего хирурга и оснащения рентгеноперационной. Не существует единого, универсального алгоритма или решения при возникновении осложнений в процессе реканализации хронической окклюзии. Успех процедуры зависит от адаптации лечебного алгоритма к конкретному пациенту. Знание структуры и функционала имеющегося инструментария может помочь в нестандартных ситуациях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Babunashvili A.M., Pancholy S.B. Interosseous artery as an access artery in case of late radial artery occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(7):1121–5. DOI: 10.1002/ccd.27106
- 2 Ларионов А.А., Энгинев С.Т., Демина Е.В., Абугов С.А. Результаты реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий с применением гибридного подхода. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2022;10(2(36)):70–80. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-70-80
- 3 Assali M., Buda K.G., Megaly M., Hall A.B., Burke M.N., Brilakis E.S. Update on chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;69:27–34. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.11.004
- 4 Ларионов А.А., Энгинев С.Т., Демина Е.В., Абдиримов Ш.И., Абугов С.А. Сравнение непосредственных и отдаленных результатов реканализации хронических тотальных окклюзий внутри ранее имплантированных стентов и нативных коронарных артерий. *Эндоваскулярная хирургия.* 2021;8(4):355–74. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-355-374

- 5 Крестьянинов О.В., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Ибрагимов Р.У., Найденов Р.А. Современные алгоритмы для выбора методики реканализации хронических окклюзий коронарных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(2):9–15.
- 6 Koelbl C.O., Nedeljkovic Z.S., Jacobs A.K. Coronary chronic total occlusion (CTO): a review. *Rev Cardiovasc Med.* 2018;19(1):33–9. DOI: 10.31083/j.rcm.2018.01.896
- 7 Борисов И.А., Шилин Д.А., Григорян Р.Ф., Зюбин Е.А. Применение эндоваскулярного гемостаза в лечении перфорации коронарной артерии как осложнения при реканализации хронической окклюзии. Военно-медицинский журнал. 2023;344(12):64–6. DOI: 10.52424/00269050_2023_344_12_64
- 8 Хелимский Д.А., Шермук А.А., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А., Караськов А.М. Эндоваскулярные вмешательства при хронической окклюзии коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(1):58–64.
- 9 Choi J.Y., Rha S.W., Choi B.G., Choi S.Y., Byun J.K., Jang W.Y., et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in single coronary arteries. *Tex Heart Inst J.* 2021;48(2):e197023. DOI: 10.14503/THIJ-19-7023
- 10 Стельмашок В.И., Абрамович М.С., Мрочек А.Г., Полонецкий О.Л., Козловский В.В. Прогнозирование успешности выполнения антеградной реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий коронарным проводником. Кардиология в Беларуси. 2020;12(4):495–506. DOI: 10.34883/PI.2020.12.4.005
- 11 Karacsonyi J., Vemmou E., Nikolakopoulos I.D., Ungi I., Rangan B.V., Brilakis E.S. Complications of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Neth Heart J.* 2021;29(1):60–7. DOI: 10.1007/s12471-020-01502-1
- 12 Khatri J., Abdallah M., Ellis S. Management of coronary chronic total occlusion. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 Suppl 3):27–38. DOI: 10.3949/ccjm.84.s3.03
- 13 Стельмашок В.И. Риск развития кардиальных осложнений при реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий антеградным доступом. Кардиология в Беларуси. 2017;9(4):747–58.
- 14 Чевгун С.Д., Абдылдаев И.З., Данияров Б.С., Ааматов Т.А. Эндоваскулярные методы лечения хронических тотальных окклюзий коронарных артерий. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2015;15(7):170–4.
- 15 Karacsonyi J., Vemmou E., Nikolakopoulos I., Ungi I., Abi Rafeh N., ElGuindy A. et al. Current challenges and prevention strategies for chronic total occlusion (CTO) complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(4):337–47. DOI: 10.1080/14779072.2021.1905521
- 16 Babunashvili A.M., Pancholy S.B. Interosseous artery as an access artery in case of late radial artery occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(7):1121–5. DOI: 10.1002/ccd.27106
- 17 Larionov A.A., Enginiev S.T., Demina E.V., Abugov S.A. Results of recanalization of chronic total occlusions based on hybrid approach. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2022;10(2):70–80 (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-70-80
- 18 Assali M., Buda K.G., Megaly M., Hall A.B., Burke M.N., Brilakis E.S. Update on chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;69:27–34. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.11.004
- 19 Larionov A.A., Enginiev S.T., Demina E.V., Abdirimov S.H.I., Abugov S.A. Comparison of immediate and long-term outcomes of in-stent and native coronary arteries chronic total occlusions. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2021;8(4):355–74 (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-355-374
- 20 Krestyaninov O.V., Khelinskii D.A., Badoian A.G., Ibragimov R.U., Naydenov R.A. Current algorithms for the treatment of chronic coronary total occlusions. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(2):9–15 (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-9-15
- 21 Koelbl C.O., Nedeljkovic Z.S., Jacobs A.K. Coronary chronic total occlusion (CTO): a review. *Rev Cardiovasc Med.* 2018;19(1):33–9. DOI: 10.31083/j.rcm.2018.01.896
- 22 Borisov I.A., Shilin D.A., Grigoryan R.F., Zyubin E.A. The use of endovascular hemostasis in the treatment of coronary artery perforation as a complication during recanalization of chronic occlusion. *Military Medical Journal.* 2023;344(12):64–6 (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2023_344_12_64
- 23 Khelinskii D.A., Shermuk A.A., Krestyaninov O.V., Pokushalov E.A., Karaskov A.M. Chronic total coronary occlusion percutaneous intervention. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(1):58–64 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-58-64
- 24 Choi J.Y., Rha S.W., Choi B.G., Choi S.Y., Byun J.K., Jang W.Y., et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in single coronary arteries. *Tex Heart Inst J.* 2021;48(2):e197023. DOI: 10.14503/THIJ-19-7023
- 25 Stelmashok V., Abramovich M., Mrochek A., Polonetsky O., Kozlovsky V. Predicting successful antegrade recanalization of chronic total occlusions of coronary arteries with coronary wire. *Cardiology in Belarus.* 2020;12(4):495–506 (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2020.12.4.005
- 26 Karacsonyi J., Vemmou E., Nikolakopoulos I.D., Ungi I., Rangan B.V., Brilakis E.S. Complications of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Neth Heart J.* 2021;29(1):60–7. DOI: 10.1007/s12471-020-01502-1
- 27 Khatri J., Abdallah M., Ellis S. Management of coronary chronic total occlusion. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 Suppl 3):27–38. DOI: 10.3949/ccjm.84.s3.03
- 28 Stelmashok V. Risk of cardiac complications in recanalization of chronic total occlusions of coronary arteries with antegrade access. *Cardiology in Belarus.* 2017;9(4):747–58 (In Russ.).
- 29 Chevgun S.D., Abdylidaev I.Z., Danyarov B.S., Amatov T.A. Endovascular treatment of chronic total occlusion of coronary arteries. *Vestnik KRSU.* 2015;15(7):170–4 (In Russ.).
- 30 Karacsonyi J., Vemmou E., Nikolakopoulos I., Ungi I., Abi Rafeh N., ElGuindy A. et al. Current challenges and prevention strategies for chronic total occlusion (CTO) complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(4):337–47. DOI: 10.1080/14779072.2021.1905521

REFERENCES

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-293-298>



Фитобезоар как причина повторной обтурационной непроходимости тонкой кишки.

Клинический случай в хирургической практике

А.Г. Хасанов¹, Р.Р. Фаязов^{1,*}, Р.Р. Гараев², Д.Г. Шайбаков¹, Э.Р. Ибатуллин², Р.Р. Шаяхметов¹

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

² Городская клиническая больница № 8, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

Аннотация

Введение. Фитобезоар желудочно-кишечного тракта — это инородное тело, формирующееся в желудке при проглатывании некоторых веществ натурального или синтетического происхождения. Он образуется в желудке и в тонкой кишке, этиопатогенез не изучены. Фитобезоар вызывает обтурационную кишечную непроходимость, которая требует экстренного оперативного вмешательства. В хирургической практике мы наблюдали клинический случай фитобезоара тонкой кишки, осложненного рецидивной формой обтурационной кишечной непроходимости. **Цель исследования.** На примере клинического случая показать, что фитобезоар может встречаться в виде повторной обтурационной кишечной непроходимости. **Материал и методы.** Пациентке Х. 66 лет выполнено оперативное лечение в клинике по поводу обтурационной тонкокишечной непроходимости, обусловленной фитобезоаром, дважды в течение короткого времени. Предпосылкой образования фитобезоара служила резекция желудка и употребление «безоароопасных» продуктов — соблюдение диеты на сухофруктах. Выполнена лапаротомия, энтеротомия и извлечение фитобезоара, что подтверждалось патоморфологическим исследованием. **Результаты и их обсуждение.** При первой операции лапаротомии выполнена полноценная ревизия органов брюшной полости — других фрагментов фитобезоара не выявлено. Перед выпиской после первой операции пациентке выполнены УЗИ, КТ органов брюшной полости, фиброгастроскопия — объемных патологических образований в брюшной полости не выявлено, и это позволило предположить, что фитобезоар сформировался повторно в относительно короткие сроки и привел к развитию рецидива непроходимости. Пациентка выписана с выздоровлением. **Заключение.** Клинический случай показывает, что в хирургической практике фитобезоар может сформироваться повторно за короткий промежуток времени и привести к развитию рецидивной кишечной непроходимости.

Ключевые слова: фитобезоар, инородное тело, обтурационная кишечная непроходимость, рецидив, диагностика, энтеротомия, повторная операция

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: Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р., Гараев Р.Р., Шайбаков Д.Г., Ибатуллин Э.Р., Шаяхметов Р.Р. Фитобезоар как причина повторной обтурационной непроходимости тонкой кишки. Клинический случай в хирургической практике. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):293–298. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-293-298>

Поступила в редакцию: 06.07.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 15.08.2024

Принята к публикации: 19.08.2024

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

Гараев Руслан Ралифович — доцент, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0003-1996-4830

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

Ибатуллин Эльмир Ринатович — отделение абдоминальной хирургии, orcid.org/0009-0000-1324-7561

Шаяхметов Равиль Равитович — ординатор кафедры хирургических болезней, orcid.org/0009-0000-3816-4228

Phytobezoar as a Cause of Recurrent Obturation Intestinal Obstruction. A Clinical Case in Surgical Practice

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

Ruslan R. Garaev — Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0003-1996-4830

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

Elmir R. Ibatullin — Abdominal Surgery Unit, orcid.org/0009-0000-1324-7561

Ravil R. Shayakhmetov — Resident, Department of Surgical Diseases, orcid.org/0009-0000-3816-4228

Anvar G. Hasanov¹, Radik R. Fayazov^{1,*}, Ruslan R. Garaev², Danis G. Shaibakov¹, Elmir R. Ibatullin², Ravil R. Shayakhmetov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 8, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

Introduction. Phytobezoar refers to a foreign body accumulated in the stomach when swallowing substances of natural or synthetic origin. Phytobezoar is formed in the stomach and small intestine, its etiopathogenesis is yet to be investigated. It causes obturation intestinal obstruction, which requires emergency surgical intervention. The paper presents a clinical case in surgical practice of phytobezoar in the small intestine which was complicated by a recurrent obturation intestinal obstruction. **Aim:** to present a clinical case of phytobezoar in the form of recurrent obturation intestinal obstruction. **Materials and methods.** 66-years old female patient Kh. underwent surgical treatment for obturation intestinal obstruction caused by phytobezoar twice within a short period of time. The gastric resection and consumption of *be-zoar-dangerous* products due to a dried-fruit diet were considered to be the prerequisite for the formation of phytobezoar. According to the pathomorphologic examination, the intervention included laparotomy, enterotomy and phytobezoar extraction. **Results and discussion.** A complete revision of the abdominal cavity organs was performed during the first laparotomy with no other fragments of phytobezoar found. Following the first surgery and before discharge, the patient underwent ultrasound, CT scan of abdominal cavity organs, fibrogastroscopy — no volumetric pathologic formations in the abdominal cavity were detected. Therefore, the phytobezoar was assumably formed again in a relatively short period of time and led to the development of reobstruction. The patient was discharged with recovery. **Conclusion.** The clinical case shows that in surgical practice phytobezoar can get formed repeatedly in a short period of time and lead to the development of recurrent intestinal obstruction.

Keywords: phytobezoar, foreign body, obturation intestinal obstruction, recurrence, diagnosis, enterotomy, reoperation

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: Hasanov A.G., Fayazov R.R., Garaev R.R., Shaibakov D.G., Ibatullin E.R., Shayakhmetov R.R. Phytobezoar as a cause of recurrent obturation intestinal obstruction. A clinical case in surgical practice. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):293–298. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-293-298>

Received: 06.07.2024

Revised: 15.08.2024

Accepted: 19.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Фитобезоар желудочно-кишечного тракта — это инородное тело, формирующееся в желудке при проглатывании некоторых веществ натурального или синтетического происхождения [1, 2]. Наиболее часто он образуется в желудке, реже в тонкой кишке [3]. Зарегистрированная заболеваемость среди населения составляет 0,4% [4]. Точный механизм его возникновения и сроки развития до сих пор неизвестны, этиология и патогенез не изучены. Фитобезоар в хирургической практике встречается в виде острых абдоминальных осложнений, таких как обтурационная кишечная непроходимость, пролежни с перфорацией и изъязвлениями слизистой желудка с развитием кровотечения, которые требуют экстренного оперативного вмешательства [5, 6]. Мы наблюдали клинический случай фитобезоара тонкой кишки, осложненного рецидивной формой обтурационной кишечной непроходимости.

Цель исследования: на примере клинического случая показать, что фитобезоар может встречаться в виде повторной обтурационной кишечной непроходимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье описан клинический случай лечения обтурационной кишечной непроходимости, вызванной фитобезоаром.

Клинический случай. Больная Х., 66 лет поступила в приемно-диагностическое отделение ГKB № 824.01.24 с клиникой острой кишечной непроходимости и жалобами на боли в животе, вздутие живота, многократную рвоту, отрыжку, задержку стула и газов. Из анамнеза: в течение 6 месяцев отмечала периодические боли в животе, вздутие. Состояние постепенно ухудшалось, за медицинской помощью не обращалась. На фоне этих жалоб соблюдала диету на сухофруктах. Около недели назад отмечает ухудшение в виде усиления болей, рвоты после приема пищи. В анамнезе резекция желудка по Бильрот II (по поводу прободной язвы антрального отдела желудка) в 2004 году.

Осмотрена хирургом приемного покоя, старшим хирургом, заведующим хирургическим отделением и с диагнозом: «Спаечная болезнь брюшины. Спаечная кишечная непроходимость?» госпитализирована в хирургическое отделение. В отделении проведены клиническое, лабораторное и инструментальное исследования, что подтвердило наличие тонкокишечной непроходимости, вероятнее всего, вызванной спайками брюшины. Также в отделении проводилось инфузионно-спазмолитическое, дезинтоксикационное лечение, стимуляция кишечника, очистительные клизмы. В ходе интенсивной консервативной терапии в течение 4 часов общее состояние оставалось тяжелым, клиника кишечной непроходимости нарастала, появилось вздутие живота, боли усилились, газы не отходили, появились перитонеальные знаки.

Учитывая данное состояние, наличие отрицательной динамики, больной было решено выполнить экстренное оперативное лечение. Под эндотрахеальным наркозом 25.01.24 в 4 ч. 30 мин. выполнена средне-срединная лапаротомия, при которой выявлено наличие в брюш-

ной полости серозного выпота около 300 мл, эвакуировано. В брюшной полости невыраженный спаечный процесс, произведено иссечение спаек тупым и острым путем. Выполнена ревизия органов брюшной полости. Желудок пустой, резецирован по типу Бильрот-2, патологических образований не содержит. Гастроэнтероанастомоз довольно широкий. Также в ходе операции произведена ревизия гепатобилиарной зоны на наличие билиодигестивной фистулы, патологии не выявлено. Печень коричневого цвета, края острые. Желчный пузырь — голубого цвета, размерами 5,0×6,0 см, без особенностей, конкрементов не определяется. Холедох не расширен. Тонкая кишка на всем протяжении расширена до 4,0 см. Стенки кишки утолщены, полнокровны. На расстоянии 70 см от илеоцекального угла в полости подвздошной кишки определяется образование плотнoэластической консистенции, размерами 5,0×5,0 см, обтурирующее просвет кишки (рис. 1). Ниже места обструкции тонкая кишка спавшаяся, диаметром до 2 см. Выполнена энтеротомия в продольном направлении в зоне образования, и из просвета кишки удалено инородное тело плотнoэластической консистенции размерами 6,0×3,0 см, темно-бурой окраски. Случай расценен как фитобезоар, макропрепарат направлен на патоморфологическое исследование. Произведено ушивание тонкой кишки двухрядными узловыми швами викрилом № 3. В брыжейку тонкой кишки введен раствор новокаина 0,5% 60 мл. Проведены санация и дренирование брюшной полости и малого таза трубчато-полиэтиленовыми дренажами. Наложены послойные швы на рану.

Результат гистологического исследования: «Растительная клетчатка с выраженными дистрофическими изменениями». Макроскопическое описание: 2 бурых куса по 3 сантиметра, на разрезе распадающаяся, рыхлая ткань желтого цвета.

Послеоперационный период протекал без осложнений и особенностей. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение 08.02.2024 (стационарное лечение составило 15 койко-дней). В послеоперационном периоде пациентке выполнялись УЗИ брюшной полости в динамике, КТ органов брюшной полости, ФЭГДС. Органической патологии



Рисунок 1. Фитобезоар, извлеченный из тонкой кишки при первичной операции

Figure 1. Phytobezoar extracted from the small intestine during the first surgery



Рисунок 2. Фитобезоар, удаленный при повторной операции
Figure 2. Phytobezoar removed during reoperation

и объемных образований в брюшной полости не выявлено. Пациентке выставлен заключительный клинический диагноз. Основное заболевание: Острая обтурационная тонкокишечная непроходимость инородным телом — фитобезоаром. Осложнение основного заболевания: диффузный серозный перитонит. Сопутствующее заболевание: Болезнь оперированного желудка. Спаечная болезнь брюшины.

Случай интересен тем, что 17.03.2024, спустя 1,5 мес., она повторно обращается в приемно-диагностическое отделение ГКБ № 8 с жалобами на боли в животе, тошноту, двукратную рвоту желудочным содержимым, общую слабость. Анамнез заболевания: со слов пациентки вышеописанные жалобы беспокоят около 5 дней. Связывает с погрешностью в диете (употребляла в пищу рис с тыквой, овощи, фрукты, орехи). Самостоятельно принимала препараты метоклопрамид, дюфалак, кетонал, панкреатин, без эффекта. Больная госпитализирована с диагнозом «Спаечная болезнь брюшины. Острая кишечная непроходимость?». При поступлении на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определяются «чаши Клойбера» и «единичные арки». При ультразвуковом исследовании петли тонкой кишки раздуты, определяются маятникообразные движения содержимого (явления «острой кишечной недостаточности»). В отделении проводилось инфузионно-спазмолитическое, дезинтоксикационное, симптоматическое лечение, стимуляция кишечника в течение 4 часов. В ходе консервативных лечебных мероприятий состояние пациента ухудшалось, клиника острой кишечной непроходимости нарастала, появилось вздутие живота, боли усилились, газы не отходили, появились перитонеальные знаки.

Учитывая отрицательную динамику и неэффективность консервативной терапии, было решено выполнить экстренное оперативное лечение. Выполнена средне-срединная лапаротомия по старому послеоперационному рубцу. В брюшной полости до 300 мл серозного выпота, эвакуировано. К послеоперационному рубцу на всем протяжении интимно припаяны петли тонкого кишечника, также определяются выраженные висцеро-висцеральные спайки в виде множества двухстволок. Произведен частичный висцеролиз для ревизии брюшной полости. Пальпа-

торно определяется инородное тело плотноэластичной консистенции, размерами 5,0×3,0 см в просвете подвздошной кишки на расстоянии 100 см от илеоцекального угла, полностью обтурирующее просвет кишечника. Проксимальные отделы тонкой кишки до инородного тела расширены до 40 мм, дистальные — спавшиеся до 20 мм. Произведена поперечная энтеротомия на 1/3 диаметра кишечника, инородное тело (размером 5,0×3,0 см, плотноэластичное, темно-бурого цвета, бугристое, продолговатой формы, с закругленными концами) удалено (рис. 2). Случай расценен как рецидив фитобезоара. Энтеротомная рана ушита двухрядными узловыми швами, проходимость кишечника восстановлена. Проведена санация брюшной полости. Десерозированные участки перитонизированы. Установлен трубчатый дренаж с полиэтиленовой полоской в малый таз, выведен через отдельный доступ в правой подвздошной области. Наложены послойные швы на рану и асептическая повязка. Послеоперационный период протекал гладко. Заживление раны проходило первичным натяжением. Инородное тело (фитобезоар?) направлено на гистологическое исследование.

Заключение гистологического исследования показало, что в исследуемом материале определяются кристаллы холестерина, желчный пигмент, обрывки эпителиальной выстилки. Макроскопическое описание: кусок бурого-желтого цвета, с зелеными наложениями. Пациентке выставлен заключительный клинический диагноз. Основной: Рецидивный фитобезоар тонкого кишечника. Осложнения основного заболевания: острая обтурационная тонкокишечная непроходимость. Серозный перитонит. Сопутствующий: спаечная болезнь брюшины. Болезнь оперированного желудка.

При ретроспективном сборе анамнеза после первичной операции больная отмечала употребление «безоароопасных» продуктов, продолжила соблюдать диету на сухофруктах. Пациентка выписана с выздоровлением с рекомендациями об исключении из питания «безоароопасных» продуктов, приема жидкостей в большом количестве, содержащих газированные безалкогольные напитки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай интересен тем, что рецидивный фитобезоар явился причиной повторной обтурационной кишечной непроходимости за короткий период. После первичной операции прошло 1,5 месяца. Следует отметить, что безоар, или «камни желудочно-кишечного тракта», встречается крайне редко, поэтому практически врачам недостаточно знакомы клинические проявления и осложнения, а также методы лечения данного заболевания, что объясняет отсутствие у них диагностической настороженности по поводу безоара. При этом крайне трудно установить истинную причину кишечной непроходимости. Клинические проявления кишечной непроходимости носят интермиттирующий характер и нарастают по мере «застревания конкремента» по тонкой кишке. И, как следствие, экстренная операция выполняется поздно.

Причину образования фитобезоаров многие авторы связывают со снижением кислотности желудочного сока, избыточным слизеобразованием в желудке и нарушением моторной функции желудка.

У данной больной в анамнезе была резекция желудка по Бильрот-II по поводу прободной язвы. При ретроспективном сборе анамнеза после первичной операции больная отмечала употребление «безоароопасных» продуктов, какими являются хурма, рис с тыквой, овощи, орехи, на что указывают некоторые исследователи в литературе [7–9]. Снижение секреторной функции желудка после резекции желудка способствовало формированию «непереваренного пищевого комка», состоящего преимущественно из растительной клетчатки.

Многие авторы считают, что фитобезоар формируется длительно от нескольких месяцев и лет [10, 11], но есть публикации ряда авторов, указывающие на формирование фитобезоара за несколько дней и недель [12, 13]. В нашем случае фитобезоар образовался в относительно короткие сроки (1,5 мес.) и довольно больших размеров. В доступной литературе мы не нашли описания рецидивного фитобезоара как причины повторной обтурационной кишечной непроходимости [14, 15]. Учитывая то обстоятельство, что при первой операции лапаротомии выполнена полноценная ревизия органов брюшной полости — других фрагментов фитобезоара не выявлено и перед выпиской после первой операции пациентке выполнены УЗИ, КТ органов брюшной полости, фиброгастроскопия — объемных патологических образований в брюшной полости не выявлено, мы можем утверждать, что в этом случае фитобезоар не рецидивный, а рецидивный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай показывает, что в хирургической практике фитобезоар встречается крайне редко, но может осложниться развитием рецидивной формы обтурационной кишечной непроходимости. В послеоперационном периоде пациенты должны соблюдать диету, исключить «безоароопасные» продукты с рекомендациями приема жидкостей в большом количестве, содержащих газированные безалкогольные напитки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Гатагажева З.М., Хутиева М.С., Богатырев И.А., Барахоева Т.С., Барахоева Д.С. Безоар в желудочно-кишечном тракте: редкий случай диагностики в практике гинеколога и хирурга. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;3(211):182–6. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-182-186
- 2 Земляной В.П., Сигуа Б.В., Гуржий Д.В., Мелендин И.А., Берест Д.Г., Винничук С.А. Хирургическая тактика при синдроме Дъелафау редкой локализации. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2018;7(1):65–7. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-65-67
- 3 Окунев Н.А., Окунева А.И., Первова Н.А., Шилов А.А. Кишечная непроходимость вследствие диоспирибозоаров желудочно-кишечного тракта у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018;8(1):62–5. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-1-62-65
- 4 Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Каримов Б.А., Мубаракшина А.Р., Абдураззакова Р.И., Садриддинов С.Д. и др. Клинические случаи безоаров желудка у детей. Педиатрия и детская хирургия. 2020;1(99):50–4.
- 5 Gentile M., Illario M., De Luca V., Cestaro G., Velotti N., Sivero S., et al. Gastrointestinal bezoars: Review of the literature and report of a rare case of pumpkin seed rectal impaction. Asian J Surg. 2023;46(9):3432–6. DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.05.030
- 6 Hemmasi G., Zanganeh E., Hosseini S.A., Alimadadi M., Ahmadi A., Hajiebrahimi S., et al. Risk factors, endoscopic findings, and treatments in upper gastrointestinal bezoars: multi-center experience in Iran. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2021;14(2):160–4. PMID: 33968343
- 7 Стяжкина С.Н., Храбров И.С., Шагиева Э.Р., Галиева Р.Р., Бабина Н.Н., Несифорова Д.О. Особенности диагностики и клиники гигантского безоара. Лечащий врач. 2023;26(2):48–52. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.007
- 8 Мусаев А.И., Алиев М.Ж., Калыбеков Т.А., Ниязов Б.С., Ахматов С.А. Кишечная непроходимость, вызванная безоаром непереваренной моркови (Клиническое наблюдение). Вестник КРСУ. 2023;23(5):79–82. DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-5-79-82
- 9 Paschos K.A., Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of the diagnosis and treatment of bezoars. Ann Gastroenterol. 2019;32(3):224–32. DOI: 10.20524/aog.2019.037
- 10 Moffat J.H., Fraser W.P. Gastric bezoar. Can Med Assoc J. 1962;87(15):813–4. DOI: 10.1016/j.ijppam.2020.05.002
- 11 Mahir S., Salih A.M., Ahmed O.F., Kakamad F.H., Salih R.Q., Mohammed S.H., et al. Giant phytobezoar: an unusual cause of gastric outlet obstruction: a case report with literature review. Int J Surg Case Rep. 2020;67:154–6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.02.012
- 12 Teng H., Nawawi O., Ng K., Yik Y. Phytobezoar: an unusual cause of intestinal obstruction. Biomed Imaging Interv J. 2005;1(1):e4. DOI: 10.2349/biij.1.1.e4
- 13 Kajihara Y. Gastric bezoar (phytobezoar). Postgrad Med J. 2019;95(1126):455. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-136746
- 14 Ventura S., Pinho J., Cancela E., Silva A. Bezoar: an uncommon cause of upper gastrointestinal bleeding. Rev Esp Enferm Dig. 2021;113(11):791–2. DOI: 10.17235/reed.2021.8311/2021
- 15 Большаков Д.В., Валиуллин Н.З., Бурганов Р.Р. Редкий случай острой обтурационной тонкокишечной непроходимости, обусловленной фитобезоаром. Казанский медицинский журнал. 2013;94(1):134–5. DOI: 10.17816/KMJ1789
- 1 Gatagazheva Z.M., Khutueva M.S., Bogatyrev I.A., Barakhoeva T.S., Barakhoeva D.S. Bezoar in the gastrointestinal tract: a rare case of diagnosis in the practice of a gynecologist and surgeon. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;3(211):182–6 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-182-186
- 2 Zemlyanov V.P., Sigua B.V., Gurjyi D.V., Melendin I.A., Berest D.G., Vinnichuk S.A. Surgical tactics in the Dieulafoy's lesion of rare location. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2018;7(1):65–7 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-65-67
- 3 Okunev N.A., Okuneva A.I., Pervova N.A., Shilov A.A. Intestinal obstruction due to gastro-intestinal diospyrobezoars in children. Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care 2018;8(1):62–5 (In Russ.). DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-1-62-65
- 4 Kamilova A.T., Dustmukhamedova D.X., Karimov B.A., Mubarakshina A.R., Abdurazzakova R.I., Sadridinov S.D., et al. Clinical cases of bezoars of the stomach among children. Pediatrics and children's surgery. 2020;1(99):50–4 (In Russ.).
- 5 Gentile M., Illario M., De Luca V., Cestaro G., Velotti N., Sivero S., et al. Gastrointestinal bezoars: Review of the literature and report of a rare case of pumpkin seed rectal impaction. Asian J Surg. 2023;46(9):3432–6. DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.05.030
- 6 Hemmasi G., Zanganeh E., Hosseini S.A., Alimadadi M., Ahmadi A., Hajiebrahimi S., et al. Risk factors, endoscopic findings, and treatments in upper gastrointestinal bezoars: multi-center experience in Iran. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2021;14(2):160–4. PMID: 33968343
- 7 Styazhkina S.N., Khrabrov I.S., Shagieva E.R., Galieva R.R., Babina N.N., Nesiforova D.O. Features of diagnosis and clinic of giant bezoar. Lechaschi Vrach. 2023;2:48–52 (In Russ.). DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.007
- 8 Mусаев А.И., Алиев М.Ж., Калыбеков Т.А., Ниязов Б.С., Ахматов С.А. Intestinal obstruction caused by the bezoar of undigested carrots (clinical observation). Vestnik KRSU. 2023;23(5):79–82 (In Russ.). DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-5-79-82
- 9 Paschos K.A., Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of the diagnosis and treatment of bezoars. Ann Gastroenterol. 2019;32(3):224–32. DOI: 10.20524/aog.2019.037

- 10 Moffat J.H., Fraser W.P. Gastric bezoar. Can Med Assoc J. 1962;87(15):813–4. DOI: 10.1016/j.ijpam.2020.05.002
- 11 Mahir S., Salih A.M., Ahmed O.F., Kakamad F.H., Salih R.Q., Mohamed S.H., et al. Giant phytobezoar; an unusual cause of gastric outlet obstruction: a case report with literature review. Int J Surg Case Rep. 2020;67:154–6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.02.012
- 12 Teng H., Nawawi O., Ng K., Yik Y. Phytobezoar: an unusual cause of intestinal obstruction. Biomed Imaging Interv J. 2005;1(1):e4. DOI: 10.2349/biij.1.1.e4
- 13 Kajihara Y. Gastric bezoar (phytobezoar). Postgrad Med J. 2019;95(1126):455. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-136746
- 14 Ventura S., Pinho J., Cancela E., Silva A. Bezoar: an uncommon cause of upper gastrointestinal bleeding. Rev Esp Enferm Dig. 2021;113(11):791–2. DOI: 10.17235/reed.2021.8311/2021
- 15 Bolshakov D.V., Valiullin N.Z., Burganov R.R. A rare case of intestinal obstruction as a result of phytobezoar. Kazan medical journal. 2013;94(1):134–5 (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ1789

Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Усл. п. л. 9,5. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 30.09.2024. Дата выхода: 03.10.2024. Свободная цена.
16+
Отпечатано в издательстве «Триада»
Россия, 170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >