

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 15, № 3, 2025
Vol. 15, No. 3, 2025

16+

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Kreativnaâ hirurgiâ i onkologiâ

Том 15, № 3, 2025

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)

Жан де ла Розетт (Jean de la Rosette) — Prof. Dr. (Стамбул, Турция)

Ю.Г. Кжышковска — д.б.н., профессор (Томск, Россия;

Гейдельберг, Германия)

М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)

В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор

(Москва, Россия)

И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.

(Мангейм, 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.

(Мангейм, 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)

Яссер Фарахат (Yasser Farahat) — Prof. Dr. (Танта, Египет)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск К.А. Салимова

Перевод Ю.К. Ксенофонта

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, 2025

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 15, No. 3, 2025

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)

Jean de la Rosette — Prof. Dr. (Istanbul, Turkey)

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. (Mannheim, 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. (Mannheim, 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)

Yasser Farahat — Prof. Dr. (Tanta, Egypt)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Ksenia A. Salimova

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, 2025

Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.Н. Павлов, Д.Э. Байков, А.Ф. Иткулов, А.Ш. Кагарманова, А.А. Антипина, Р.Р. Гильметдинов**
Элемент Кюри: опыт применения радия-223 у пациентов с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы 211
- Э.М. Букин, В.Н. Малашенко, В.В. Рыбачков, А.Б. Васин, Н.С. Голощапова, И.Н. Роцин, А.Е. Акимова**
Управление рисками при операциях на лимфатическом аппарате у пациентов маммологического профиля..... 220
- М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, И.З. Салимгареев, В.Д. Дорофеев, Ю.В. Петров, С.В. Соколов, К.Н. Золотухин, Г.Х. Мирасова**
Интраперитонеальные гнойно-септические осложнения в хирургии органов гепатопанкреатобилиарной зоны: возможности современных методов коррекции 228
- В.Н. Галкин, Д.В. Ерыгин, А.О. Орозбеков, И.А. Скляр, В.К. Лядов, Д.О. Корнев**
Сравнительный анализ результатов хирургического лечения колоректального рака у пациентов старческой возрастной группы с применением малоинвазивных технологий 235
- Е.А. Рассказова, И.М. Онофрийчук, Г.А. Гехт**
Клинические характеристики и особенности неинвазивного рака молочной железы 244
- Ф.С. Рахимова, Б.Х. Бебезов, Н.Д. Мамашев, Э.А. Суров**
Гастростаз после гастропанкреатодуоденальной резекции: наш опыт 251
- И.Р. Рахматуллина, Р.Р. Султанова, Р.Р. Байтурина, А.Е. Балыкина**
Экологическое значение ландшафта территорий в профилактике онкологических заболеваний..... 259
- Е.В. Рябченко**
Ретроспективная оценка прогностических предоперационных признаков при метастазах в центральную группу лимфатических узлов при папиллярной карциноме щитовидной железы 266
- А.В. Султанбаев, И.А. Тузанкина, К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, А.А. Фатихова, Н.И. Султанбаева, А.А. Измайлов, М.В. Султанбаев, Д.А. Кудлай**
Уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и κ-делеционного элемента В-клеток у пациентов с I–III стадиями рака яичников..... 274
- Х.М.Х. Кархани, Э.А. Галлямов, А.Б. Шалыгин, А.Ю. Емельянов, М.В. Шубенок, А.А. Юнусов**
Возможности малоинвазивных методов лечения при дифференцированной лечебно-диагностической тактике лечения острого деструктивного панкреатита 282

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Л.Ф. Муфазалова, Н.А. Муфазалова, А.Б. Имаев, Е.Ф. Фархутдинова, С.С. Безрукова, Б.Ю. Душанбаев**
Карбамазепин в лечении эпилепсии у больных глиобластомой (обзор литературы с описанием клинического случая) 287

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Я.О. Никульшина, М.И. Клиновицкая, Л.С. Бакутина**
Химиолучевое лечение глиомы ствола мозга. Особенности физико-дозиметрического планирования (клинический случай)..... 299

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 15, No. 3, 2025

ORIGINAL ARTICLES

- Valentin N. Pavlov, Denis E. Baikov, Artur F. Itkulov, Alfiya Sh. Kagarmanova, Alina A. Antipina, Ruslan R. Gilmetdinov
211..... Curie Element: Experience of Radium-223 Use in Patients With Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer
- Eduard M. Bukin, Viktor N. Malashenko, Vladimir V. Rybachkov, Alexander B. Vasin, Natalya S. Goloshchapova, Igor N. Roschin, Anastasia E. Akimova
220..... The Managing of Lymphatic Surgery Risks in Breast Cancer Patients
- Mazhit A. Nartailakov, Marat R. Garaev, Ildar Z. Salimgareev, Vadim D. Dorofeev, Yuri V. Petrov, Sergey V. Sokolov, Konstantin N. Zolotukhin, Guldar Kh. Mirasova
228..... Intraperitoneal Purulent-Septic Complications in Surgery of Organs of the Hepatopancreatobiliary Zone: Possibilities of Modern Methods of Correction
- Vsevolod N. Galkin, Dmitriy V. Erygin, Arzymat O. Orozbekov, Ilya A. Sklyar, Vladimir K. Lyadov, Dmitrii O. Kornev
235..... Comparative Analysis of Surgical Treatment Outcomes for Colorectal Cancer in Elderly Patients Using Minimally Invasive Techniques
- Elena A. Rasskazova, Irina M. Onofriychuk, Galina A. Gekht
244..... Clinical Characteristics and Features of Noninvasive Breast Cancer
- Farida S. Rakhimova, Bakhadyr Kh. Bebezov, Nurlan D. Mamashev, Edir A. Surov
251..... Delayed Gastric Emptying after Gastropancreatoduodenal Resection: Our Experience
- Irina R. Rakhmatullina, Rida R. Sultanova, Regina R. Baiturina, Anastasia E. Balykina
259..... Ecological Importance of Forests in the Prevention of Cancer Diseases
- Evgeny V. Ryabchenko
266..... A Retrospective Assessment of Prognostic Preoperative Signs in Metastases to the Central Group of Lymph Nodes in Papillary Thyroid Carcinoma
- Alexander V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Alfiya A. Fatikhova, Nadezhda I. Sultanbaeva, Adel A. Izmailov, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitry A. Kudlay
274..... Levels of T-cell Receptor Excision Circles and B-cell κ -deletion Element in Patients with Stages I–III Ovarian Cancer
- Hiwa M.H. Karkhani, Eduard A. Gallyamov, Anton B. Shalygin, Andrei Yu. Emelianov, Maria V. Shubenok, Azimjon A. Yunusov
282..... The Potential of Minimally Invasive Techniques in a Tailored Diagnostic and Therapeutic Strategy for Acute Necrotizing Pancreatitis

REVIEWS

- Lyaysan F. Mufazalova, Natalya A. Mufazalova, Airat B. Imaev, Elena F. Farkhutdinova, Sofya S. Bezrukova, Bulat Yu. Dushanbaev
287..... Carbamazepine for Epilepsy Treatment in Glioblastoma Patients: A Review and a Clinical Case

CLINICAL CASES

- Yana O. Nikulshina, Marina I. Klinovitskaya, Liliya S. Bakutina
299..... Chemoradiation Treatment of Brainstem Glioma. Features of Physical and Dosimetric Planning (A Clinical Case)

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-211-219>

Элемент Кюри: опыт применения радия-223 у пациентов с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

В.Н. Павлов^{1,2}, Д.Э. Байков^{1,2}, А.Ф. Иткулов², А.Ш. Кагарманова^{2*}, А.А. Антипина², Р.Р. Гильметдинов²¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа² Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа* **Контакты:** Кагарманова Альфия Шавкатовна, e-mail: kagarmanovaxray@gmail.com

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

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

Иткулов Артур Фиргатович — специализированный консультативно-диагностический центр, orcid.org/0009-0004-8621-3687

Кагарманова Альфия Шавкатовна — лаборатория радионуклидной диагностики, orcid.org/0009-0009-3878-6989

Антипина Алина Андреевна — лаборатория радионуклидной диагностики, orcid.org/0009-0009-1202-1400

Гильметдинов Руслан Рафаэлевич — лаборатория радионуклидной диагностики, orcid.org/0009-0001-1589-2924

Аннотация

Введение. Радионуклидная терапия костных метастазов дихлоридом радия-223 одобрена для пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Активно внедряемая в клиническую практику таргетная терапия позволяет улучшить показатели общей выживаемости, снизить болевые ощущения с возможностью отмены сильнодействующих анальгезирующих препаратов, уменьшить либо отсрочить риски возникновения потенциально серьезных осложнений, таких как патологические переломы и компрессия спинного мозга. Цель исследования: оценить эффективность данного препарата. **Материалы и методы.** С 2023 года в Клинике Башкирского государственного медицинского университета радионуклидную терапию получили 43 пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Перед каждым введением дихлорида радия-223 проводился мониторинг показателей крови и простатического специфического антигена, оценка функционального статуса и болевого синдрома. Пациенты были разделены на группы в зависимости от применения дихлорида радия-223 в качестве второй, третьей либо четвертой линии терапии. Эффективность препарата оценивалась с помощью контрольной остеосцинтиграфии. **Результаты и обсуждение.** У 62,7% пациентов, завершивших курс радионуклидной терапии, отмечена стабилизация процесса, что согласуется с данными ключевых публикаций крупнейшего мирового регистра. Общая выживаемость была выше в группе, получавшей терапию в качестве второй линии, по сравнению с группами из более поздних линий. В процессе лечения у 58% пациентов снизился болевой синдром, а в общей группе уровень щелочной фосфатазы снизился на 16,4%, что согласуется с данными рандомизированного исследования III фазы ALSYMPCA. **Заключение.** Данное исследование вносит вклад в накопление доказательной базы по оптимизации применения дихлорида радия-223 в рутинной онкологической практике, демонстрируя клиническую эффективность препарата. Поскольку дихлорид радия-223 противопоказан при висцеральных метастазах и рекомендован в качестве второй линии терапии, важна преемственность в работе специалистов и своевременная маршрутизация пациентов для раннего назначения.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, костные метастазы, дихлорид радия-223, радиоизотопы, радионуклидная терапия, таргетная терапия

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

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

Для цитирования: Павлов В.Н., Байков Д.Э., Иткулов А.Ф., Кагарманова А.Ш., Антипина А.А., Гильметдинов Р.Р. Элемент Кюри: опыт применения радия-223 у пациентов с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):211–219. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-211-219>

Поступила в редакцию: 29.04.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 03.06.2025

Принята к публикации: 09.06.2025

Curie Element: Experience of Radium-223 Use in Patients With Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer

Valentin N. Pavlov^{1,2}, Denis E. Baikov^{1,2}, Artur F. Itkulov², Alfiya Sh. Kagarmanova^{2,*}, Alina A. Antipina², Ruslan R. Gilmetdinov²

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

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

Artur F. Itkulov — Specialized Counselling and Diagnostic Centre, orcid.org/0009-0004-8621-3687

Alfiya Sh. Kagarmanova — Radionuclide Diagnostics Laboratory, orcid.org/0009-0009-3878-6989

Alina A. Antipina — Radionuclide Diagnostics Laboratory, orcid.org/0009-0009-1202-1400

Ruslan R. Gilmetdinov — Radionuclide Diagnostics Laboratory, orcid.org/0009-0001-1589-2924

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Alfiya Sh. Kagarmanova, e-mail: kagarmanovaxray@gmail.com

Abstract

Introduction. Radionuclide therapy of bone metastases with radium-223 dichloride has been approved for patients with castration-resistant prostate cancer. Targeted therapy, which is being actively introduced into clinical practice, can improve overall survival rates, reduce pain with the possibility of discontinuing potent analgesic drugs, and reduce or delay the risk of potentially serious complications, such as pathological fractures and spinal cord compression. Objective. To evaluate the effectiveness of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer. **Materials and methods.** Since 2023, at the Clinic of the Bashkir State Medical University, 43 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer have received radionuclide therapy. Prior to each administration of radium-223 dichloride, blood parameters and prostate-specific antigen were monitored; functional status and pain syndrome were assessed. Patients were divided into groups depending on the use of radium-223 dichloride as a second-, third-, or fourth-line therapy. The drug effectiveness was assessed using control bone scintigraphy. **Results and discussion.** 62.7% of the patients who completed the course of radionuclide therapy showed stabilization of the process, which is consistent with the data of key publications of the largest world databases. Overall survival was higher in the group receiving the drug as a second-line therapy compared to that in the groups of later lines. During treatment, pain syndrome decreased in 58% of patients. In the general group, the alkaline phosphatase level decreased by 16.4%, which is consistent with the data of the ALSYMPCA phase 3 randomized study. **Conclusion.** Our study has confirmed the clinical effectiveness of radium-223 dichloride, thereby contributing to the evidence base for the optimization of its application in routine oncological practice. Since radium-223 dichloride is contraindicated in visceral metastases and is recommended as a second-line therapy, continuity in the work of specialists and timely routing of patients for early appointment are of high importance.

Keywords: castration-resistant prostate cancer, bone metastases, radium RA 223 dichloride, radioisotopes, radionuclide therapy, targeted therapy

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions. The authors contributed equally to this article.

For citation: Pavlov V.N., Baikov D.E., Itkulov A.F., Kagarmanova A.Sh., Antipina A.A., Gilmetdinov R.R. Curie element: Experience of radium-223 use in patients with bone metastases in castration-resistant prostate cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):211–219. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-211-219>

Received: 29.04.2025

Revised: 03.06.2025

Accepted: 09.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) доминирует в структуре онкологической заболеваемости мужского населения, занимая первое место в 112 странах и составляя 15 % всех злокачественных новообразований у мужчин [1]. Согласно данным GLOBOCAN 2022, РПЖ остается ведущей причиной смерти от злокачественных опухолей у мужчин в 25 % государств, демонстрируя пятилетнюю выживаемость 97 % при локализованных формах (T1–T2) и менее 30 % при развитии костных метастазов [2]. В Российской Федерации РПЖ занимает второе место в структуре онкозаболеваемости мужчин (14,5 % случаев), уступая лишь новообразованиям трахеи, бронхов и легких (17,4 %) [3]. Согласно Национальному онкологическому регистру 2023 г. доля пациентов с диагнозом РПЖ III–IV стадий снизилась до 37,8 % (против 40,4 % в 2018 г.) благодаря внедрению программ ранней диагностики, включая ПСА-скрининг и МРТ-визуализацию [4].

С течением времени неизбежно возникает устойчивость к кастрации, и, несмотря на применение химиотерапии, средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) редко превышает 3 года [5]. Костные метастазы проявляются выраженными болями, хрупкостью костного каркаса, патологическими переломами [6].

Круг препаратов, воздействующих непосредственно на костные метастатические эмболы, ограничен. В настоящее время при лечении рака предстательной железы активно применяются цитотоксические (таксаны) и гормональные противоопухолевые антиандрогенные препараты. При наличии обширного метастатического поражения незамедлительное назначение комбинированной терапии рассматривается как стандарт первой линии лечения [7]. Более современная узконаправленная на костные метастазы терапия исключает свойственное гормональным препаратам привыкание опухолевых клеток и применяется при прогрессировании на фоне терапии андроген-рецепторными ингибиторами или химиотерапии [8]. Одним из подобных таргетных препаратов является «Олапариб», зарегистрированный в Российской Федерации и применяемый с 2021 г., который избирательно воздействует на опухолевые клетки с дефектами в системе репарации ДНК, характерными для определенных молекулярных подтипов РПЖ [9].

В последние годы при терапевтическом лечении костных метастазов стали широко применяться такие радионуклидные препараты, как дихлорид радия-223 и лютеций-177, применяемый в рамках PSMA-таргетной терапии (направленной на простатический специфический мембранный антиген). Действие данных изотопов связано с созданием ими зон высокой плотности ионизации и радиационного возбуждения на своем пути, что приводит к различным типам нерепарируемых повреждений ДНК опухолевых клеток [10–13]. В отличие от дистанционной лучевой терапии, где цитотоксический эффект напрямую связан с поглощенной дозой ионизирующего излучения, радио-

фармпрепараты (РФП) имеют некоторые особенности. Альфа-/бета-излучатели обладают высокой линейной передачей энергии (которая представляет собой количество энергии, передаваемое на единицу объема), что обеспечивает избирательное поражение метастатических очагов при меньшем воздействии на здоровые структуры. Исторически в терапии мКРРПЖ использовались РФП первого поколения (β -излучатели) — это фосфор-32, стронция-89 хлорид и самарий-153 лексидроном. Их применение, однако, ограничивалось токсичностью и преобладанием паллиативного эффекта (купирование болевого синдрома), что способствовало разработке более селективных препаратов, таких как дихлорид радия-223 [14–16].

Дихлорид радия-223, относящийся к группе щелочноземельных металлов, доказал свою эффективность в новых многоцентровых исследованиях и рекомендован к применению в России и других крупных странах. Он включен в рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSCO) и Ассоциации онкологов России (АОР) в качестве второй линии терапии при мКРРПЖ [3, 17]. Механизм его воздействия на костные метастазы связан со сродством к остеобластам, что, помимо прямого цитотоксического эффекта, вызывает его аккумуляцию на поверхности кости подобно кальцию и стронцию. Это определяет его чувствительность к более уязвимым, метаболически активным частям костной структуры. По результатам ранее опубликованного рандомизированного исследования III фазы ALSYMPCA, медиана общей выживаемости (ОВ) больных, получавших дихлорид радия-223, составила 14,9 месяца, в группе плацебо — 11,3 месяца [18].

Целью данного исследования явилось оценить эффективность применения РФП дихлорида радия-223 у пациентов с костными метастазами РПЖ в качестве второй и последующих линий терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 43 пациента с мКРРПЖ, которым на базе Клиники БГМУ в период с 21.03.2023 по 21.04.2025 было проведено от трех до шести введений РФП с интервалами в 4 недели согласно утвержденному Минздравом России режиму дозирования дихлорида радия-223. Объем введения РФП рассчитывался с учетом массы тела (кг), концентрации радиоактивности продукта (55 кБк) на контрольную дату и поправочным коэффициентом распада для коррекции физического распада радия хлорида. Критериями отбора пациентов для проведения радионуклидной терапии (РНТ) являлись следующие данные: общая щелочная фосфатаза (ЩФ) — маркер резорбции костной ткани, ПСА, тестостерон, ЛДГ, АЛТ, АСТ, креатинин, Са, Fe, гемоглобин — выше 100 г/л, тромбоциты — выше 100×10^9 /л, нейтрофилы — выше $1,5 \times 10^9$ /л. Количество и локализацию костных метастазов оценивали по исследованиям остеосцинтиграфии (рис. 1).

Помимо костных метастазов и дегенеративных изменений, в 4 (9,3 %) случаях был выявлен остеомиелит

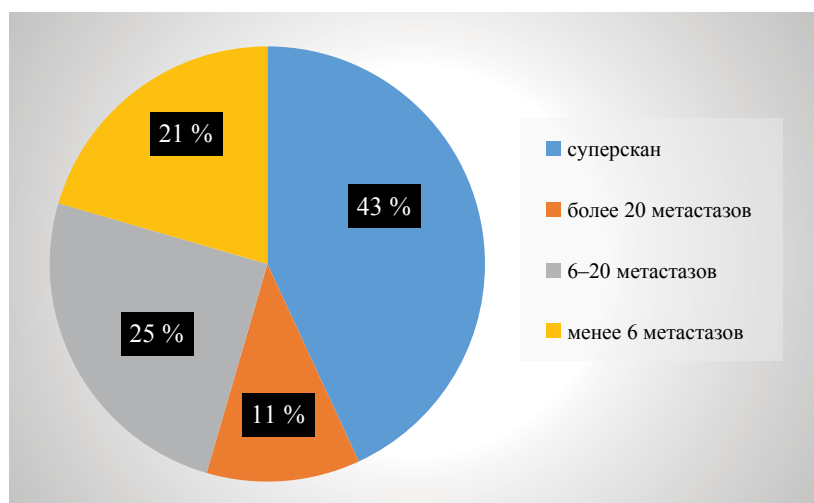


Рисунок 1. Распределение пациентов по количеству костных метастазов при первичном исследовании по данным остеосцинтиграфии

Figure 1. Distribution of patients by the number of bone metastases at the initial examination according to bone scintigraphy data

нижней челюсти, связанный с предшествующей терапией бисфосфонатами. Кроме того, 2 (4,7%) пациента состоят на диспансерном учете у онколога по поводу рака толстой кишки.

В соответствии с клиническими рекомендациями RUSCO (2023) пациентам с высоким риском прогрессирования РПЖ (сумма по шкале Глисона > 7, уровень ПСА > 20 нг/мл, местнораспространенные формы) перед назначением дихлорида радия-223 требовалась комплексная диагностика (КТ органов брюшной полости, МРТ органов малого таза с контрастированием). Выявление висцеральных метастазов (в печени, легких) при инструментальной верификации являлось абсолютным противопоказанием к применению дихлорида радия-223 ввиду его селективного воздействия исключительно на остеобластические очаги [17].

Средний возраст пациентов составил от 53 до 71 ($65,7 \pm 7,9$) года. Средний балл по кумулятивной гериатрической шкале коморбидности (CISR-G) для пациентов 65 лет и старше составил $12,8 \pm 4,7$. Средняя степень злокачественности по Глисона по данным гистологии при первичной верификации в общей группе составляла $7,5 \pm 0,9$ балла. Исследуемая клиническая группа неоднородна, с наличием различий: в интервалах от начала гистологической верификации РПЖ до выявления первичных костных метастазов; в объемах поражения костной структуры; в степени выраженности болевого синдрома (ECOG), сопутствующей патологии; в проводимом ранее лечении и переносимости совместного применения химиотерапии.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 23.1.7, Бельгия). Для параметрических данных рассчитывались средние значения, для непараметрических (значения ПСА, ЩФ, тестостерона в исследуемой группе пациентов имеют «выбросы») — отдельно рассчитывалась медиана. Нормальность распределения оценивалась критерием Шапиро — Уилка. Для расчета кривой общей выживаемости с использованием метода Каплана — Майера для каждого пациента определяли период наблюдения с даты начала лечения дихлоридом радия-223 с последующим определением статуса пациента.

Дихлорид радия-223 применялся во 2-й линии терапии у 14 (32,6%) пациентов, в 3 линии — у 18 (41,9%), в 4-й линии — у 11 (25,6%). Ожидается, что пациенты в третьей и четвертой линии терапии, пройдя большое количество курсов цитотоксического и гормонального лечения, лучевую терапию, являются более ослабленными в сравнении с пациентами во второй линии терапии (табл. 1).

Перед каждым циклом терапии дихлоридом радия-223 осуществлялся комплекс диагностических процедур: 1) лабораторный мониторинг — оценка гематологиче-

Клинико-анамнестические данные и лабораторные маркеры	Общее количество пациентов (n = 43)	Применение радия-223 во 2-й линии (n = 14)	Применение радия-223 в 3-й линии (n = 18)	Применение радия-223 в 4-й линии (n = 11)
Оценка общего состояния по шкале ECOG	$1,2 \pm 0,8$ (0–3)	$0,9 \pm 0,5$ (0–2)	$1,2 \pm 0,8$ (0–3)	$1,8 \pm 0,6$ (1–3)
Средний балл по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ)	$5,8 \pm 1,7$ (3–9)	$5,3 \pm 2,0$ (3–9)	$5,6 \pm 1,8$ (3–9)	$6,9 \pm 1,6$ (3–9)
Средний уровень ПСА, медиана	$115,76 \pm 276,34$ (0,02–1918,00) 35,4	$173,66 \pm 503,07$ (0,02–1918,00) 14,35	$47,53 \pm 62,81$ (0,01–208,00) 15,7	$142,27 \pm 5,35$ (9,56–501,6) 51,4
Уровень щелочной фосфатазы, медиана	$530,48 \pm 975,68$ (38,6–4423,0) 112,5	$324,83 \pm 452,12$ (38,6–1209,0) 94,0	$377,72 \pm 1034,70$ (42,0–4423,0) 88,0	$461,38 \pm 614,70$ (54,9–2116,0) 198,3
Уровень тестостерона, медиана	$0,64 \pm 1,86$ (0–92) 0,3	$0,43 \pm 0,40$ (0–1,2) 0,3	$2,11 \pm 6,5$ (0–1,4) 0,3	$1,31 \pm 3,56$ (0–92) 0,2
Средний показатель гемоглобина	$125,0 \pm 35,9$ (39–324)	$138,3 \pm 52,5$ (106–324)	$118,2 \pm 23,7$ (39–147)	$117,6 \pm 16,2$ (101–146)
Средний показатель тромбоцитов	$254,4 \pm 100,5$ (113–564)	$245,8 \pm 78,1$ (113–369)	$236,6 \pm 106,3$ (135–513)	$293,6 \pm 116,1$ (124–564)
Средний показатель нейтрофилов, абс. значения	$4,4 \pm 2,1$ (1,5–10,3)	$4,1 \pm 2,2$ (1,5–10,3)	$3,9 \pm 1,4$ (2,0–6,4)	$5,5 \pm 2,5$ (2,0–10)

Таблица 1. Данные пациентов при первичном отборе на радионуклидную терапию дихлоридом радия-223 для таргетного лечения мКРРПЖ

Table 1. Patient data at initial selection for radionuclide therapy with radium-223 dichloride for targeted therapy of castration-resistant prostate cancer

ских параметров, уровня ПСА, ЩФ в сыворотке крови; 2) функциональный статус — определение общего состояния пациента по шкале ECOG; 3) субъективные показатели — заполнение опросника FACT-P для оценки качества жизни и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для количественной характеристики болевого синдрома. Контрольная остеосцинтиграфия выполнялась через 4–6 недель по завершении курса лечения. Динамика метастатического процесса оценивалась по степени фиксации РФП в костных структурах в процессе шести введений дихлорида радия-223 и в отсроченном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапию дихлоридом радия-223 пациенты переносили удовлетворительно. Полный курс РНТ завершили 32 человека (74,4 %), что свидетельствует о хорошей переносимости препарата ослабленными пациентами. После 3–5 введений пришлось прервать курс лечения: 4 пациентам (9,3 %) в связи с висцеральным метастазированием (печень — 2 случая, легкие — 1 случай, головной мозг — 1 случай); 2 пациентам (4,7 %) после развития гематологической токсичности (на фоне применения доцетаксела в предшествующих линиях терапии), в 1 случае (2,3 %) после повышения температуры тела на 3 день после введения РФП, в 4 случаях (9,3 %) в связи ухудшением течения сопутствующего заболевания (III–IV по шкале ASA — американского общества анестезиологов) (рис. 2). У данных пациентов обращает на себя внимание исходно более высокое (в несколько раз) повышение уровня ЩФ в сравнении с пациентами, которые прошли полный курс РНТ.

Прогрессирование заболевания определялось по повышению уровней ЩФ, ПСА, отрицательной динамике по данным общего анализа крови и биохимии в сочетании с ухудшением общего состояния и отрицательной динамикой на визуализирующих методах исследования (сцинтиграфия костей, по данным КТ/МРТ). Во всех линиях терапии был отмечен рост ПСА. При этом, поскольку дихлорид радия-223 является остеотропным альфа-эмиттером и напрямую не ингибирует продуцирование ПСА, его рост в процессе лечения не является показателем неэффективности терапии [19]. У пациентов до лечения медиана ЩФ составила 112,5 Ед/л, среднее значение (530,48 Ед/л) было искажено экстремально высокими значениями у 6 пациентов в связи с исходно высокими значениями. Медиана ЩФ после лечения снизилась на 16,4 % (со 112,5 до 94 Ед/л), что подтверждает эффективность терапии в общей группе пациентов (рис. 3).

По данным остеосцинтиграфии у 8 пациентов (18,6 %) зафиксирован частичный метаболический ответ, сохраняющийся на протяжении 6–21 мес. после первого введения дихлорида радия-223. Стабилизация процесса наблюдается у 28 пациентов (65,1 %). Прогрессирование заболевания зафиксировано в 7 случаях (16,3 %), среди них во 2-й линии — у 1 пациента (2,3 %), в 3-й линии — у 3 пациентов (7 %), в 4-й линии — у 3-й пациентов (7 %). Наиболее показательная динамика наблюдалась у пациентов, имеющих менее 20 вторичных костных очагов (рис. 4).

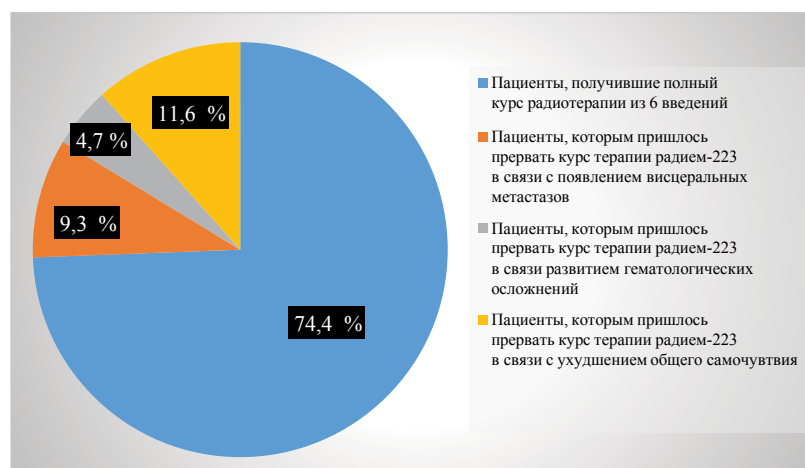


Рисунок 2. Распределение пациентов по количеству введенных инъекций дихлорида радия-223
Figure 2. Distribution of patients by the number of radium-223 dichloride injections administered

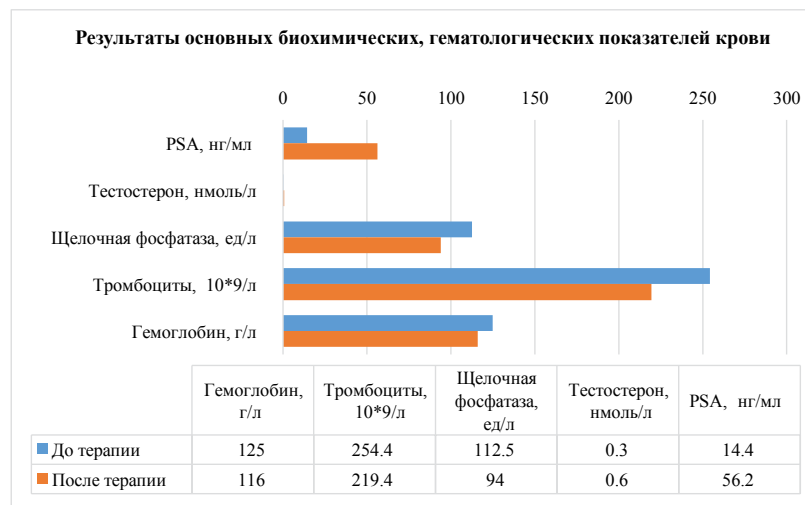


Рисунок 3. Динамика основных биохимических и гематологических показателей у пациентов до начала терапии дихлоридом радия-223 и при последнем визите
Figure 3. Dynamics of the main biochemical and hematological parameters in patients prior to the onset of radium-223 dichloride therapy and upon the latest visit

На сегодняшний день стабилизация заболевания по данным остеосцинтиграфии, общим и биохимическим показателям сохраняется у 27 пациентов (62,7 %), прошедших все шесть введений РФП. Снижение медианы ЩФ в общей группе пациентов на 16,4 % (тест Уилкоксона, $p = 0,047$) и увеличение доли пациентов с нормальным уровнем ЩФ (χ^2 с поправкой Йейтса, $p = 0,041$) подтверждают эффективность терапии. Регрессионный анализ показал, что принадлежность к группе после лечения ассоциирована со снижением ЩФ на 18,5 Ед/л ($p = 0,03$). Широкий межквартильный размах (62,0–183,7) отражает вариабельность ответа. На фоне терапии дихлоридом радия-223 зафиксировано снижение интенсивности болевого синдрома, ассоциированного с остеобластическими метастазами. У 58 % пациентов ($n = 25$) отмечена положительная динамика, выражавшаяся в уменьшении потребности в анальгетической терапии. В подгруппе пациентов, получавших опиоидные анальгетики ($n = 5$, 11,6 %), также

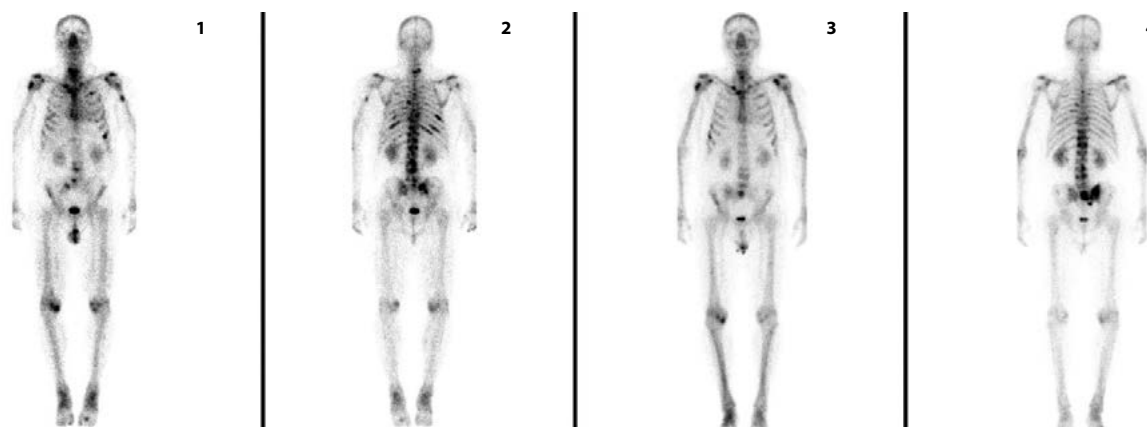


Рисунок 4. Пациент Б., 57 лет, с мКРРПЖ. По поводу метастатической ацинарной аденокарциномы (Глисон 4+3) проводилась ранее дистанционная лучевая терапия, курсы химиотерапии таксанами и гормональными препаратами с последующим развитием кастрационной резистентности. Проведен полный курс РНТ. Представлены первичные (1–2) и контрольные (3–4) сцинтиграммы: отмечается разнонаправленная динамика в виде снижения фиксации РФП в большинстве вторичных костных очагов, повышение фиксации РФП в левой подвздошной кости. В последующем было выявлено прогрессирование заболевания в виде метастазирования в регионарные лимфатические узлы — пациент в процессе терапии лютецием-177

Figure 4. Patient B., 57 years old, with castration-resistant prostate cancer. For metastatic acinar adenocarcinoma (Gleason 4+3), external beam radiation therapy, courses of chemotherapy with taxanes and hormonal drugs with subsequent development of castration resistance were previously performed. A full course of radionuclide therapy was performed. Primary (1–2) and control (3–4) scintigrams are presented: multidirectional dynamics are noted in the form of a decrease in the fixation of radiopharmaceutical agent in most secondary bone foci, an increase in the fixation of radiopharmaceutical agent in the left iliac bone. Subsequently, disease progression was detected in the form of metastasis to regional lymph nodes. The patient is undergoing lutetium-177 therapy

зарегистрировано статистически значимое уменьшение боли (по шкале ВАШ ≥ 2 баллов), что позволило снизить дозировку препаратов.

Медиана общей выживаемости (ОВ) среди 43 пациентов не была достигнута (максимальное время наблюдения на данный момент — 21 месяц). К концу наблюдения 68,3 % пациентов (95 % ДИ: 38,7–97,9 %) оставались живыми. Показатель общей выживаемости у пациентов во второй линии терапии составил 85,7 % к 7-му месяцу наблюдения (95 % ДИ: 63,2–100 %), сохраняясь на этом уровне до конца исследования. В третьей линии показатель составил 94,1 % (95 % ДИ: 83,2–100 %) к 7-му месяцу и снизился до 64,5 % (95 % ДИ: 38,1–90,9 %) к 19-му месяцу наблюдения. В четвертой линии терапии медиана общей выживаемости не была достигнута в течение 12 месяцев наблюдения. Через 4–21 мес. после первого введения дихлорида радия-223 от прогрессирования по основному диагнозу и сопутствующим заболеваниям смерть наступила у 9 (20,9 %) пациентов. Частота завершения лечения радием-223 в виде 6 введений РФП была выше в группе пациентов во 2-й линии (85,7 %) и 3-й линии (94,4 %) и была намного ниже в 4-й линии (27,3 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты применения дихлорида радия-223 сопоставимы с данными ключевых публикаций крупнейшего мирового регистра REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in Non-intervention Safety Study in mCRPC Population for Long-term Evaluation), в котором частота прерывания курса радионуклидной терапии составила до 30–40 % [20–24]. Так, в большинстве исследований прослеживается тенденция к лучшим исходам при применении дихлорида

радия-223 на более ранних этапах, до значительного истощения костного мозга множественными линиями химиотерапии [25, 26]. Наши результаты (особенно снижение завершения курса в группе четвертой линии и лучшая общая выживаемость во второй линии терапии) являются важным подтверждением этого клинического наблюдения в исследуемой когорте. Высокий показатель завершения курса радионуклидной терапии (74,4 %) объясняется тщательным отбором пациентов (исключение при висцеральных метастазах) и регулярным мониторингом клинических и общесоматических показателей. В четвертой линии завершение полного курса лечения составило лишь 27,3 %, что подчеркивает необходимость интеграции ПСМА-ПЭТ/КТ и молекулярно-генетического тестирования (HRR-мутации) в клиническую практику для улучшения стратификации пациентов, раннего выявления костных метастазов и оперативного включения радионуклидной терапии в алгоритмы лечения [27].

Среди пациентов в исследуемой группе особый интерес представляют случаи с наличием остеомиелита нижней челюсти (9,3 %) — фактором, требующим осторожности при назначении дихлорида радия-223 после предшествующей терапии бисфосфонатами [28]. Риски развития осложнений связаны с механизмом действия дихлорида радия-223, который вызывает гибель опухолевых клеток в костных метастазах, что при ремоделировании костной структуры может приводить к местному воспалению, создавая при определенных условиях среду для реактивации скрытой инфекции. Опираясь на данные ключевого исследования PEACE III от 2021 г., при наличии отягощенного стоматологического анамнеза проводилась индивидуализация решений для пациентов [29–31].

Снижение медианы показателей ЩФ на 16,4% и увеличение доли пациентов с нормальной ЩФ полностью согласуются с данными в исследовании ALSYMPCA, где нормализация уровня ЩФ наблюдалась у 33% пациентов в группе дихлорида радия-223 против 16% в группе плацебо ($p < 0,001$), что подтверждает биологическую активность препарата в исследуемой когорте. Наше наблюдение о связи высокого исходного уровня ЩФ с риском прерывания терапии также согласуется с данными, что высокий базовый уровень ЩФ является негативным прогностическим фактором при мКРРПЖ и может указывать на более агрессивное заболевание [19].

Также в исследовании ALSYMPCA одним из ключевых преимуществ применения дихлорида радия-223 являлось улучшение контроля боли и снижение потребности в анальгетиках — наши данные (58% со снижением боли) хорошо вписываются в этот контекст, подтверждая значимый паллиативный эффект препарата на практике [19].

Наблюдаемые показатели стабилизации костного процесса (62,7–65,1%), снижения уровня ЩФ (16,4%, $p = 0,047$) и улучшения контроля болевого синдрома (58,0%) находятся в ожидаемом диапазоне, подтверждая биологическую активность и клиническую пользу препарата в рутинной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным вкладом настоящего исследования является четкая демонстрация зависимости исхода лечения от выбора дихлорида радия-223 в качестве второй линии терапии, что ассоциировано с достоверно более высокой общей выживаемостью (85,7% в сравнении с 64,5% в третьей линии к 19-му месяцу наблюдения) и существенно более высокой вероятностью завершения полного курса из шести введений (85,7% во второй линии в сравнении с 27,3% в четвертой линии). Этот результат, наряду с выявленными прогностическими факторами (количество костных очагов менее 20, исходный уровень ЩФ), подчеркивает критическую важность своевременного назначения дихлорида радия-223 в соответствии с действующими рекомендациями (RUSCO, EAU, NCCN): при отсутствии висцеральных метастазов, до развития значительной опухолевой нагрузки в костях и истощения костного мозга множественными предшествующими линиями терапии.

Установленные показатели эффективности и безопасности применения дихлорида радия-223 у 43 пациентов с мКРРПЖ на базе Клиники БГМУ демонстрируют высокую степень согласованности с данными ключевого международного исследования ALSYMPCA и крупнейшего международного регистра REASSURE при применении дихлорида радия-223 в реальной клинической практике. Приемлемый профиль безопасности препарата, даже у больных с ограниченными функциональными резервами, подтверждается большой долей пациентов (74,4%), завершивших полный курс из шести введений РФП. Клиническая эффективность препарата проявляется в: статистически значимом снижении медианы уровня щелочной фосфатазы на 16,4%

($p = 0,047$), что коррелирует с подавлением остеобластической активности; уменьшении интенсивности и редукции болевого синдрома у 58,0% пациентов, что позитивно влияет на качество жизни больных и улучшает комплаенс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bray F, Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
- Filho A.M., Laversanne M., Ferlay J., Colombet M., Piñeros M., Znaor A., et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. Int J Cancer. 2025;156(7):1336–46. DOI: 10.1002/ijc.35278
- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А. и др. Рак предстательной железы. Современная онкология. 2021;23(2):211–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959
- Национальный онкологический регистр РФ. Статистика заболеваемости раком предстательной железы в 2023 г. URL: <https://oncology-registry.ru> (дата обращения: 10.07.2024).
- James N.D., Tannock I., N'Dow J., Feng F., Gillessen S., Ali S.A., et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. Lancet. 2024;403(10437):1683–722. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2
- Satcher R.L., Zhang X.H. Evolving cancer-niche interactions and therapeutic targets during bone metastasis. Nat Rev Cancer. 2022;22(2):85–101. DOI: 10.1038/s41568-021-00406-5
- Пушкарь Д.Ю., Каприн А.Д., Важеннин А.В., Алексеев Б.Я., Говоров А.В., Васильев А.О. Лечение распространенных форм рака предстательной железы. Методические рекомендации № 26. М.: АБВ-пресс; 2020.
- de Bono J., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S., et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. New Engl J Med. 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
- Saad F., Thiery-Vuillemin A., Wiechno P., Alekseev B., Sala N., Jones R., et al. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1297–307. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00498-3
- Guo X., Li S. Bone metastases of prostate cancer: Molecular mechanisms, targeted diagnosis and targeted therapy (Review). Oncol Rep. 2025;53(4):46. DOI: 10.3892/or.2025.8879
- Song H., Sgouros G. Alpha and beta radiation for theragnostics. PET Clin. 2024;19(3):307–23. DOI: 10.1016/j.cpet.2024.03.006
- LeVe A., Lin C.Y., Posadas E., Figlin R., Bhowmick N.A., Di Vizio D., et al. Clinical utility of olaparib in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of current evidence and patient selection. Onco Targets Ther. 2021;14:4819–32. DOI: 10.2147/OTT.S315170
- O'Sullivan J.M., Carles J., Cathomas R., Gomez-Iturriga A., Heinrich D., Kramer G., et al. Radium-223 within the evolving treatment options for metastatic castration-resistant prostate cancer: recommendations from a European expert working group. Eur Urol Oncol. 2020;3(4):455–63. DOI: 10.1016/j.euo.2019.02.007
- Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. New Engl J Med. 2021;385(12):1091–103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
- Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J.C., et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10276):797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3
- Iagaru A.H., Mittra E., Colletti P.M., Jadvar H. Bone-targeted imaging and radionuclide therapy in prostate cancer. J Nucl Med. 2016;57(Suppl 3):19S–24S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170746
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2):607–26. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626
- Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M., Bruland O., Vogelzang N.J., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without

- out baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol*. 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.002
- 19 Вязьмин В.В., Шумилина Н.Ю., Зуков Р.А. Оптимизация критериев отбора и оценки эффективности терапии радием-223 у больных раком предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(2):22–8. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-2-22-28
 - 20 Taich L., Zhao H., Stock S. R., Howard L. E., De Hoedt A. M., Terris M. K., et al. Radium-223 utilization patterns and outcomes in clinical practice. *Urol Pract*. 2022;9(5):405–13. DOI: 10.1097/UPJ.0000000000000316
 - 21 George D.J., Agarwal N., Sartor O., Sternberg C.N., Tombal B., Saad F., et al. Real-world patient characteristics associated with survival of 2 years or more after radium-223 treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (EPIX study). *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(2):306–13. DOI: 10.1038/s41391-021-00488-0
 - 22 Chiang P., Chiang P., Chen I.A., Chen Y.T., Wang H.J., Cheng Y.T., et al. Treatment outcomes with radium-223 in docetaxel-naïve versus docetaxel-treated metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Real-world evidence from Taiwan. *Medicine*. 2023;102(5):e32671. DOI: 10.1097/MD.00000000000032671
 - 23 Romero-Laorden N., Lorente D., de Velasco G., Lozano R., Herrera B., Puente J., et al. Prospective assessment of bone metabolism biomarkers and survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223: The PRORADIUM study. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(3):447–55. DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.015
 - 24 Miyoshi Y., Tsutsumi S., Yasui M., Kawahara T., Uemura K. I., Hayashi N., et al. A novel prediction model for the completion of six cycles of radium-223 treatment and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *World J Urol*. 2021;39(9):3323–8. DOI: 10.1007/s00345-021-03639-z
 - 25 Matsumoto T., Hori Y., Shiota M., Blas L., Nakamura M., Seki N., et al. Effectiveness and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases in real-world practice: A multi-institutional study. *Int J Urol*. 2023;30(2):139–46. DOI: 10.1111/iju.15078
 - 26 Stattin P., Westerberg M., Lissbrant I.F., Eriksson M.H., Kjellman A., Ullén A., et al. Real world outcomes in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in routine clinical practice in Sweden. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(1):107. e1–e9. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.09.002
 - 27 Hameed M.Y., Gul M., Chaudhry A., Muzaffar H., Sheikh M., Chee W., et al. From oncogenesis to theranostics: the transformative role of PSMA in prostate cancer. *Cancers*. 2024;16(17):3039. DOI: 10.3390/cancers16173039
 - 28 Ahdi H.S., Wichelmann T.A., Pandravada S., Ehrenpreis E.D. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *BMC Pharmacol. Toxicol*. 2023;24(1):15. DOI: 10.1186/s40360-023-00657-y
 - 29 Trieu J., Chang M., Rojas V., Varada N., Cao Y., Anderson M., et al. Lower fracture rates in patients treated with radium-223, abiraterone or enzalutamide, when given concurrently with bone health agents: a real-world analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(5):399–403. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.04.015
 - 30 McDermott R.S., Greene J., McCaffrey J., Parker I., Helanova S., Baird A.M., et al. Radium-223 in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-centre, phase II open-label study. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211042691. DOI: 10.1177/17588359211042691
 - 31 Reis G., Dos Santos Moreira-Silva E.A., Silva D.C.M., Thabane L., Milagres A.C., Ferreira T.S., et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2022;10(1):e42–51. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4
 - 4 National cancer register of the Russian Federation. Prostate Cancer Statistics 2023. [cited 2024 July 10]. Available from: <https://oncology-registry.ru>
 - 5 James N.D., Tannock I., N'Dow J., Feng F., Gillessen S., Ali S.A., et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet*. 2024;403(10437):1683–722. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2
 - 6 Satcher R.L., Zhang X.H. Evolving cancer-niche interactions and therapeutic targets during bone metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(2):85–101. DOI: 10.1038/s41568-021-00406-5
 - 7 Pushkar D.Yu., Kaprin A.D., Vazhenin A.V., Alekseev B.Ya., Govorov A.B., Vasilyev A.O. Treatment of common types of prostate cancer. Methodological recommendations No. 26. Moscow: ABV-press; 2020 (In Russ.).
 - 8 de Bono J., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S., et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med*. 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
 - 9 Saad F., Thiery-Vuillemin A., Wiechno P., Alekseev B., Sala N., Jones R., et al. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1297–307. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00498-3
 - 10 Guo X., Li S. Bone metastases of prostate cancer: Molecular mechanisms, targeted diagnosis and targeted therapy (Review). *Oncol Rep*. 2025;53(4):46. DOI: 10.3892/or.2025.8879
 - 11 Song H., Sgouros G. Alpha and beta radiation for theragnostics. *PET Clin*. 2024;19(3):307–23. DOI: 10.1016/j.cpet.2024.03.006
 - 12 LeVeé A., Lin C.Y., Posadas E., Figlin R., Bhowmick N.A., Di Vizio D., et al. Clinical utility of olaparib in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of current evidence and patient selection. *Onco Targets Ther*. 2021;14:4819–32. DOI: 10.2147/OTT.S315170
 - 13 O'Sullivan J.M., Carles J., Cathomas R., Gomez-Iturriga A., Heinrich D., Kramer G., et al. Radium-223 within the evolving treatment options for metastatic castration-resistant prostate cancer: recommendations from a European expert working group. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(4):455–63. DOI: 10.1016/j.euo.2019.02.007
 - 14 Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med*. 2021;385(12):1091–103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
 - 15 Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J.C., et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3
 - 16 Jagaru A.H., Mittra E., Colletti P.M., Jadvar H. Bone-targeted imaging and radionuclide therapy in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(Suppl 3):19S–24S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170746
 - 17 Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkova O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., et al. Practice guidelines for management of prostate cancer. Malignant tumors. 2022;12(3s2):607–26 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626
 - 18 Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M., Bruland O., Vogelzang N.J., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol*. 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.002
 - 19 Vyazmin V.V., Shumilina N.YU., Zukov R.A. Optimization of selection criteria and evaluation of radium-223 therapy effectiveness in patients with prostate cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(2):22–8 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-2-22-28
 - 20 Taich L., Zhao H., Stock S. R., Howard L. E., De Hoedt A. M., Terris M. K., et al. Radium-223 utilization patterns and outcomes in clinical practice. *Urol Pract*. 2022;9(5):405–13. DOI: 10.1097/UPJ.0000000000000316
 - 21 George D.J., Agarwal N., Sartor O., Sternberg C.N., Tombal B., Saad F., et al. Real-world patient characteristics associated with survival of 2 years or more after radium-223 treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (EPIX study). *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(2):306–13. DOI: 10.1038/s41391-021-00488-0
 - 22 Chiang P., Chiang P., Chen I.A., Chen Y.T., Wang H.J., Cheng Y.T., et al. Treatment outcomes with radium-223 in docetaxel-naïve versus docetaxel-treated metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Real-world evidence from Taiwan. *Medicine*. 2023;102(5):e32671. DOI: 10.1097/MD.00000000000032671
 - 23 Romero-Laorden N., Lorente D., de Velasco G., Lozano R., Herrera B., Puente J., et al. Prospective assessment of bone metabolism biomarkers

REFERENCES

- 1 Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
- 2 Filho A.M., Laversanne M., Ferlay J., Colombet M., Piñeros M., Znaor A., et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025;156(7):1336–46. DOI: 10.1002/ijc.35278
- 3 Kaprin A.D., Alekseev B.I., Matveev V.B., Pushkar' D.I., Govorov A.V., Gorban' N.A., et al. Prostate cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):211–47 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959

- and survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223: The PRORADIUM study. *Eur Urol Oncol.* 2024;7(3):447–55. DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.015
- 24 Miyoshi Y, Tsutsumi S, Yasui M, Kawahara T, Uemura K. I., Hayashi N., et al. A novel prediction model for the completion of six cycles of radium-223 treatment and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *World J Urol.* 2021;39(9):3323–8. DOI: 10.1007/s00345-021-03639-z
- 25 Matsumoto T., Hori Y., Shiota M., Blas L., Nakamura M., Seki N., et al. Effectiveness and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases in real-world practice: A multi-institutional study. *Int J Urol.* 2023;30(2):139–46. DOI: 10.1111/iju.15078
- 26 Stattin P., Westerberg M., Lissbrant I.F., Eriksson M.H., Kjellman A., Ullén A., et al. Real world outcomes in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in routine clinical practice in Sweden. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21(1):107.e1–e9. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.09.002
- 27 Hameed M.Y., Gul M., Chaudhry A., Muzaffar H., Sheikh M., Chee W., et al. From oncogenesis to theranostics: the transformative role of PSMA in prostate cancer. *Cancers.* 2024;16(17):3039. DOI: 10.3390/cancers16173039
- 28 Ahdi H.S., Wichelmann T.A., Pandravada S., Ehrenpreis E.D. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2023;24(1):15. DOI: 10.1186/s40360-023-00657-y
- 29 Trieu J., Chang M., Rojas V., Varada N., Cao Y., Anderson M., et al. Lower fracture rates in patients treated with radium-223, abiraterone or enzalutamide, when given concurrently with bone health agents: a real-world analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(5):399–403. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.04.015
- 30 McDermott R.S., Greene J., McCaffrey J., Parker I., Helanova S., Baird A.M., et al. Radium-223 in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-centre, phase II open-label study. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211042691. DOI: 10.1177/17588359211042691
- 31 Reis G., Dos Santos Moreira-Silva E.A., Silva D.C.M., Thabane L., Milagres A.C., Ferreira T.S., et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health.* 2022;10(1):e42–51. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4

© Павлов В.Н., Байков Д.Э., Иткулов А.Ф., Кагарманова А.Ш., Антипина А.А., Гильметдинов Р.Р., 2025

© Pavlov V.N., Baykov D.E., Itkulov A.F., Kagarmanova A.Sh., Antipina A.A., Gilmetdinov R.R., 2025


<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-220-227>


Управление рисками при операциях на лимфатическом аппарате у пациентов маммологического профиля

Букин Эдуард Максимович — кафедра онкологии с гематологией, orcid.org/0000-0003-1971-5092

Малашенко Виктор Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с гематологией, orcid.org/0000-0002-2440-3395

Рыбачков Владимир Викторович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0002-2477-1753

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

Голощапова Наталья Сергеевна — поликлиническое отделение, orcid.org/0000-0002-8467-0591

Рошин Игорь Николаевич — отделение торакальной хирургии, orcid.org/0009-0002-3855-153X

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

Э.М. Букин^{1,*}, В.Н. Малашенко¹, В.В. Рыбачков¹, А.Б. Васин², Н.С. Голощапова², И.Н. Рошин², А.Е. Акимова²

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль

² Областная клиническая онкологическая больница, Россия, Ярославль

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

Аннотация

Введение. Хирургическое стадирование — обязательный атрибут лечения рака молочной железы. Для исключения или подтверждения метастатического поражения лимфоколлекторов может использоваться биопсия сигнального лимфатического узла. Несмотря на малую инвазивность вмешательства, хирурги продолжают сталкиваться с нежелательными событиями в послеоперационном периоде. Цель исследования: рассмотреть возможности снижения риска послеоперационных осложнений при проведении малоинвазивных вмешательств на лимфатическом аппарате. **Материалы и методы.** Нами проанализирована медицинская документация 114 пациентов, которые перенесли биопсию сигнального лимфатического узла. Оценена частота послеоперационных осложнений у пациентов в группах с сортировкой по количеству удаленных лимфатических узлов. Основываясь на опыте борьбы с лимфореями, сформирована группа из 28 пациентов, которым биопсия сигнального лимфатического узла выполнялась с использованием оптического усиления, методики двойной коагуляции, и дополнена щадящими принципами электрохирургического пособия. **Результаты и обсуждение.** Уменьшение количества удаляемых узлов снижало вероятность осложнений, в том числе сером. При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от количества удаляемых лимфатических узлов выявлены случаи метастатического поражения большого количества коллекторов, чем разрешающая способность метода. С учетом полученных данных постановка вопроса об отказе от проведения лимфодиссекции в случае выявления метастатического поражения сигнального лимфатического узла делает необходимым удаление минимум двух лимфатических узлов, оптимальным числом следует считать три удаленных лимфатических узла. Оперативные вмешательства, в соответствии с этими принципами, а также соблюдением вышеописанных методик, были сопряжены с меньшими рисками осложнений. **Заключение.** Разработка новых технических решений в хирургической практике открывает широкие перспективы для улучшения качества жизни больных. Однако деэскалация хирургического лечения обязана быть последовательной и безопасной. В противном случае все преимущества хорошо выполненной операции нивелируются чрезмерным онкологическим риском.

Ключевые слова: рак молочной железы, сигнальный лимфатический узел, биопсия сигнального лимфатического узла, послеоперационные осложнения, серома, лимфорея, удаление лимфатического узла

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., Малашенко В.Н., Рыбачков В.В., Васин А.Б., Голощапова Н.С., Рошин И.Н., Акимова А.Е. Управление рисками при операциях на лимфатическом аппарате у пациентов маммологического профиля. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3): 220–227. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-220-227>

Поступила в редакцию: 29.12.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 05.05.2025

Принята к публикации: 02.06.2025

The Managing of Lymphatic Surgery Risks in Breast Cancer Patients

Eduard M. Bukin^{1,*}, Viktor N. Malashenko¹, Vladimir V. Rybachkov¹, Alexander B. Vasin², Natalya S. Goloshchapova², Igor N. Roschin², Anastasia E. Akimova²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

² Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

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

Abstract

Introduction. Surgical staging is an essential component of breast cancer treatment. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) can be used to exclude or confirm metastatic involvement of lymphatic collectors. Despite minimal invasiveness of this procedure, surgeons still encounter adverse events in the postoperative period. The aim of this study was to explore ways of reducing the risk of postoperative complications after minimally invasive interventions on the lymphatic system. **Materials and methods.** We analyzed the medical records of 114 patients who underwent SLNB. The incidence of postoperative complications was assessed in patient groups stratified by the number of excised lymph nodes. Based on prior experience in managing lymphorrhea, a subgroup of 28 patients was formed, in whom SLNB was performed with optical magnification, a double coagulation technique, and gentle principles of electrosurgery. **Results and discussion.** Reducing the number of excised nodes decreased the likelihood of complications, including seroma formation. Dividing patients into subgroups according to the number of removed lymph nodes revealed cases of metastatic spread to more collectors than the method could resolve. Taking this into account, the issue of abandoning lymph node dissection in the presence of sentinel node metastasis necessitates excision of at least two lymph nodes, with three excised nodes being considered optimal. Surgical interventions performed in accordance with these principles and using the described techniques were associated with lower risks of complications. **Conclusion.** The development of new technical solutions in surgical practice is very promising in improving patients' quality of life. However, de-escalation of surgical management must be consistent and safe; otherwise, all the advantages of a well-performed operation are negated by excessive oncological risk.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node, sentinel lymph node biopsy, postoperative complications, seroma, lymphorrhea, lymph node excision

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: Bukin E.M., Malashenko V.N., Rybachkov V.V., Vasin A.B., Goloshchapova N.S., Roschin I.N., Akimova A.E. The managing of lymphatic surgery risks in breast cancer patients. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):220–227. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-220-227>

Received: 29.12.2024

Revised: 05.05.2025

Accepted: 02.06.2025

Eduard M. Bukin — Department of Oncology with Haematology, orcid.org/0000-0003-1971-5092

Viktor N. Malashenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Haematology, orcid.org/0000-0002-2440-3395

Vladimir V. Rybachkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0002-2477-1753

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

Natalya S. Goloshchapova — Outpatient Unit, orcid.org/0000-0002-8467-0591

Igor N. Roschin — Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0009-0002-3855-153X

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

ВВЕДЕНИЕ

Поступательная деэскалация хирургической тактики при лечении рака молочной железы — тенденция, которая прослеживается в большинстве научных изысканий современности [1]. Сложность каждого такого шага обусловлена обеспокоенностью об онкологической безопасности. На другой чаше весов необходимость заботы о социализации пациента после проведенного вмешательства, и значимость второго пункта увеличивается год от года [2, 3].

Хирургическое стадирование — обязательный атрибут лечения рака молочной железы [4]. С учетом спектра возможных осложнений, а также множества работ, доказывающих онкологическую целесообразность, лучшим выбором для исключения или подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов является биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) [5]. Методика продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности. Безопасность выполнения операций подтверждается более чем тридцатилетним опытом использования. Однако детальное рассмотрение рекомендаций по выполнению, оставляет открытыми вопросы о том, какие именно лимфатические узлы считать сигнальными? Зависит ли чувствительность от количества удаленных узлов? Когда биопсия сигнального лимфатического узла превращается в завершенную аксиллярную лимфаденэктомию (АЛД)? Унифицированная схема вмешательства не подразумевает ответы на эти вопросы, что влечет, в том числе, онкологические риски.

Существуют исследования, которые описывают случаи раннего рецидива заболевания в подмышечных лимфатических узлах после выполнения биопсии сигнального лимфатического узла. Наиболее вероятные причины подобного исхода: недостаточный объем диссекции и низкое качество предоперационной оценки состояния лимфоколлектора. Анализ первого пункта затрудняет тот факт, что разные по объему вмешательства имеют одно и то же номенклатурное название. На наш взгляд, важно четко понимать, какие объемы лечения относятся к радикальной программе, и следовать наиболее целесообразному, с точки зрения выгоды для пациента, плану операции.

Второй пункт вероятных неудач биопсии сигнального лимфатического узла требует более подробного обсуждения. Существуют работы, посвященные полному отказу от проведения операций на лимфатическом аппарате в пользу контроля неинвазивными методами обследования. Основной их постулат говорит о том, что у пациентов из группы низкого риска рецидива отказ от хирургического вмешательства не приведет к результатам худшим, чем проведение биопсии сигнального лимфатического узла в этой группе. Действительно, подобный подход при его реализации мог бы сократить хирургическую агрессию у пациентов с раком молочной железы. Однако в настоящее время исследования не достигли конечной точки анализа профиля безопасности [6]. При детальном изучении литературных источников мы сталкиваемся с уже давно существующими исследованиями, посвященными отказу от лимфаденэктомии

в пользу наблюдения у пациентов из старшей возрастной группы с гормонопозитивными опухолями низкой пролиферативной активности. Камнем преткновения в подобных работах становится их реализация в стационарах вне рамок клинических испытаний. По данным исследования, проведенного на базе Ярославской областной онкологической больницы, более 16% пациентов с клинической первой и второй стадией, отсутствием поражения лимфатических узлов и условно благоприятным иммуногистохимическим подтипом опухоли впоследствии сталкивались с рестадированием за счет метастатического поражения лимфатических узлов. При этом каждая пятая пациентка имела опухоль молочной железы менее 1,5 см. Связано это в первую очередь с тем, что ультразвуковое исследование обладает высокой чувствительностью при достаточно крупном размере метастатического поражения, притом эта цифра сильно коррелирует с квалификацией врача-диагноста. К примеру, у пациентов со злокачественными опухолями люминального типа «А» метастазы в лимфатических узлах долгое время могут находиться вне диагностического окна ультразвуковых методик. Иными словами, для отказа от вмешательств на подмышечной области требуется быть уверенными в точности предоперационного обследования. В настоящее время использование только ультразвуковой диагностики нельзя назвать достаточно безопасной альтернативой биопсии сигнального лимфатического узла.

Практика двойного прочтения маммограмм давно зарекомендовала себя как методика выбора при оценке состояния молочных желез. Наличие задокументированного исследования, с содержанием которого может ознакомиться любой специалист, увеличивает его точность и позволяет проводить «работу над ошибками». Магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) — методы, которые показывают высокую разрешающую способность при диагностике поражения лимфоколлектора. При необходимости результаты обследования могут быть проверены референсными центрами с получением заключения, отвечающего всем стандартам онкологической целесообразности. В современных работах авторы сообщают о способности выявления метастатического поражения лимфатических узлов, не превышающего 5,2 мм, с точностью для ПЭТ-КТ — 88,6%, МРТ — 95,7%, ПЭТ-КТ и МРТ совместно 96,1% [7]. Обратная сторона медали связана с тем, что указанная тактика оставляет нерешенными вопросы доступности и экономической целесообразности. Время ожидания исследований при их назначении может сыграть отрицательную прогностическую роль в судьбе пациента. Рак молочной железы — это нозология с лидирующей позицией заболеваемости у женщин, что обуславливает большой поток пациентов. Для отказа от операций на лимфатическом аппарате в пользу проведения МРТ и ПЭТ-КТ требуются запредельные мощности диагностической службы, и на сегодняшний день подобная тактика выглядит неправдоподобной. Подавляющее число исследований посвящено сравнению биопсии сигнального лимфатического узла с клас-

сической лимфаденэктомией уровня D2 [8, 9]. Несмотря на большую разницу в количестве осложнений при сравнении методик, хирурги продолжают сталкиваться с нежелательными событиями в послеоперационном периоде вне зависимости от выбранного подхода [10, 11]. Развитие осложнений в значительной степени влияет на экономические затраты на лечение и реабилитацию пациентов. При проведении лимфодиссекции уровня D2 патогенез большинства нежелательных явлений изучен в достаточной степени. Развитие лимфедемы сопряжено в первую очередь с самим фактом удаления узлов, отвечающих за отведение лимфы, в том числе от верхней конечности. Взаимопотенцирующие постмастэктомический и Web-синдромы имеют прямую взаимосвязь с повреждением нервного волокна, залегающего в толще клетчатки. Агрессивная хирургическая техника при невозможности реабилитационных мероприятий вследствие первичного отека, болевого синдрома и парестезии приводит к формированию фиброзно измененных участков мягких тканей, резко ограничивающих подвижность верхней конечности. Выполнение биопсии сигнального лимфатического узла при должной подготовке хирурга редко приводит к большой операционной травме и не подразумевает удаление «случайных» узлов, сопряженных с системой верхней конечности. Возникающие же осложнения по своему профилю мало отличаются от стандартной лимфаденэктомии, что свидетельствует о существовании схожих звеньев в патогенезе их развития. Лимфорея и формирование сером послеоперационной раны являются неразлучными спутниками вмешательств на молочной железе у пациентов со злокачественными опухолями этой локализации. Многие специалисты не рассматривают это явление как осложнение в связи с тем, что той или иной степени выраженности истечение лимфы возникает у подавляющего числа пациентов. Однако множество научных работ, посвященных этой тематике, говорят о прямой ее взаимосвязи с риском развития лимфедемы верхней конечности и постмастэктомического синдрома. Особо часто с подобными неблагоприятными последствиями операций сталкиваются пациенты из групп риска. Большое количество сопутствующих заболеваний, изменения в реологических свойствах крови, влияние опухоли на свертывающую систему могут резко усилить отрицательный потенциал лимфореи. Небольшой объем вмешательства в таком случае теряет свой протективный эффект и требует дополнительной профилактики возникновения осложнений.

Цель исследования: рассмотреть возможности снижения риска послеоперационных осложнений при проведении малоинвазивных вмешательств на лимфатическом аппарате.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была проанализирована медицинская документация 114 пациенток, которые перенесли БСЛУ в качестве первого этапа лечения рака молочной железы в период с 2021 по 2022 год. Статистические подсчеты выполнены в программе Statistica 10. Пациентки были разделены на группы в зависимости от количества удаленных лимфатических узлов. Группа А — 1 удаленный лимфатический узел (15 пациенток), группа В — 2 удаленных лимфатических узла (40 пациенток), группа С — 3 удаленных лимфатических узла (54 пациентки), группа D — 4 и более удаленных лимфатических узлов (5 пациенток). В группе А было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов у 3 пациенток (подгруппа А1), в 2 случаях выполнена завершающая лимфаденэктомия уровня D2 в соответствии с клиническими рекомендациями. По данным гистологического заключения: в одном случае выявлено метастатическое поражение 5 лимфатических узлов. В группе В метастатическое поражение 1 лимфатического узла определялось в 3 случаях (подгруппа В1), после выполнения завершающей лимфаденэктомии у одной пациентки выявлено поражение в 1 лимфатическом узле. Метастатическое поражение 2 сигнальных лимфатических узлов (подгруппа В2) определялось в 2 случаях, после выполнения завершающей лимфаденэктомии, по данным гистологического заключения, в одном случае был выявлен дополнительно 1 метастатически пораженный лимфатический узел. В группе С метастатическое поражение 1 сигнального лимфатического узла определялось у 3 пациенток (подгруппа С1), 2 сигнальных лимфатических узлов у 3 пациенток (подгруппа С2). Всем пациенткам с метастатическим поражением выполнена завершающая лимфаденэктомия. При анализе историй болезни подгруппы С1 — у одной пациентки в удаленной клетчатке обнаружено 2 лимфатических узла с метастатическим поражением, у остальных пациенток — без метастатического поражения. В подгруппе С2 — в удаленной клетчатке без метастатического поражения. В группе D не было выявлено пораженных лимфатических узлов (табл. 1).

Из таблицы видно, что недостаточная по объему биопсия сигнальных лимфатических узлов при отказе

Количество удаленных сигнальных л/у	Всего пациенток 114											
	1 СЛУ (гр А)			2 СЛУ (гр В)			3 СЛУ (гр С)			4 СЛУ (гр D)		
Метастатическое поражение	Без МТС	Удалены при БСЛУ	Удалены после АЛД	Без МТС	Удалены при БСЛУ	Удалены после АЛД	Без МТС	Удалены при БСЛУ	Удалены после АЛД	Без МТС	Удалены при БСЛУ	Удалены после АЛД
Пациентки	12	2	1	35	3	2	50	3	1	5	0	0

Таблица 1. Разделение пациенток по группам в зависимости от объема лимфодиссекции
Table 1. Division of patients into groups depending on the volume of lymph node dissection

Примечание: МТС — метастазы, БСЛУ — биопсия сигнального лимфатического узла, АЛД — аксиллярная лимфаденэктомия.
Note: MTS — metastasis, SLNB — sentinel lymph node biopsy, ALD — axillary lymphadenectomy.

от полноценной лимфодиссекции может повлечь снижение онкологической безопасности в связи с возможностью наличия неудаленных метастазов.

Для снижения частоты возможных осложнений нами рассмотрены способы борьбы с формированием послеоперационных сером как самого частого нежелательного явления [12–14]. А также рассмотрены возможности для уменьшения вероятности возникновения лимфедемы верхней конечности в послеоперационном периоде [15]. Основываясь на опыте борьбы с лимфорецией с использованием приборов для оптического увеличения и методик пломбирования лимфатических сосудов у пациенток при выполнении подмышечной лимфаденэктомии, сформирована проспективная группа из 28 пациенток, которым в период с января по сентябрь 2024 г. выполнена БСЛУ [16]. Совместно с этим все пациентки прошли одномоментную органосохраняющую операцию на молочной железе.

Из исследования исключены пациентки, которым объемом вмешательства был расширен до подмышечной лимфаденэктомии. Интраоперационно лимфатические узлы выделялись с использованием бинокулярного увеличения электрохирургическим методом строго с соблюдением ограничения выходной мощности не более 30 Вт. При этом выделенные лимфатические сосуды подвергались пломбированию методикой двойной коагуляции. Объем диссекции во всех случаях был не менее двух (группа Е — 11 пациенток) и не превышал трех лимфатических узлов (группа F — 17 пациенток). Сигнальные лимфатические узлы определялись радиоизотопным методом. При наличии данных о накоплении радиофармпрепарата только в двух сигнальных лимфатических узлах интраоперационно проводилась пальпация зон лимфооттока [17]. Пальпируемые интраоперационно плотные лимфатические узлы были показанием к их удалению и переводу пациенток из группы «Е» в группу «F». Для уточнения взаимосвязей с лимфатическими сосудами области верхней конечности использовался визуальный осмотр с оптическим усилением клетчатки с лимфатическими узлами. При получении данных о возможной принадлежности

лимфатического узла к коллекторам верхней конечности — от его биопсии отказывались [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При разделении пациенток на подгруппы в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов во время выполнении БСЛУ выявлены случаи метастатического поражения большого количества коллекторов, чем существующая разрешающая способность метода. Чувствительность методики зависела от количества первично резецированных лимфатических узлов.

Количество пациенток с поражением не менее 1 лимфатического узла — 14 человек, что составляет 15% от выборки (сумма всех пациенток подгрупп А1, В1, В2, С1, С2), не менее 2 лимфатических узлов — 7 человек — 7,98% (1 пациентка подгруппы А1, 1 пациентка подгруппы В1, 2 пациентки подгруппы В2 и 3 пациентки подгруппы С2), не менее 3 лимфатических узлов — 3 человека — 3,42% (1 пациентка подгруппы А1, 1 — подгруппы В2, 1 — подгруппы С1), более 4 лимфатических узлов — 1 человек — 1,14% (пациентка подгруппы А1). В 7,9% от общей выборки операция по удалению лишь одного сигнального лимфатического узла (группа А) остается нерадикальной ввиду сохранения метастатического поражения других лимфоколлекторов. При сравнении вероятности нерадикального лечения в группах А и С мы получили статистически значимое отличие (метод хи-квадрат, $p = 0,037$). Стоит заметить, что достоверных различий в группах А и В не было получено (метод хи-квадрат, $p = 0,21$), равно как и в группах В и С (метод хи-квадрат, $p = 0,321$). Статистические отличия между группами С и D отсутствовали полностью (метод хи-квадрат, $p = 1$) (рис. 1).

Анализ послеоперационных осложнений в подгруппах показал, что наиболее частым нежелательным явлением была серома послеоперационной раны, что потребовало проведения пункций, а в 30% случаев — назначения антибактериальной терапии, что соответствует 1 ст. по Clavien — Dindo. Количество осложнений в группах росло в зависимости от количества удаленных лимфатических узлов. В группе А — 1 человек (6%), в группе В — 7 человек (17,5%), в группе С — 12 человек (22%), в группе D — 4 человека (80%). Коэффициент корреляции Спирмена статистически значим, степень корреляции признака умеренно положительная ($r_s = 0,469$). Кроме того, часть пациенток отметила возникновение парестезий в области задней поверхности плеча, а также онемение боковой поверхности грудной стенки: группа С — 2 человека, группа D — 1 человек. Сроки госпитализации также зависели от наличия осложнений. В отдаленном периоде в группе D выявлен 1 случай развития лимфедемы верхней конечности 1 ст. В группе исследования отмечалось значительное снижение количества послеоперационных сером. Необходимость проведения пункционной эвакуации возникла в 1 случае в группе Е, что составляет 3,5% от общего числа группы и 5,8% от числа пациенток группы F. При сравнении с эквивалентными по количеству удаленных лимфатических узлов группами контроля (группы

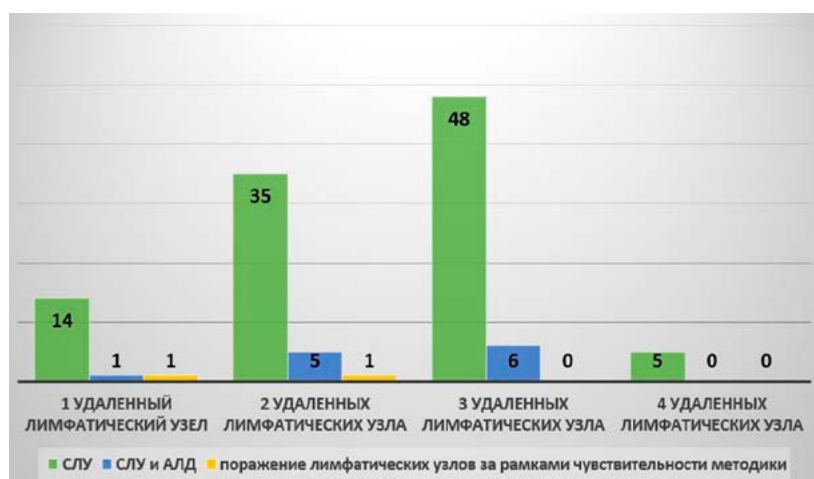


Рисунок 1. Количество пораженных лимфатических узлов в подгруппах
Figure 1. Number of affected lymph nodes in subgroups

В и С) инструментом хи-квадрат различия признаны статистически значимыми ($p = 0,0475$). При этом повторные манипуляции в исследуемой группе не потребовались. Признаки развития постмастэктомического синдрома отсутствовали (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что среди осложнений на ранних сроках послеоперационного периода после проведения БСЛУ наибольший процент составляет серома послеоперационной раны. Также значимую роль играют присоединение инфекции, нарушение кожной чувствительности задней поверхности плеча и предплечья, болевой синдром, ограничение подвижности в плечевом суставе [19–21]. В позднем периоде наибольший дискомфорт пациентам доставляет лимфедема верхней конечности [22]. При этом утверждение, что отказ от классической аксиллярной лимфаденэктомии значительно уменьшает ее вероятность, является доказанным и не требует проверки. Сравнение профиля осложнений показывает, что в среднем частота лимфедемы при уменьшении объемов вмешательства сокращается в 3–4 раза, проявления постмастэктомического и WEB-синдромов — в 3 раза. Однако проведение БСЛУ не исключает их развития [23].

Для снижения рисков следует ограничить хирургическую агрессию при проведении вмешательства [24]. Подобная практика требует оценки онкологической целесообразности. В предоперационный период мы должны исключить вероятность поражения лимфатических узлов, пользуясь дополнительными методами визуализации. С учетом времени, отведенного для обследования пациентов, а также сложности подготовки специалистов мультиинструменталов, сделать это в современных реалиях достаточно сложно. Что касается самой операции: в клинических рекомендациях информация о необходимом объеме диссекции отсутствует. Данные литературы также противоречивы. Существуют исследования, результаты которых говорят об отсутствии отличий в показателях выживаемости без прогрессирования вне зависимости от количества удаляемых лимфатических узлов [25]. Однако при сравнении количества метастатически пораженных лимфатических узлов после проведения БСЛУ, дополненной аксиллярной лимфодиссекцией, мы видим, что размер «окна» радикально выполненного вмешательства тем шире, чем больше количество удаленных во время первичной операции лимфатических узлов. Различия между результатами описательной и аналитической статистик мы связываем с возможно малым числом наблюдений. Как итог, с учетом полученных данных, постановка вопроса об отказе от проведения лимфодиссекции у пациента в случае выявления метастатического поражения сигнального лимфатического узла делает необходимым удаление не менее двух лимфатических узлов, оптимальным числом следует считать три удаленных лимфатических узла. Дальнейшее расширение объемов диссекции при проведении БСЛУ мы считаем нецелесообразным в связи с ростом числа осложнений и отсутствием диагностической ценности.



Рисунок 2. Анализ течения послеоперационного периода
Figure 2. Analysis of the course of the postoperative period

Кроме того, в соответствии с полученными нами результатами логичным является заключение, что уменьшение количества удаляемых узлов снижает вероятность возникновения осложнений. Специалисты сообщают о перспективах развития картирования лимфатической системы верхней конечности с определением регионарных точек лимфооттока в подмышечной впадине [26, 27]. Методика позволяет увеличить точность забора материала, а также выполнить единовременные реконструктивные вмешательства [28, 29]. Другая сторона медали — значительное увеличение сложности, трудоемкости и стоимости: оставляют мало возможностей для проведения подобного исследования на ежедневной основе [30]. Визуальная оценка с оптическим усилением не требует затрат и может помочь в принятии решения о таргетной биопсии лимфатических узлов. Отказ же от удаления лимфатических узлов, связанных с лимфатической системой верхней конечности, вероятно, снизит частоту развития лимфедем. Однако анализ отдаленных осложнений требует большего времени для оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Борьба за социализацию пациентов онкологического профиля — предмет внимания каждого специалиста. Отсутствие сложностей в лечении увеличивает его комплаентность и улучшает прогноз. Разработка новых технических решений в хирургии лимфоколлекторов открывает широкие перспективы для улучшения качества жизни больных. Однако зачастую высокотехнологичная операция оказывается затратной как в плане расходного материала, так и в плане человеческих ресурсов, что сильно влияет на снижение вероятности ее применения в рутинной практике. Использование современного электрохирургического оборудования в сочетании с оптическим усилением позволяет не только снизить риск осложнений, но и не приводит к увеличению затрат на лечение. При этом простота воспроизведения методики сокращает кривую обучения

и позволяет использовать ее на постоянной основе в условиях специализированного стационара.

Другой возможный путь влияния на нежелательные явления в послеоперационном периоде — снижение хирургической агрессии. Гипотеза о том, что уменьшение объемов вмешательства положительно сказывается на риске осложнений — доказана и логична. Практикующие хирурги небезосновательно полагают, что отсутствие дополнительных переменных в «уравнении» лечения положительно сказывается на его результатах, но не всегда самый простой путь является приемлемым. Из проведенного исследования мы увидели, что уменьшение объемов операции в определенных пределах влияет на чувствительность методики и меняет ее изначальный профиль безопасности. Таким образом, деэскалация хирургического лечения обязана быть последовательной и подкрепляться усилением в диагностической работе диспансерно-поликлинического звена. В противном случае все преимущества хорошо выполненной операции нивелируются чрезмерным онкологическим риском.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(1):12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20
- 2 Zomkowski K., Wittkopf P.G., Baugarten Hugen Back B., Bergmann A., Dias M., Sperandio F.F. Pain characteristics and quality of life of breast cancer survivors that return and do not return to work: an exploratory cross-sectional study. Disabil Rehabil. 2021;43(26):3821–6. DOI: 10.1080/09638288.2020.1759150
- 3 Lau K., Patel S., Rogers K., Smith S., Riba M. Cancer-related lymphedema and psychological distress. Curr Psychiatry Rep. 2024;26(11):635–42. DOI: 10.1007/s11920-024-01543-y
- 4 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: 2022.
- 5 Xiang J., Huang S., Tuo Y., Wang Y. Effect of breast-conserving surgery combined with sentinel lymph node biopsy and axillary preservation on the recurrence, metastasis, complications and cosmetic results of early breast cancer patients. Gland Surg. 2020;9(4):1019–25. DOI: 10.21037/gs-20-584
- 6 Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., Galimberti V., Porpiglia M., Agresti R., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2023;9(11):1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
- 7 Sae-Lim C., Wu W.P., Chang M.C., Lai H.W., Chen S.T., Chou C.T., et al. Reliability of predicting low-burden (≤ 2) positive axillary lymph nodes indicating sentinel lymph node biopsy in primary operable breast cancer — a retrospective comparative study with PET/CT and breast MRI. World J Surg Oncol. 2024;22(1):12. DOI: 10.1186/s12957-023-03297-y
- 8 Huang Y.Y., Toh P.Y., Hunt C., Lin J.T.W., Kamyab R., Ponniah A.K. Breast cancer treatment-related arm lymphoedema and morbidity: A 6-year experience in an Australian tertiary breast centre. Asia Pac J Clin Oncol. 2022;18(1):109–17. DOI: 10.1111/ajco.13523
- 9 Mathias B.J., Sun J., Sun W., Zhou J.M., Fulp W.J., Laronga C., et al. Surgeon bias in the management of positive sentinel lymph nodes. Clin Breast Cancer. 2021;21(1):74–79. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.07.010
- 10 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
- 11 Letellier M.E., Ibrahim M., Towers A., Chaput G. Incidence of lymphedema related to various cancers. Med Oncol. 2024;41(10):245. DOI: 10.1007/s12032-024-02441-2
- 12 Gupta S., Gupta N., Kadayaprath G., Neha S. Use of sentinel lymph node biopsy and early physiotherapy to reduce incidence of lymphedema after breast cancer surgery: an institutional experience. Indian J Surg Oncol. 2020;11(1):15–8. DOI: 10.1007/s13193-019-01030-4
- 13 Slavu I.M., Tulin A., Filipoiu F., Dogaru A., Munteanu O., Anca Monica O.M., et al. Axillary lymphadenectomy: safe dissection through a correct technique. Cureus. 2024 Jan 17;16(1):e52434. DOI: 10.7759/cureus.52434
- 14 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
- 15 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
- 16 Navarro A.S., Ciurcur E., Gangloff D., Jouve E., Lusque A., Meresse T. Axillary node dissection in outpatient procedure, is it feasible and safe? J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(5):101931. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101931
- 17 Noguchi M., Morioka E., Noguchi M., Inokuchi M., Kurose N., Shioya A., et al. The role of axillary reverse mapping in intraoperative nodal palpation during sentinel lymph node biopsy. Breast J. 2021;27(8):651–6. DOI: 10.1111/tbj.14260
- 18 Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Закиряходжаев А.Д., Королева И.Р., Назаренко А.В. и др. (сост.) Рак молочной железы: Клинические рекомендации. М.: 2021.
- 19 Jørgensen M.G., Toyserkani N.M., Thomsen J.B., Sørensen J.A. Surgical-site infection following lymph node excision indicates susceptibility for lymphedema: A retrospective cohort study of malignant melanoma patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71(4):590–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.11.026
- 20 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
- 21 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
- 22 Johnson A.R., Kimball S., Epstein S., Recht A., Lin S.J., Lee B.T., et al. Lymphedema incidence after axillary lymph node dissection: quantifying the impact of radiation and the lymphatic microsurgical preventive healing approach. Ann Plast Surg. 2019;82(4S Suppl 3):S234–41. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001864
- 23 Isik A., Soran A., Grasi A., Barry N., Sezgin E. Lymphedema after sentinel lymph node biopsy: Who is at risk? Lymphat Res Biol. 2022;20(2):160–3. DOI: 10.1089/lrb.2020.0093
- 24 Brunelle C.L., Jackson K., Shallwani S.M., Hunley J.H., Kennedy A., Fench S., et al. Evidence-based recommendations regarding risk reduction practices for people at risk of or with breast cancer-related lymphedema: consensus from an expert panel. Med Oncol. 2024;41(11):298. DOI: 10.1007/s12032-024-02510-6
- 25 Percy D.B., Pao J.S., McKevitt E., Dingee C., Kuusk U., Warburton R. Number of nodes in sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Are surgeons still biased? J Surg Oncol. 2018;117(7):1487–92. DOI: 10.1002/jso.25010
- 26 Abbas Y., Hamdy O. Axillary reverse mapping in breast cancer: An overview. Breast Dis. 2023;42(1):137–46. DOI: 10.3233/BD-220040
- 27 Noguchi M., Inokuchi M., Yokoi-Noguchi M., Morioka E., Haba Y. The involvement of axillary reverse mapping nodes in patients with node-positive breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2023;49(10):106937. DOI: 10.1016/j.ejso.2023.05.012
- 28 Johnson A.R., Fleishman A., Granoff M.D., Shillue K., Houlihan M.J., Sharma R., et al. Evaluating the impact of immediate lymphatic reconstruction for the surgical prevention of lymphedema. Plast Reconstr Surg. 2021;147(3):373e–81e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000007636
- 29 Cook J.A., Sasor S.E., Loewenstein S.N., DeBrock W., Lester M., Soocas J., et al. Immediate lymphatic reconstruction after axillary lymphadenectomy: a single-institution early experience. Ann Surg Oncol. 2020;28(3):1381–7. DOI: 10.1245/s10434-020-09104-2
- 30 Ranzenberg L.R., Pai R.B. Lymphoscintigraphy. 2024 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 33085360.

REFERENCES

- 1 Semiglaзов V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Kanaeva S.V., Trufanova E.S., Krzhivitskiy P.I., et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2020;16(1):12–20 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20

- 2 Zomkowski K., Wittkopf P.G., Baugarten Hugen Back B., Bergmann A., Dias M., Sperandio F.F. Pain characteristics and quality of life of breast cancer survivors that return and do not return to work: an exploratory cross-sectional study. *Disabil Rehabil.* 2021;43(26):3821–6. DOI: 10.1080/09638288.2020.1759150
- 3 Lau K., Patel S., Rogers K., Smith S., Riba M. Cancer-related lymphedema and psychological distress. *Curr Psychiatry Rep.* 2024;26(11):635–42. DOI: 10.1007/s11920-024-01543-y
- 4 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality).* Moscow; 2022 (In Russ.).
- 5 Xiang J., Huang S., Tuo Y., Wang Y. Effect of breast-conserving surgery combined with sentinel lymph node biopsy and axillary preservation on the recurrence, metastasis, complications and cosmetic results of early breast cancer patients. *Gland Surg.* 2020;9(4):1019–25. DOI: 10.21037/gs-20-584
- 6 Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., Galimberti V., Porgiglia M., Agresti R., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(11):1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
- 7 Sae-Lim C., Wu W.P., Chang M.C., Lai H.W., Chen S.T., Chou C.T., et al. Reliability of predicting low-burden (≤ 2) positive axillary lymph nodes indicating sentinel lymph node biopsy in primary operable breast cancer — a retrospective comparative study with PET/CT and breast MRI. *World J Surg Oncol.* 2024;22(1):12. DOI: 10.1186/s12957-023-03297-y
- 8 Huang Y.Y., Toh P.Y., Hunt C., Lin J.T.W., Kamyab R., Ponniah A.K. Breast cancer treatment-related arm lymphoedema and morbidity: A 6-year experience in an Australian tertiary breast centre. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022;18(1):109–17. DOI: 10.1111/ajco.13523
- 9 Mathias B.J., Sun J., Sun W., Zhou J.M., Fulp W.J., Laronga C., et al. Surgeon bias in the management of positive sentinel lymph nodes. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):74–9. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.07.010
- 10 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
- 11 Letellier M.E., Ibrahim M., Towers A., Chaput G. Incidence of lymphedema related to various cancers. *Med Oncol.* 2024;41(10):245. DOI: 10.1007/s12032-024-02441-2
- 12 Gupta S., Gupta N., Kadayaprath G., Neha S. Use of sentinel lymph node biopsy and early physiotherapy to reduce incidence of lymphedema after breast cancer surgery: an institutional experience. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(1):15–8. DOI: 10.1007/s13193-019-01030-4
- 13 Slavu I.M., Tulin A., Filipoiu F., Dogaru A., Munteanu O., Anca Monica O.M., et al. Axillary lymphadenectomy: safe dissection through a correct technique. *Cureus.* 2024 Jan 17;16(1):e52434. DOI: 10.7759/cureus.52434
- 14 Bogdanov A.V., Kurakina I.S., Nokhrin D.Yu. Prevention of prolonged and profuse lymphorrhea in breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(3):34–40 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020903134
- 15 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
- 16 Navarro A.S., Ciurcur E., Gangloff D., Jouve E., Lusque A., Meresse T. Axillary node dissection in outpatient procedure, is it feasible and safe? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):101931. DOI: 10.1016/j.jogh.2020.101931
- 17 Noguchi M., Morioka E., Noguchi M., Inokuchi M., Kurose N., Shioya A., et al. The role of axillary reverse mapping in intraoperative nodal palpation during sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2021;27(8):651–6. DOI: 10.1111/tbj.14260
- 18 Zhukova L.G., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E., Zakiryakhodzhev A.D., Korolyeva I.R., Nazarenko A.V. et al. (comp.) *Breast cancer. Clinical guidelines.* Moscow; 2021 (In Russ.).
- 19 Jørgensen M.G., Toyserkani N.M., Thomsen J.B., Sørensen J.A. Surgical-site infection following lymph node excision indicates susceptibility for lymphedema: A retrospective cohort study of malignant melanoma patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(4):590–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.11.026
- 20 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
- 21 Melhem J., Amarín 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
- 22 Johnson A.R., Kimball S., Epstein S., Recht A., Lin S.J., Lee B.T., et al. Lymphedema incidence after axillary lymph node dissection: quantifying the impact of radiation and the lymphatic microsurgical preventive healing approach. *Ann Plast Surg.* 2019;82(4S Suppl 3):S234–41. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001864
- 23 Isik A., Soran A., Grasi A., Barry N., Sezgin E. Lymphedema after sentinel lymph node biopsy: Who is at risk? *Lymphat Res Biol.* 2022;20(2):160–3. DOI: 10.1089/lrb.2020.0093
- 24 Brunelle C.L., Jackson K., Shallwani S.M., Hunley J.H., Kennedy A., Fench S., et al. Evidence-based recommendations regarding risk reduction practices for people at risk of or with breast cancer-related lymphedema: consensus from an expert panel. *Med Oncol.* 2024;41(11):298. DOI: 10.1007/s12032-024-02510-6
- 25 Percy D.B., Pao J.S., McKeivitt E., Dingee C., Kuusk U., Warburton R. Number of nodes in sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Are surgeons still biased? *J Surg Oncol.* 2018;117(7):1487–92. DOI: 10.1002/jso.25010
- 26 Abbas Y., Hamdy O. Axillary reverse mapping in breast cancer: An overview. *Breast Dis.* 2023;42(1):137–46. DOI: 10.3233/BD-220040
- 27 Noguchi M., Inokuchi M., Yokoi-Noguchi M., Morioka E., Haba Y. The involvement of axillary reverse mapping nodes in patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(10):106937. DOI: 10.1016/j.ejso.2023.05.012
- 28 Johnson A.R., Fleishman A., Granoff M.D., Shillue K., Houlihan M.J., Sharma R., et al. Evaluating the impact of immediate lymphatic reconstruction for the surgical prevention of lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(3):373e–81e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000007636
- 29 Cook J.A., Sasor S.E., Loewenstein S.N., DeBrock W., Lester M., So-cas J., et al. Immediate lymphatic reconstruction after axillary lymphadenectomy: a single-institution early experience. *Ann Surg Oncol.* 2020;28(3):1381–7. DOI: 10.1245/s10434-020-09104-2
- 30 Ranzenberg L.R., Pai R.B. *Lymphoscintigraphy.* 2024 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 33085360.

© Букин Э.М., Малашенко В.Н., Рыбачков В.В., Васин А.Б., Голощапова Н.С., Рощин И.Н., Акимова А.Е., 2025

© Bukin E.M., Malashenko V.N., Rybachkov V.V., Vasin A.B., Goloshchapova N.S., Roschin I.N., Akimova A.E., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-228-234>

Интраперитонеальные гнойно-септические осложнения в хирургии органов гепатопанкреатобилиарной зоны: возможности современных методов коррекции

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

Гараев Марат Раилевич — к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, хирургическое отделение, orcid.org/0000-0002-0096-5318

Салимгареев Ильдар Зуфарович — к.м.н., хирургическое отделение, orcid.org/0000-0002-5694-3257

Дорофеев Вадим Давидович — к.м.н., хирургическое отделение, orcid.org/0000-0000-47702-1411

Петров Юрий Владимирович — эндоскопическое отделение, orcid.org/0000-0009-0004-6623-7841

Соколов Сергей Владимирович — отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-4033-7233

Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., доцент, отделение анестезиологии и реаниматологии, orcid.org/0000-0002-6412-5262

Мирасова Гульдар Хасановна — отделение анестезиологии и реаниматологии, orcid.org/0000-0002-0919-3529

М.А. Нартайлаков^{1,2,*}, М.Р. Гараев^{1,2}, И.З. Салимгареев², В.Д. Дорофеев², Ю.В. Петров², С.В. Соколов², К.Н. Золотухин^{1,2}, Г.Х. Мирасова²

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

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

* **Контакты:** Нартайлаков Мажит Ахметович, e-mail: nart-m@mail.ru

Аннотация

Введение. Увеличение хирургической активности при заболеваниях органов гепатопанкреатобилиарной зоны привело и к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Развитие послеоперационных внутрибрюшных гнойно-септических осложнений является одной из основных причин неблагоприятных исходов. Это диктует усовершенствование методов их коррекции. Цель исследования: на основании анализа большого клинического материала изучить частоту развития и структуру внутрибрюшных гнойно-септических осложнений после операций на органах гепатопанкреатобилиарной зоны. **Материалы и методы.** Проанализирован большой (4292 случая) клинический материал за пять лет. Показано, что частота всех осложнений после оперативных вмешательств на органах гепатопанкреатобилиарной зоны составила 4,7 % (у 202 из 4292). Среди них гнойно-септические осложнения составили 55,9 %, или 2,63 % от общего числа операций. **Результаты.** В структуре послеоперационных гнойно-септических осложнений преобладали гнойные холангиты (23,0 %), инфицированные желчные затеки (19,5 %), абсцессы печени (15,9 %) или околопеченочного пространства (14,2 %), реже — перитониты (10,6 %), абсцессы сальниковой сумки (8,8 %), несформированные кишечные свищи (8,0 %). **Обсуждение.** Прогресс уровня технического сопровождения операций на органах гепатопанкреатобилиарной зоны, анестезиологического и реанимационного их обеспечения, техники выполнения первичных и повторных хирургических вмешательств привел к существенному снижению послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений (до 2,63 % от 5–6 % по данным годовых отчетов за предыдущие 5 лет). **Заключение.** Серьезные возможные исходы послеоперационных гнойно-септических осложнений требуют совершенствования методов их профилактики и коррекции.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, болезни печени, болезни поджелудочной железы, послеоперационные гнойно-септические осложнения, гнойный холангит, перитонит, абсцесс печени, свищ

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., Гараев М.Р., Салимгареев И.З., Дорофеев В.Д., Петров Ю.В., Соколов С.В., Золотухин К.Н., Мирасова Г.Х. Интраперитонеальные гнойно-септические осложнения в хирургии органов гепатопанкреатобилиарной зоны: возможности современных методов коррекции. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):228–234. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-228-234>

Поступила в редакцию: 19.11.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 15.01.2025

Принята к публикации: 19.05.2025

Intraperitoneal Purulent-Septic Complications in Surgery of Organs of the Hepatopancreatobiliary Zone: Possibilities of Modern Methods of Correction

Mazhit A. Nartailakov^{1,2,*}, Marat R. Garaev^{1,2}, Ildar Z. Salimgareev², Vadim D. Dorofeev², Yuri V. Petrov², Sergey V. Sokolov², Konstantin N. Zolotukhin^{1,2}, Guldar Kh. Mirasova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

* **Correspondence to:** Mazhit A. Nartailakov, e-mail: nart-m@mail.ru

Abstract

Introduction. The increase in surgical activity for diseases of the hepatopancreatobiliary system has also led to a higher frequency of postoperative complications. The development of postoperative intra-abdominal purulent-septic complications is one of the main causes of adverse outcomes, which necessitates the improvement of their management methods. The aim of this study was to analyze a large clinical dataset in order to evaluate the incidence and structure of intra-abdominal purulent-septic complications after hepatopancreatobiliary surgery. **Materials and methods.** A large clinical dataset (4,292 cases) collected over five years was analyzed. The overall incidence of postoperative complications after hepatopancreatobiliary surgery was 4.7% (202 out of 4,292). Among these, purulent-septic complications accounted for 55.9%, or 2.63% of all procedures. **Results.** Among postoperative purulent-septic complications, the most common were suppurative cholangitis (23.0%), infected biliary leaks (19.5%), liver abscesses (15.9%) and perihepatic abscesses (14.2%). Less frequent were peritonitis (10.6%), abscesses of the omental bursa (8.8%), and incomplete intestinal fistulas (8.0%). **Discussion.** Advances in surgical technology, anesthetic and intensive care support, as well as improvements in the techniques of both primary and repeat hepatopancreatobiliary interventions, have led to a significant reduction in postoperative purulent-inflammatory complications (to 2.63%, compared with 5–6% according to annual reports from the previous five years). **Conclusion.** The potentially serious outcomes of postoperative purulent-septic complications require further refinement of preventive measures and management strategies.

Keywords: cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome, liver diseases, pancreatic diseases, postoperative purulent-septic complications, suppurative cholangitis, peritonitis, liver abscess, fistula

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: Nartailakov M.A., Garaev M.R., Salimgareev I.Z., Dorofeev V.D., Petrov Y.V., Sokolov S.V., Zolotukhin K.N., Mirasova G.Kh. Intraperitoneal purulent-septic complications in surgery of organs of the hepatopancreatobiliary zone: Possibilities of modern methods of correction. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):228–234. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-228-234>

Received: 19.11.2024

Revised: 15.01.2025

Accepted: 19.05.2025

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

Marat R. Garaev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Surgery, Transplantology and X-ray Diagnostics, Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0000-0002-0096-5318

Ildar Z. Salimgareev — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 1 (Abdominal Surgery Unit), orcid.org/0000-0000-0002-5694-3257

Vadim D. Dorofeev — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0009-0000-47792-1411

Yuri V. Petrov — Cand. Sci. (Med.), Endoscopic Department, orcid.org/0009-0004-6623-7841

Sergey V. Sokolov — Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, orcid.org/0000-0003-4033-7233

Konstantin N. Zolotukhin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Anaesthesiology and Intensive Care Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-6412-5262

Guldar Kh. Mirasova — Anaesthesiology and Intensive Care Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-0919-3529

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в структуре хирургических вмешательств на органах брюшной полости и брюшной стенки операции на печени, желчных протоках, поджелудочной железе стали одними из преобладающих [1, 2]. При этом значительно изменились диапазон и объем оперативных вмешательств на органах гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ) [2–4]. Улучшение технического обеспечения операций, периоперационного ведения пациентов привело к расширению показаний к выполнению объемных оперативных вмешательств на органах ГПБЗ. Так, рентген-эндоваскулярная эмболизация правой воротной вены приводила к увеличению объема левой доли печени, что позволяло выполнять расширенные гемигепатэктомии. Внедрение методик сосудистой реконструкции при выполнении панкреатодуоденальных резекций позволило повысить резектабельность и радикальность операции.

Повышение хирургической активности при заболеваниях ГПБЗ сопровождается и увеличением послеоперационных осложнений [5], среди которых наиболее значимыми являются гнойно-септические [5–7]. Развитие интраперитонеальных гнойно-септических осложнений (ИПГСО) зачастую требует проведения повторных вмешательств: релапаротомии, лапароскопической санации, чрескожно-пункционных малоинвазивных вмешательств [5, 8]. ИПГСО являются одной из основных причин летальных исходов в раннем послеоперационном периоде [9]. Поиск путей профилактики и лечения послеоперационных гнойно-септических осложнений и связанной с ними летальности остается актуальной проблемой.

Цель исследования: на основании анализа большого клинического материала изучить частоту развития и структуру внутрибрюшных гнойно-септических осложнений после операций на органах гепатопанкреатобилиарной зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу вошли данные ретроспективного когортного исследования. На проведение исследования было получено положительное заключение этического комитета. Нами проанализированы результаты оперативных вмешательств на органах ГПБЗ в отделениях хирургическом № 1 и гнойной хирургии РКБ им. Г.Г. Куватова за 5 последних лет (2019–2023 гг.). За указанный период выполнено 4292 операции на органах ГПБЗ (табл. 1). Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Как видно из таблицы 1, подавляющее количество операций (2768 из 4292, или 64,5 %) на органах ГПБЗ выполняется при неосложненной и осложненной желчнокаменной болезни, а также при последствиях перенесенных оперативных вмешательствах по поводу ЖКБ.

Строки 5 и 7 таблицы свидетельствуют об относительно небольшом количестве операций ($n = 211$) при раке печени, желчных протоков и желчного пузыря, поджелудочной железы. Однако эти операции, особенно гемигепатэктомии и панкреатодуоденальные резек-

ции, нередко сопряжены с вмешательствами на сосудах портоспеченочного бассейна. При этом требуется выполнение не только реконструктивно-пластических вмешательств на сосудах, но и взвешивающего подхода к интра- и послеоперационным периодам в плане профилактики осложнений.

Из строки 4 таблицы необходимо выделить операции ($n = 147$) при паразитарных заболеваниях печени: эхинококкозе и альвеококкозе, так как Республика Башкортостан считается эндемичным регионом по этим заболеваниям. Обширные операции при них (резекции печени при альвеококкозе, эхинококкэктомия при гигантских паразитарных кистах) нередко сопровождаются развитием послеоперационных осложнений, в том числе гнойно-септических.

По данным ретроспективного анализа клинического материала оценивали частоту ранних послеоперационных осложнений по всем нозологиям и в отдельности, выделив среди них гнойно-септические.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота всех осложнений после оперативных вмешательств на органах ГПБЗ составила 4,7 % (у 202 из 4292). Неинфекционные послеоперационные осложнения (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, внутрибрюшное кровотечение и др.) развились у 89 (2,07 %) больных, или у 44,1 % от общего числа осложнений. Гнойно-септические осложнения составили 55,9 %, или 2,63 % от общего числа операций (для сравнения, по данным годовых отчетов клиники за 2014–2018 годы доля таких осложнений варьировала от 5,1 до 6,0 %). По данным других авторов, анализировавших результаты операций именно на печени, билиарном дереве, поджелудочной железе, частота инфекционных осложнений составила от 2,0 до 25,1 % [5, 10–12]. Структура осложнений приведена в таблице 2. Анализ развития гнойных холангитов [6] показал, что чаще всего они являлись следствием прогрессирования имеющейся инфекции в желчных протоках (ЖП) на фоне холедохолитиаза (у 18 из 26 больных). У 8 пациентов с высоким блоком ЖП (высокие стриктуры холедоха, стриктуры ранее наложенных гепатоеюноанастомозов) холангит развился после чрескожного чреспеченочного рентген-эндобилиарного дренирования (ЧЧРЭБД). О возможности развития холангита после антеградной декомпрессии желчных протоков свидетельствуют и данные других авторов [13, 14]. В то же время и ретроградные способы декомпрессии (эндоскопические папиллосфинктеротомия и/или стентирование желчных протоков, назобилиарное дренирование) также могут осложниться восходящей инфекцией [14, 15]. При этом регургитационный холангит более резистентен к лечению, чем дренаж-ассоциированный холангит при ЧЧРЭБД [16]. Нами в ходе этапного лечения механической желтухи разработаны и внедрены рентген-эндобилиарные методы лечения холангита (при наличии предрасполагающей инфекции в ЖП) или его профилактики (для предупреждения дренаж-ассоциированной инфекции). Так, при холедохолитиазе, осложненном механической желтухой и холангитом, проводили ЧЧРЭБД с непре-

№ n/n	Нозология*	Объем операций**	Количество	
			Абс. (n = 4292)	% нозологиям
1	ЖКБ и ее осложнения (n = 2257)	ХЭ открытая	206	8,0
		ХЭ лапароскопическая	578	22,6
		ХЭ мини-лапаротомная	1559	61,0
		ХЭ + ХЛТ	148	5,8
		ХЭ + БДА	66	2,6
2	ПХЭС, резидуальный холедохолитиаз (n = 352)	ХЛТ мини-лапаротомная	31	8,8
		ЭПСТ, холедохолитоэкстракция	264	75,0
		ХЛТ + БДА	57	16,2
3	ПХЭС, деструкция или рубцовая стриктура холедоха (n = 159)	БДА	135	84,9
		Реконструкция БДА	21	13,2
		Наружное дренирование протоков	3	1,9
		Лапароскопическая резекция печени с цистэктомией	134	24,1
4	Кисты печени, доброкачественные опухоли (гемангиомы, гепатомы), паразитарные поражения (эхинококкоз, альвеококкоз) (n = 556)	Лапароскопическая эхинококкэктомия	7	1,2
		Лапаротомная эхинококкэктомия	113	20,3
		Лапаротомная резекция печени	275	49,5
		ГЭ (16 — опухоли, 11 — альвеококкоз)	27	4,9
		Резекция от 1 до 3 сегментов	20	36,4
5	Рак печени, желчных протоков, желчного пузыря (n = 55)	Гемигепатэктомия	8	14,5
		Резекция ГХ + БДА	15	27,3
		ХЭ + резекция печени	12	21,8
		Панкреатоцистоеюноанастомоз, продольный панкреатоеюноанастомоз	108	39,0
6	Кисты ПЖ, хронический панкреатит, доброкачественные образования ПЖ (n = 277)	ПДР	56	35,9
		Дистальные резекции ПЖ	49	17,7
		БДА	44	15,9
		Наружное чрескожное дренирование	20	7,2
		Паллиативные операции	56	35,9
7	Рак ПЖ (n = 156)	Дистальные резекции ПЖ	14	9,0
		ПДР	86	55,1
		Чрескожные дренирующие вмешательства	10	5,6
8	Острый панкреатит (n = 180)	Секвестрнекрэктомия ПЖ	170	94,4

Таблица 1. Нозологии и объем операций на органах ГПБЗ

Table 1. Nosologies and volume of operations on organs of the hepatopancreatobiliary zone

Примечания: * нозологии: ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ПХЭС — постхолецистэктомический синдром, ПЖ — поджелудочная железа; ** объем операций: ХЭ — холецистэктомия, ХЛТ — холедохолитотомия, ЭПСТ — эндоскопическая папиллосфинктеротомия, БДА — билиодигестивный анастомоз, ГЭ — гемигепатэктомия, ГХ — гепатохоледох, ПДР — панкреатодуоденальная резекция.

Notes: * nosologies: ЖКБ — cholelithiasis, ПХЭС — postcholecystectomy syndrome, ПЖ — pancreas, ** volume of operations: ХЭ — cholecystectomy, ХЛТ — choledocholithotomy, ЭПСТ — endoscopic papillosphincterotomy, БДА — biliodigestive anastomosis, ГЭ — hemihepatectomy, ГХ — hepatocholedochus, ПДР — pancreatoduodenal resection.

№ n/n	Характер осложнений	Количество*	
		Абс.	в %
1	Гнойные холангиты	26	23,0
2	Инфицированные желчные затеки, биломы	22	19,5
3	Абсцессы печени	18	15,9
4	Подпеченочный и/или поддиафрагмальный абсцессы	16	14,2
5	Перитониты	12	10,6
6	Абсцессы сальниковой сумки	10	8,8
7	Несформированные кишечные свищи	9	8,0
ИТОГО		113	100,0

Таблица 2. Структура гнойно-септических осложнений после операций на органах ГПБЗ

Table 2. The structure of purulent-septic complications after operations on organs of the hepatopancreatobiliary zone

Примечание: * количество больных с такими гнойно-септическими процессами в нашей клинике значительно больше за счет их поступления из районов и городов РБ.

Note: * The number of patients with such purulent-septic processes in our clinic is significantly higher due to their admission from the regions and cities of the Republic of Bashkortostan.

ривным проточным промыванием растворами антисептиков (в том числе с учетом антибиотикочувствительности микрофлоры желчи) дренажного катетера [17]. Для предупреждения восходящего холангита при чрескожном наружно-внутреннем дренировании ЖП нами был разработан и внедрен в клинику способ дренирования протоков без низведения дренажа в двенадцатиперстную кишку [18]. Это позволяет сохранить структуру и функцию сфинктера Одди, препятствует регургитации содержимого кишки в ЖП и позволяет исключить развитие восходящего холангита. Инфицированные желчные затеки, подпеченочные и/или поддиафрагмальные абсцессы, биломы и абсцессы печени развивались как следствие прогрессирования гнойных холангитов, недостаточного гемо- или холестаза при холецистэктомиях или резекциях печени, несостоятельности швов БДА. Купирование таких осложнений выполнялось малоинвазивным чрескожным под УЗИ-контролем дренированием полостей, оказавшемся эффективным в большинстве случаев (у 50 из 56 пациентов). Лишь в 6 случаях потребовалась релапаротомия. Малоинвазивные пункционно-дренирующие вмешательства при формировании послеоперационных инфицированных полостных образований предпочитают большинство авторов [19–22]. Перитониты в большинстве случаев (у 10 из 12 пациентов) развились как осложнение гнойного панкреатита, и в единичных случаях — как результат несостоятельности швов БДА ($n = 1$) или панкреатоеюноанастомоза после ПДР ($n = 1$). В лечении послеоперационных перитонитов, кроме санационных релапаротомий, в ряде случаев выполняли селективную эндоваскулярную инфузию антимикробных и антиоксидантных препаратов, что улучшало результаты лечения этой тяжелой категории больных [23]. О тяжелом течении вторичного и третичного перитонитов после операций по поводу панкреонекроза, нередко требующих неоднократных санационных релапаротомий, свидетельствуют сообщения и других авторов [24, 25]. Абсцессы сальниковой сумки и несформированные кишечные свищи были следствием прогрессирования гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости и забрюшинной клетчатке у больных деструктивным панкреатитом, зачастую неоднократно оперированных в ЦРБ. У части пациентов ($n = 10$) в случаях отграниченных гнойников удалось их купировать чрескожными пункционно-дренирующими вмешательствами. В 9 случаях тяжелых деструктивных форм панкреонекроза выявлены несформированные свищи 12-перстной ($n = 3$), тощей ($n = 1$) и поперечно-ободочной ($n = 5$) кишок. При несформированных свищах толстой кишки выполняли илеостомию (умер 1 пациент), при дуоденальных и тощекишечных свищах их ушивали и отключали (дуоденизация с гастроэнтероанастомозом, умерли 2 больных). О высокой частоте летальности при несформированных дуоденальных свищах сообщают и другие авторы [26, 27]. Всего после операций на органах ГПБЗ умерли 52 (1,2 %) пациента. Из них 24 пациента умерли вследствие развития тяжелых послеоперационных гнойно-септических

осложнений. Таким образом, при развитии послеоперационных инфекционных осложнений летальность была высокой (24 из 113 больных или 21,2 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов операций на органах ГПБЗ показал, что прогресс уровня их технического сопровождения, анестезиологического и реанимационного обеспечения, техники выполнения первичных и повторных хирургических вмешательств привел к существенному снижению послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений (до 2,63 от 5–6 % по данным годовых отчетов за предыдущие 5 лет). Своевременное выявление и лечение развившихся инфекционных очагов преимущественно малоинвазивными методиками позволяет избежать или уменьшить вероятность развития вторичных осложнений, таких как абдоминальный сепсис, несформированные кишечные свищи и т.д. В то же время достигнутые успехи в этом направлении не должны отвлекать хирургов от поиска путей как профилактики, так и лечения различных послеоперационных осложнений, что согласуется с мнением многих авторов [28–30].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. М.; 2023.
2. Ревинский А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Марков П.В., Гогия Б.Ш., Горин Д.С. и др. Хирургическая помощь в Российской Федерации: информационно-аналитический сборник за 2022 год. М.: Доминант; 2023.
3. Чубовский А.И. Анализ эффективности различных методов лапароскопической хирургии при лечении заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2024;4:133–9.
4. Дынько В.Ю., Кулагин В.В., Габриэль С.А., Мамишев А.К., Дурлештер В.М., Макаренко А.С. и др. Современные эндоскопические технологии при хроническом кальцинозном панкреатите. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2024;6:15–19. DOI: 10.17116/hirurgia202406115
5. Загайнов В.Е., Руина О.В., Заречнова Н.В., Кучин Д.М., Киселев Н.В., Наралиев Н.У. и др. Инфекционные осложнения после плановых оперативных вмешательств на печени и поджелудочной железе. Анналы хирургической гепатологии. 2023;28(4):71–80. DOI: 10.16931/1995-5464.2023-4-71-80
6. Нартайлаков М.А., Соколов С.В., Соколов В.П., Грицаенко А.И., Мухамедьянов И.Ф., Рибсберг Р.Ю. Анализ осложнений антеградных рентгеноэндобилиарных вмешательств у больных механической желтухой. Медицинский вестник Башкортостана. 2017;12(4(70)):9–13.
7. Мазаник А.В., Блахов Н.Ю., Чуманевич О.А., Банщикова К.Л., Пацай Д.И., Трухан А.П. Раннее оперативное лечение тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии. Хирургия. Восточная Европа. 2023;12(4):417–31. DOI: 10.34883/PI.2023.12.4.032
8. Сталева К.В., Новиков С.В., Ярцев П.А., Тетерин Ю.С., Макаров А.В., Басханов Ш.А. и др. Возможности минимально инвазивных вмешательств в лечении осложнений, связанных с внутрибрюшными конкрементами после видеолапароскопической холецистэктомии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2024;5:14–20. DOI: 10.17116/hirurgia202405114
9. Яшнов А.А., Лобанов С.Л. Проблемы прогнозирования и ранней диагностики деструкции при остром холецистите. Новосибирск: Немо Пресс; 2024.
10. Morikawa T, Ishida M, Iseki M, Aoki S, Hata T, Kawaguchi K, et al. Liver resections in patients with prior bilioenteric anastomosis are predisposed to develop organ/space surgical site infections and biliary leakage: results from a propensity score matching analysis. Surg Today. 2021;51(4):526–36. DOI: 10.1007/s00595-020-02105-4
11. Mentor K, Ratnayake B, Akter N, Alessandri G, Sen G, French J.J, et al. Meta-analysis and meta-regression of risk factors for surgical site infections in hepatic and pancreatic resection. World J. Surg. 2020;44(12):4221–30. DOI: 10.1007/s00268-020-05741-6

- 12 Осипов А.В., Демко А.Е. Билирное дренирование после лапароэндоскопических вмешательств при остром холангите. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2022;17(2):52–56. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_2_52
- 13 Охотников О.И., Яковлева М.В., Григорьев С.Н., Пахомов В.И., Григорьев Н.Н., Охотников О.О. Инфекционные осложнения при различных вариантах чрескожного наружно-внутреннего билирного дренирования при механической желтухе опухолевого генеза. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):51–9. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-51-59
- 14 Кашаева М.Д., Прошин А.В., Прошина Л.Г., Швецов Д.А., Дюков Д.С. Анатомическая характеристика и клиническое обоснование эндобилирных операций при доброкачественной механической желтухе. Вестник Новгородского государственного университета. 2023;4(133):505–19. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).505-519
- 15 Охотников О.И., Яковлева М.В., Григорьев С.Н., Пахомов В.И. Супрапиллярное и транспиллярное наружно-внутреннее дренирование желчного дерева при синдроме механической желтухи опухолевого генеза. Российский онкологический журнал. 2018;23(1):14–9. DOI: 10.18821/1028-9984-2018-23-1-14-19.
- 16 Леоненко С.Н., Воронов А.Н., Капитанова Л.Э., Федорец А.В., Абрамова К.И. Профилактика осложнений эндоскопических транспиллярных вмешательств. Таврический медико-биологический вестник. 2022;25(3):231–4. DOI: 10.29039/2070-8092-2022-25-3-231-234
- 17 Соколов С.В., Соколов В.П., Баязитова Г.Р., Салимгареев И.З., Логинов М.О., Мушарапов Д.Р. и др. Эндобилирная хирургия в комплексном лечении механической желтухи. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;13(3(75)):22–7.
- 18 Нартайлаков М.А., Нуриахметов Р.Р., Соколов В.П., Соколов С.В. Способ наружно-внутреннего дренирования желчных протоков у больных с механической желтухой, вызванной проксимальным блоком желчных путей, без низведения дренажа в двенадцатиперстную кишку: патент Российская Федерация 2718276 от 01.04.2020.
- 19 Бабабейли Э.Ю. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем УЗИ и КТ при лечении абсцессов брюшной полости. Хирургия. Восточная Европа. 2024;13(4):602–9. DOI: 10.34883/PI.2024.13.4.025
- 20 Ahmed M., Alam J., Hussain S., Aslam M. Prospective randomized comparative study of percutaneous catheter drainage and percutaneous needle aspiration in the treatment of liver abscess. ANZ J Surg. 2021;91(3):E86–90. DOI: 10.1111/ans.16461
- 21 Gupta A., Thakur N., Chaudhary A.K., Patel U., Arti. Clinical outcomes of liver abscesses in adults: a 10-year experience at a Tertiary care center in Northern India. Cureus. 2024;16(12):e75454. DOI: 10.7759/cureus.75454
- 22 Амарантов Д.Г., Павлова В.Н., Баринаева А.С. Абсцессы печени: современные подходы к диагностике и лечению. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2025;(1):93–9. DOI: 10.17116/hirurgia202501193
- 23 Гараев М.Р., Нартайлаков М.А., Логинов М.О., Дорофеев В.Д., Гиниятуллин Б.Р., Бурханов А.К. и др. Эндоваскулярная терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):36–41. DOI: 10.24060/2076-3093-2024-14-1-36-41
- 24 Савин Д.В., Демин Д.Б., Железнов Л.М. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе. Медицинская наука и образование Урала. 2022;23(1(109)):132–5. DOI: 10.36361/1814-8999-2022-23-1-132-135
- 25 Белоконов В.И., Пушкин С.Ю., Храновский Д.Г., Антропов И.В., Катков С.С., Николаев А.В. и др. Патогенетическое обоснование объема операции у пациентов в зависимости от категории некротического панкреатита. Военная медицина. 2024;4(73):115–22. DOI: 10.51922/2074-5044.2024.4.115
- 26 Левчик Е.Ю., Городецкий Е.Б., Каштанова К.В. Факторы, ассоциированные с ростом летальности пациентов с несформированными боковыми свищами двенадцатиперстной кишки. Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. 2024;1:8–14. DOI: 10.54866/27129632_2024_1_8
- 27 Yu Lei, Fu Xinyu, Zhang Jinpeng, Ren Huajian, Ren Jianan. Management of acute necrotizing pancreatitis with duodenal fistula. World Journal of Surgical Infection. 2024;3(1):32–5. DOI: 10.4103/wjsi.wjsi_5_24
- 28 Солодкий В.А., Кригер А.Г., Горин Д.С., Двухжилов М.В., Ахаладзе Г.Г., Гончаров С.В. и др. Панкреатодуоденальная резекция — результаты и перспективы (двухцентровое исследование). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023;5:13–21. DOI: 10.17116/hirurgia20230511
- 29 Тимербулатов М.В., Гришина Е.Е., Азиев М.М., Зиганшин Т.М. Роботическая реконструкция желчных протоков после ятрогенного повреждения. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023;11(2):41–7. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-2-41-47
- 30 Нечай Т.В., Панин С.И., Сажин А.В., Быков А.В., Щербаков Н.А., Перушина Е.А. и др. Сравнение робот-ассистированных и традиционных видеоэндоскопических операций в РФ. (Результаты систематического обзора и метаанализа). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;6:88–101. DOI: 10.17116/hirurgia202206188

REFERENCES

- 1 Healthcare in Russia. 2023. Statistical compilation Moscow; 2023 (In Russ.).
- 2 Revishvili A.Sh., Olovyan V.E., Sazhin V.P., Markov P.V., Gogiya B.Sh., Gorin D.S., et al. Surgical care in the Russian Federation: information and analytical compilation for 2022. Moscow: Dominant; 2023 (In Russ.).
- 3 Chubovsky A.I. Analysis of the effectiveness of various methods of laparoscopic surgery in the treatment of diseases of the gallbladder and biliary tract. Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research. 2024;4:133–9 (In Russ.).
- 4 Dynko V.Yu., Kulagin V.V., Gabriel S.A., Mamishev A.K., Dursleshter V.M., Makarenko A.S., et al. Modern endoscopic technologies for chronic calcifying pancreatitis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2024;6:15–9 (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/hirurgia202406115
- 5 Zagainov V.E., Ruina O.V., Zarechnova N.V., Kuchin D.M., Kiselev N.M., Naraliev N.U., et al. Infectious complications after elective surgeries on the liver and pancreas. Annals of HPB Surgery. 2023;28(4):71–80 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2023-4-71-80
- 6 Nartaylakov M.A., Sokolov S.V., Sokolov V.P., Gritsaenko A.I., Mukhamedyanov I.F., Risberg R.Yu. Analysis of complications of antegrade x-ray endovascular interventions in patients with obstructive jaundice. Bashkortostan Medical Journal. 2017;12(4(70)):9–13 (In Russ.).
- 7 Mazanik A.V., Blakhov N.YU., Chumanovich O.A., Banskhykova K.L., Patsai D.I., Trukhan A.P. Early surgical treatment of severe acute pancreatitis of biliary etiology. Surgery. Eastern Europe. 2023;12(4):417–31 (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2023.12.4.032
- 8 Staleva K.V., Novikov S.V., Yartsev P.A., Teterin Yu.S., Makarov A.V., Baskhanov Sh.A., et al. Minimally invasive interventions for complications associated with intra-abdominal calculi after laparoscopic cholecystectomy. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2024;5:14–20 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202405114
- 9 Yashnov A.A., Lobanov S.L. Problems of prognosis and early diagnostics of destruction in acute cholecystitis. Novosibirsk: Nemo Press; 2024 (In Russ.).
- 10 Morikawa T., Ishida M., Iseki M., Aoki S., Hata T., Kawaguchi K., et al. Liver resections in patients with prior bilioenteric anastomosis are predisposed to develop organ/space surgical site infections and biliary leakage: results from a propensity score matching analysis. Surg Today. 2021;51(4):526–36. DOI: 10.1007/s00595-020-02105-4
- 11 Mentor K., Ratnayake B., Akter N., Alessandri G., Sen G., French J.J., et al. Meta-analysis and meta-regression of risk factors for surgical site infections in hepatic and pancreatic resection. World J. Surg. 2020;44(12):4221–30. DOI: 10.1007/s00268-020-05741-6
- 12 Osipov A.V., Demko A.E. Biliary drainage after laparoendoscopic interventions in acute cholangitis. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2022;17(2):52–6 (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2022_17_2_52
- 13 Okhotnikov O.I., Yakovleva M.V., Grigoriev S.N., Pakhomov V.I., Grigoriev N.N., Okhotnikov O.O. Infectious complications after different percutaneous external-internal biliary drainage techniques for malignant jaundice. Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy. 2021;4(2):51–9 (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-51-59
- 14 Kashaeva M. D., Proshina A. V., Proshina L. G., Shvetsov D. A., Dyukov D. S. Anatomical characteristics and clinical rationale of endobiliary surgeries for benign obstructive jaundice. Vestnik NovSU. 2023;4(133):505–19 (In Russ.). DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).505-519
- 15 Okhotnikov O.I., Yakovleva M.V., Grigoriev S.N., Pakhomov V.I. Some features of cholestasis in cancer patients during the reduction of liver functional reserves. Russian Journal of Oncology. 2018;23(1):14–9 (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2018-23-1-14-19

- 16 Leonenko S.N., Voronov A.N., Kapitanova L.E., Fedorets A.V., Abramova K.I. Prevention of complications of endoscopic transpapillary interventions. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2022;25(3):231–4 (In Russ.). DOI: 10.29039/2070-8092-2022-25-3-231-234
- 17 Sokolov S.V., Sokolov V.P., Bayazitova G.R., Salimgareev I.Z., Loginov M.O., Musharapov D.R., et al. Endobiliary surgery in complex treatment of mechanical jaundice. *Bashkortostan Medical Journal*. 2018;13(3(75):22–7 (In Russ.).
- 18 Nartailakov M.A., Nuriakhmetov R.R., Sokolov V.P., Sokolov S.V. Method of external-internal drainage of bile ducts in patients with mechanical jaundice caused by proximal block of bile ducts, without lowering the drainage into the duodenum: Russian Federation patent 2718276. 2020 Apr 01 (In Russ.).
- 19 Bababeyli E. Minimally invasive surgical interventions under ultrasound and ct control in abdominal abscesses treatment. *Surgery. Eastern Europe*. 2024;13(4):602–9 (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2024.13.4.025
- 20 Ahmed M., Alam J., Hussain S., Aslam M. Prospective randomized comparative study of percutaneous catheter drainage and percutaneous needle aspiration in the treatment of liver abscess. *ANZ J Surg*. 2021;91(3):E86–90. DOI: 10.1111/ans.16461
- 21 Gupta A., Thakur N., Chaudhary A.K., Patel U., Arti. Clinical outcomes of liver abscesses in adults: a 10-year experience at a Tertiary care center in Northern India. *Cureus*. 2024;16(12):e75454. DOI: 10.7759/cureus.75454
- 22 Amarantov D.G., Pavlova V.N., Barinova A.S. Liver abscesses: modern approaches to diagnosis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2025;1:93–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202501193
- 23 Garaev M.R., Nartailakov M.A., Loginov M.O., Dorofeev V.D., Giniyatullin B.R., Burkanov A.K., et al. Endovascular therapy in the combination treatment of widespread purulent peritonitis. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(1):36–41 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2024-14-1-36-41
- 24 Savin D.V., Demin D.B., Zhelezov L.M. Acute severe pancreatitis as a surgical problem at the present stage. *Medical science and education of Ural*. 2022;23(1(109)):132–5 (In Russ.). DOI: 10.36361/1814-8999-2022-23-1-132-135
- 25 Belokonev V.I., Pushkin S.YU., Khranovsky D.G., Antropov I.V., Katkov S.S., Nikolaev A.V., et al. Pathogenetic rationale for the volume of operation in patients depending on the category of necrotic pancreatitis. *Military medicine*. 2024;4(73):115–22 (In Russ.). DOI: 10.51922/2074-5044.2024.4.115
- 26 Levchik E.Yu., Gorodetsky E.B., Kashtanova K.V. Factors associated with increased mortality in patients with unformed lateral duodenal fistulas. *The Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze*. 2024;1:8–14 (In Russ.). DOI: 10.54866/27129632_2024_1_8
- 27 Yu Lei, Fu Xinya, Zhang Jinpeng, Ren Huajian, Ren Jianan. Management of acute necrotizing pancreatitis with duodenal fistula. *World Journal of Surgical Infection*. 2024;3(1):32–5. DOI: 10.4103/wjsi.wjsi_5_24
- 28 Solodky V.A., Kriger A.G., Gorin D.S., Dvukhzhilov M.V., Akhaladze G.G., Goncharov S.V., et al. Pancreaticoduodenectomy — results and prospects (two-center study). *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;5:13–21 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202305113
- 29 Timerbulatov M.V., Grishina E.E., Aziev M.M., Ziganshin T.M. Robotic reconstruction of bile ducts after iatrogenic injury. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023;11(2):41–7 (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-2-41-47
- 30 Nechay T.V., Panin S.I., Sazhin A.V., Bykov A.V., Kuznetsov A.A., Tyagunov A.E., et al. Comparison of robot-assisted and conventional endoscopic surgeries in the Russian Federation. (A systematic review and meta-analysis). *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;6:88–101 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202206188

© Нартайлаков М.А., Гараев М.Р., Салимгареев И.З., Дорофеев В.Д., Петров Ю.В., Соколов С.В., Золотухин К.Н., Мирасова Г.Х., 2025

© Nartailakov M.A., Garaev M.R., Salimgareev I.Z., Dorofeev V.D., Petrov Y.V., Sokolov S.V., Zolotukhin K.N., Mirasova G.Kh., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-235-243>

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения колоректального рака у пациентов старческой возрастной группы с применением малоинвазивных технологий

В.Н. Галкин^{1,2}, Д.В. Ерыгин², А.О. Орозбеков^{1,*}, И.А. Скляр², В.К. Лядов², Д.О. Корнев²¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва² Онкологический центр № 1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина, Россия, Москва*** Контакты:** Орозбеков Арзымат Орозбекович, e-mail: orozbekov_a@student.sechenov.ru

Галкин Всеволод Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, orcid.org/0000-0002-6619-6179

Ерыгин Дмитрий Валерьевич — д.м.н., онкологическое отделение № 2, orcid.org/0000-0002-7278-8525

Орозбеков Арзымат Орозбекович — кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, orcid.org/0009-0000-3829-839X

Скляр Илья Алексеевич — онкологическое отделение № 2, orcid.org/0009-0007-8172-8122

Лядов Владимир Константинович — д.м.н., профессор, онкологическое отделение № 4, orcid.org/0000-0002-7281-3591

Корнев Дмитрий Олегович — онкологическое отделение № 4, orcid.org/0000-0002-7783-0809

Аннотация

Введение. Колоректальный рак (КРР) остается одной из наиболее распространенных причин онкологической заболеваемости и смертности, особенно среди лиц старших возрастных групп. Старение населения и рост продолжительности жизни способствуют увеличению доли пожилых пациентов, у которых диагностируется КРР. Учитывая полиморбидность, функциональные ограничения и высокий риск осложнений, выбор оптимального хирургического подхода в этой популяции представляет значительные сложности, что свидетельствует о клинической значимости сравнительного анализа различных хирургических подходов у данной категории пациентов. Цель исследования — сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов старческой возрастной группы с раком ободочной кишки в зависимости от хирургического доступа. **Материалы и методы.** В исследование включены 140 пациентов, которым выполнялись лапаротомные и лапароскопические вмешательства. Проводилась оценка демографических и клинико-морфологических характеристик, интра- и послеоперационных параметров, частота осложнений по классификации Clavien—Dindo (Клавьен — Диндо), а также показатели выживаемости. **Результаты.** Установлено, что лапароскопические вмешательства характеризуются более короткой госпитализацией, но сопоставимыми показателями общей выживаемости у пациентов обеих групп. Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien—Dindo была сопоставимой между группами, за исключением осложнений II степени, которые чаще встречались при лапаротомии. Статистически значимых различий по послеоперационной летальности и стадии заболевания между группами не выявлено. **Обсуждение.** Современные данные литературы и полученные результаты подтверждают безопасность и эффективность лапароскопического подхода у пациентов старческого возраста при КРР. Миниинвазивные вмешательства ассоциируются с меньшей интраоперационной травматичностью и благоприятным послеоперационным течением. Однако необходимость тщательного предоперационного отбора сохраняется, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности малоинвазивных технологий при хирургическом лечении колоректального рака у пациентов старшей возрастной группы.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак ободочной кишки, пожилые, лапароскопия, лапаротомия, послеоперационные осложнения, интраоперационные осложнения, выживаемость, малоинвазивные хирургические операции

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: Галкин В.Н., Ерыгин Д.В., Орозбеков А.О., Скляр И.А., Лядов В.К., Корнев Д.О. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения колоректального рака у пациентов старческой возрастной группы с применением малоинвазивных технологий. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):235–243. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-235-243>

Поступила в редакцию: 24.06.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 25.07.2025

Принята к публикации: 31.07.2025

Comparative Analysis of Surgical Treatment Outcomes for Colorectal Cancer in Elderly Patients Using Minimally Invasive Techniques

Vsevolod N. Galkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, orcid.org/0000-0002-6619-6179

Dmitriy V. Erygin — Dr. Sci. (Med.), Oncology Unit No. 2, orcid.org/0000-0002-7278-8525

Arzymat O. Orozbekov — Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, orcid.org/0009-0000-3829-839X

Ilya A. Sklyar — Oncology Unit No. 2, orcid.org/0009-0007-8172-8122

Vladimir K. Lyadov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Oncology Unit No. 4, orcid.org/0000-0002-7281-3591

Dmitrii O. Kornev — Oncology Unit No. 4, orcid.org/0000-0002-7783-0809

Vsevolod N. Galkin^{1,2}, Dmitriy V. Erygin², Arzymat O. Orozbekov^{1}, Ilya A. Sklyar², Vladimir K. Lyadov², Dmitrii O. Kornev²*

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Arzymat O. Orozbekov, e-mail: orozbekov_a@student.sechenov.ru

Abstract

Introduction. Colorectal cancer (CRC) remains one of the most common causes of cancer incidence and mortality, particularly among older adults. Population aging and increased life expectancy contribute to a growing proportion of elderly patients diagnosed with CRC. Considering comorbidities, functional limitations, and a high risk of complications, the choice of optimal surgical management in this population is challenging. Therefore, comparative analyses of different surgical strategies in this patient group present clinical significance. The aim of this study was to perform a comparative analysis of surgical outcomes in elderly patients with colon cancer depending on a surgical approach. **Materials and methods.** The study included 140 patients who underwent either laparotomic or laparoscopic surgery. Demographic and clinical and pathologic features, intra- and postoperative parameters, complication rates according to the Clavien—Dindo classification, as well as survival outcomes, were assessed. **Results.** Laparoscopic interventions were associated with shorter hospital stays, while overall survival rates were comparable between the two groups. The frequency of postoperative complications according to the Clavien—Dindo classification was similar; however, grade II complications occurred more frequently in the laparotomy group. No statistically significant differences were observed in postoperative mortality or disease stage between the groups. **Discussion.** Both current literature and the obtained results confirm the safety and effectiveness of the laparoscopic approach in elderly patients with CRC. Minimally invasive interventions are associated with reduced intraoperative trauma and more favorable postoperative recovery. Nevertheless, careful preoperative selection remains essential, particularly in patients with severe comorbidities. **Conclusion.** The findings indicate that minimally invasive procedures are safe and highly effective in the surgical management of colorectal cancer in elderly patients.

Keywords: colorectal cancer, colon cancer, elderly, laparoscopy, laparotomy, postoperative complications, intraoperative complications, survival, minimally invasive surgery

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: Galkin V.N., Erygin D.V., Orozbekov A.O., Sklyar I.A., Lyadov V.K., Kornev D.O. Comparative analysis of surgical treatment outcomes for colorectal cancer in elderly patients using minimally invasive techniques. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):235–243. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-235-243>

Received: 24.06.2025

Revised: 25.07.2025

Accepted: 31.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) представляет собой одно из самых часто встречающихся онкологических заболеваний, особенно среди людей старшего возраста. С увеличением продолжительности жизни и старением населения количество случаев этого заболевания продолжает расти [1]. По информации GLOBOCAN 2022, ежегодно в мире регистрируется 1 926 425 новых случаев колоректального рака среди мужчин и женщин, что составляет 9,6 % от всех случаев злокачественных новообразований и занимает третье место в мире по количеству заболевших онкологическими заболеваниями, уступая лишь раку легкого (2 206 771 случай) и раку молочной железы (2 261 419 случаев). Среди мужчин он также находится на третьей позиции среди всех злокачественных новообразований, уступая раку легких и раку простаты. У женщин КРР занимает второе место, следуя за злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочной железы. Смертность от колоректального рака составляет 935 173 случая в год, что эквивалентно 9,4 % от общего числа смертей от злокачественных новообразований [2]. Среди людей старше 65 лет КРР занимает первое место по заболеваемости, в возрастной группе 45–64 года находится на четвертой позиции, а среди лиц младше 44 лет не входит в пятерку наиболее распространенных злокачественных новообразований. При этом свыше 90 % случаев данного вида ЗНО выявляется у пациентов в возрасте 50 лет и старше. Частота заболеваемости раком ободочной кишки (РОК) у людей в возрасте 60–79 лет превышает аналогичный показатель среди лиц младше 40 лет более чем в 50 раз [3–5].

На основании полученных данных, большая часть пациентов с этим заболеванием — это люди пожилого и старческого возраста, составляющие до 70 % от всех случаев КРР [6].

На начало 2021 года в мире число людей в возрасте 65 лет и старше достигло 761 миллиона, что в 5,9 раза превышает показатель 1950 года (128 миллионов) и в 2,3 раза — 1991 года (333 миллиона). По среднему прогнозу ООН в последующие три десятилетия эта цифра может увеличиться в 2,1 раза, достигнув 1,664 миллиарда к началу 2050 года [7] (рис. 1).

У пациентов старших возрастных групп (75–90 лет по классификации ВОЗ от 2002 года) на момент диагностики заболевания, как правило, обнаруживается в среднем пять хронических заболеваний. Наиболее значимыми среди них являются сердечно-сосудистые и легочные заболевания, особенно в сочетании с анемией, а также снижением функции печени и почек, что часто наблюдается в пожилом возрасте. Многие исследования показывают, что у пожилых больных наблюдаются более высокие показатели осложнений и послеоперационной летальности, и возраст старше 60 лет может стать независимым фактором риска неблагоприятных исходов лечения [9–12].

Некоторые исследования подтверждают преимущество лапароскопического подхода перед открытым у пациентов старшего возраста. Например, такой подход снижает время госпитализации, способствует бо-

лее быстрой активизации пациентов после операции на толстой кишке, уменьшает болевой синдром и снижает количество послеоперационных осложнений [13–19]. Для пожилых людей, которые часто имеют хронические заболевания, вопросы выбора метода вмешательства становятся наиболее актуальными [20].

Лапароскопическая хирургия остается предпочтительным методом в связи с малой травматичностью, но, несмотря на все преимущества, для некоторых пациентов старшего возраста этот метод остается альтернативой открытой хирургии [21–23].

Настоящая работа посвящена сравнению клинических результатов лапароскопической и открытой хирургии у пациентов старческой возрастной группы (75–90 лет по классификации ВОЗ от 2002 года), больных раком ободочной кишки.

Мы проанализировали эффективность обеих методик в аспектах интра- и послеоперационного периода, а также частоты и структуры осложнений. Сравнительный анализ может определить наиболее оптимальные хирургические методы для пациентов старческой возрастной группы и разработать рекомендации для улучшения подходов к лечению колоректального рака у данной возрастной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводился ретроспективный анализ историй болезни 140 пациентов старческой возрастной группы (75–90 лет по классификации ВОЗ от 2002 года), подвергшихся хирургическому лечению по поводу рака ободочной кишки. Возраст больных составил 75–90 лет. В основную группу вошли 85 пациентов, которым операция выполнялась лапароскопическим доступом, в контрольную — 55 пациентов, которым выполнялись открытые операции. Все пациенты прооперированы в условиях Онкологического центра № 1 ГБУЗ

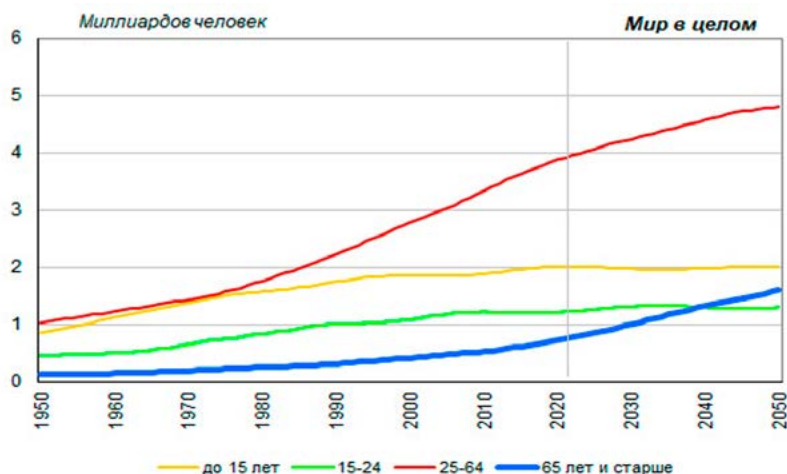


Рисунок 1. Численность населения мира по основным возрастным группам, 1950–2050 годы*, миллиардов человек

*Здесь и далее: 1950–2021 годы — оценки на основе имеющейся информации, 2022–2050 годы — результаты перспективных расчетов ООН пересмотра 2022 года по среднему варианту прогноза [8].

Figure 1. World population by major age groups, 1950–2050*, billion people

* Here and below: 1950–2021 — estimates based on available information, 2022–2050 — results of UN projections of the 2022 revision based on the medium variant of the forecast [8].

«ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» города Москвы в трех абдоминальных онкологических отделениях в период с 2019 по 2024 г. Критерии включения: гистологически подтвержденный рак ободочной кишки (РОК), плановое хирургическое вмешательство, наличие полных электронных медицинских карт в ЕМИАСе (единая медицинская информационно-аналитическая система) и выписных эпикризов, включая предоперационные, интраоперационные и ранние послеоперационные данные. Пациенты, которым проводилось экстренное вмешательство, с первично-множественными злокачественными заболеваниями и с IV стадией заболевания были исключены.

Всем пациентам были выставлены клинические диагнозы в центре амбулаторной онкологической помощи по месту прикрепления и проводились онкологические консилиумы с участием заведующих профильных отделений для определения тактики дальнейшего лечения до поступления в стационар. В предоперационном периоде все пациенты проходили стандартный перечень госпитальных обследований и в случае необходимости консультированы профильными специалистами. Проводилась стандартная антибактериальная и тромбопрофилактика. Все хирурги, участвовавшие в этом исследовании, проводят как лапароскопические, так и открытые операции на органах брюшной полости и малого таза, в том числе на толстом кишечнике. Послеоперационное ведение пациентов в лапароскопической и открытой группах не различалось.

Были изучены клинико-лабораторные и периоперационные данные, включая возраст, пол, индекс массы тела, послеоперационный койко-день, операционно-анестезиологические риски согласно шкалам Американского общества анестезиологов (ASA) и Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР). Для оценки общего состояния исследуемых групп применялась шкала EGOG.

Также изучены наличие сопутствующих заболеваний, стадия опухоли (до операции) определялась в соответствии с классификацией TNM-8 (2017) TNM Международного союза по борьбе с раком (UICC) (Собин и Комптон, 2010), локализация опухоли в ободочной кишке, гистологическая структура опухоли до операции.

Проведен анализ хирургических вмешательств, включая продолжительность операции и интраоперационные осложнения (кровопотеря, конверсия), время вертикализации пациентов после операции, стадию заболевания после операции, гистологическую структуру опухоли после операции.

Послеоперационные осложнения отслеживались в течение 30 дней после операции. Послеоперационная смертность определялась как смерть в результате осложнений хирургического вмешательства в послеоперационном периоде. Медиана наблюдения общей выживаемости и отдаленных результатов составила 30 месяцев (2–60 мес.). После выписки из больницы пациентам было рекомендовано контрольное обследование каждые три месяца в течение первых двух лет и каждые шесть месяцев в течение следующих пяти

лет. Этическое одобрение для проведения исследования было получено от Локального этического комитета Сеченовского Университета от 16.11.23, и конфиденциальность данных пациентов была соблюдена на протяжении всего исследования. Анализ количественных данных с нормальным распределением выполнялся с использованием t -критерия Стьюдента для независимых выборок. В случаях ненормального распределения использовался U -критерий Манна — Уитни. Категориальные переменные (например, наличие хронической патологии, осложнений, летальных исходов и рецидивов) анализировались с помощью χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера при малых объемах выборок. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0.05$. Все расчеты выполнялись с использованием программного обеспечения Stata версии 16.1 (StataCorp, Техас, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 140 пациентов старческого возраста, подвергшихся хирургическому лечению по поводу колоректального рака. Все пациенты были распределены на две группы: лапаротомную ($n = 55$) и лапароскопическую ($n = 85$) в зависимости от хирургического доступа. Демографические характеристики оказались сопоставимыми между группами. Половой состав различий не выявил (мужчины: 38,2% против 41,2%, $p = 0,86$), средний возраст пациентов также не различался статистически значимо ($81,6 \pm 3,8$ против $82,2 \pm 4,0$ года, $p = 0,323$).

По ключевым клиническим параметрам установлены достоверные различия. Так, количество послеоперационных койко-дней было значительно ниже в лапароскопической группе (медиана: 7,0 против 9,0 суток, $p < 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о меньшей травматичности и более быстром послеоперационном восстановлении при использовании малоинвазивных вмешательств, что, в частности, проявлялось в более быстром восстановлении моторной функции желудочно-кишечного тракта (раннем отхождении газов и стула), а также в возможности более ранней активизации пациента (рис. 2). При анализе шкалы ASA (American Society of Anesthesiologists) различия между группами отсутствовали (медиана 3,0 в обеих группах, $p = 0,297$), что подтверждает сопоставимость выборок по уровню предоперационного риска. Сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ) между группами, не выявил статистически значимых различий ($p = 0,916$). Это свидетельствует о сопоставимом соматическом статусе пациентов обеих групп по данному параметру, что исключает наличие существенных антропометрических различий, способных повлиять на тактику хирургического лечения (табл. 1).

При анализе сопутствующей хронической патологии, установленной до операции, в обеих исследуемых группах было выявлено, что чаще наблюдались гипертоническая болезнь и анемия. Гипертоническая болезнь выявлялась у 89,1% пациентов лапаротомной группы и у 84,7% пациентов лапароскопической группы, различия статистически незначимы ($p = 0,615$). Анемия

Показатель	Лапаротомия (n = 55)	Лапароскопия (n = 85)	p-значение
Мужчины, n (%)	21 (38,2 %)	35 (41,2 %)	0,86
Женщины, n (%)	34 (61,8 %)	50 (58,8 %)	0,75
Возраст, лет (среднее $\pm$ SD)	81,6 $\pm$ 3,8	82,2 $\pm$ 4,0	0,323
Послеоперационный койко-день, медиана (IQR)	9,0 (7,0–13,0)	7,0 (6,0–8,0)	$p < 0,001$
ИМТ (среднее $\pm$ SD)	25,86 $\pm$ 5,47	26,41 $\pm$ 5,77	0,571

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

легкой степени чаще встречалась в лапаротомной группе (87,3 % против 75,3 %), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,129$). Прочие состояния, такие как сахарный диабет (по 20 % в обеих группах, $p = 1,0$), хроническая болезнь почек, хронический бронхит и иные сопутствующие заболевания, не продемонстрировали статистически значимых различий (табл. 2).

На основании полученных данных исследуемые группы оказались сопоставимыми по спектру и частоте хронической сопутствующей патологии, что подтверждает их клиническую однородность на этапе дооперационной оценки.

Анализ распределения гистологической структуры злокачественных новообразований показал, что в обеих исследуемых группах основную долю составляют аденокарциномы различной степени дифференцировки, что соответствует эпидемиологическим данным о преобладании этой формы при колоректальном раке.

Распределение локализации опухоли между группами не продемонстрировало статистически значимых различий. В обеих когортах наибольшее количество новообразований приходилось на сигмовидную кишку и правые отделы ободочной кишки (восходящая ободочная кишка и слепая кишка). Эти результаты свидетельствуют о сопоставимости выборки по анатомо-топографическому признаку, что позволяет объективно сравнивать результаты лечения (табл. 3).

Проведенный анализ стадии опухолевого процесса до и после хирургического вмешательства показал, что в обеих группах (лапаротомной и лапароскопической) преобладали пациенты со II и III стадиями заболевания.

До операции в лапароскопической группе чаще диагностировались опухоли на ранней I стадии. В лапаротомной группе наблюдалась тенденция к большему числу случаев II–III стадий заболевания (табл. 4). Послеоперационное стадирование подтвердило сохранение аналогичной структуры стадий: большинство пациентов в обеих группах приходилось на II и III стадии (табл. 5). Это свидетельствует о высокой степени сопоставимости групп по стадиям на момент проведения радикального вмешательства.

Анализ интра- и послеоперационных параметров показал ряд достоверных различий между исследуемыми группами. Интраоперационная кровопотеря оказалась статистически значимо ниже в лапароскопической группе: медиана составила 50 мл против 150 мл в лапа-

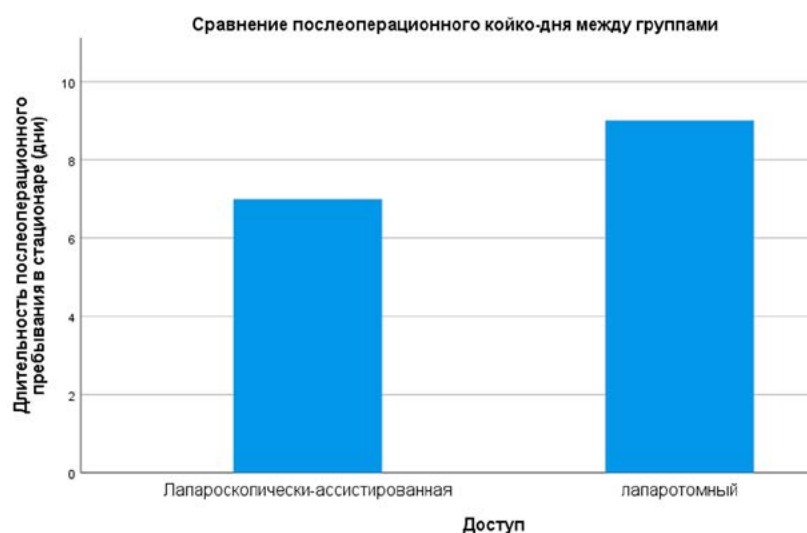


Рисунок 2. Сравнение послеоперационного койко-дня между группами
Figure 2. Comparison of postoperative hospital stay between groups

ротомной группе ($p < 0,001$). Это указывает на меньшую травматичность вмешательства и прецизионность работы с тканями при использовании малоинвазивного доступа. Продолжительность операции в лапароскопической группе была несколько выше (медиана: 150 минут против 135 минут), однако данное различие не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,138$). Частота послеоперационных осложнений, включая свищи, сепсис, несостоятельность анастомоза, нагноение послеоперационной раны, перитонит, полиорганную недостаточность и повторные операции, оказалась низкой и статистически значимо не различалась между группами ($p > 0,05$), что подтверждает безопасность и сопоставимый профиль рисков лапароскопического подхода в данной возрастной категории пациентов (табл. 6).

При анализе частоты послеоперационных осложнений по классификации Clavien—Dindo между группами лапаротомии и лапароскопии статистически значимое различие было выявлено только для осложнений II степени, которые чаще наблюдались в лапаротомной группе (20,0 % против 4,7 %, $p = 0,009$). Осложнения более высокой степени (III–V) встречались с сопоставимой частотой и не показали статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 7, рис. 3).

Проведенный анализ общей выживаемости, частоты летальных исходов и рецидивов/прогрессирования

Сопутствующие заболевания	Лапаротомия (n = 55)	Лапароскопия (n = 85)	p-значение
Гипертоническая болезнь	49 (89,1 %)	72 (84,7 %)	0,615
Сахарный диабет	11 (20,0 %)	17 (20,0 %)	1,0
ХБП	8 (14,5 %)	6 (7,1 %)	0,162
Хронический бронхит	9 (16,4 %)	1 (1,2 %)	0,001
Сердечная недостаточность	26 (47,3 %)	48 (56,5 %)	0,304
Нарушения ритма сердца	19 (34,5 %)	22 (25,9 %)	0,342

Таблица 2. Распространенность хронических заболеваний в исследуемых группах
Table 2. Prevalence of chronic diseases in the study groups

Группа	Слепая кишка	Восход. ободочн. кишка	Печен. изгиб ободочн. кишки	Попер.-ободочн. кишка	Селезен. изгиб ободочной кишки	Нисход. ободочн. кишка	Сигмов. кишка	Ректосигмоидное соединение
ЛС	21,2	18,8	11,8	5,9	2,4	9,3	29,4	1,2
ЛТ	9,1	25,5	16,4	10,9	5,5	9,1	23,6	0,0

Таблица 3. Распределение локализации опухоли (%)
Table 3. Distribution of tumor localization (%)

Стадия	Лапароскопия	Лапаротомия
I	17,6	5,5
II	36,5	47,4
III	45,9	47,3

Таблица 4. Распределение стадий заболевания до операции (%)
Table 4. Distribution of disease stages before surgery (%)

Стадия	Лапароскопия	Лапаротомия
Tis	1,2	0,0
I	23,6	16,4
II	42,4	49,1
III	33	34,6

Таблица 5. Распределение стадий заболевания после операции (%)
Table 5. Distribution of disease stages after surgery (%)

Показатель	Лапаротомия (n = 55)	Лапароскопия (n = 85)	p-значение
Интраоперационная кровопотеря, мл (Me, IQR)	150,0 (100,0–250,0)	50,0 (20,0–50,0)	0,001
Продолжительность операции, мин (Me, IQR)	135,0 (115,0–185,0)	150,0 (130,0–180,0)	0,138
Повторные операции	4 (7,3 %)	2 (2,4 %)	0,211
Несостоятельность анастомоза	3 (5,5 %)	1 (1,2 %)	0,300
Нагноение раны	5 (9,1 %)	3 (3,5 %)	0,263
Перитонит	3 (5,5 %)	3 (3,5 %)	0,680

Таблица 6. Интра- и послеоперационные показатели
Table 6. Intra- and postoperative parameters

Осложнение	Лапаротомия (n=55)	Лапароскопия (n=85)	p-значение
II степени	11 (20,0 %)	4 (4,7 %)	0,009
III степени	4 (7,3 %)	1 (1,2 %)	1,000
IV степени	1 (1,8 %)	2 (2,4 %)	1,000
V степени	1 (1,8 %)	2 (2,4 %)	1,000

Таблица 7. Распределение осложнений по степеням Clavien—Dindo
Table 7. Distribution of complications by Clavien—Dindo grades

заболевания показал сопоставимость результатов между лапаротомной и лапароскопической группами (табл. 8).

Средний период наблюдения составил 23,9 месяца. Медиана общей выживаемости в лапаротомной группе составила 22,0 месяца (IQR: 12,5–35,8), в лапароскопической — 23,0 месяца (IQR: 12,0–34,0), различие между группами статистически незначимо ($p = 0,916$) (рис. 4). Летальность составила 10,9% в лапаротомной группе и 12,9% в лапароскопической ($p = 0,796$), что свидетельствует о сопоставимом уровне послеоперационной выживаемости вне зависимости от метода хирургического вмешательства.

Частота возврата заболеваний в виде (рецидивов и метастазов) прогрессирования заболевания в лапаротомной группе составила 25,5%, в лапароскопической — 21,2% ($p = 0,681$), также без достоверных различий (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают данные современных публикаций о преимуществах лапароскопических вмешательств при КРР у пациентов старческой возрастной группы. В частности, метаанализ, проведенный в 2023 году, показал, что лапароскопические резекции сопровождаются меньшей кровопотерей, более низкой частотой послеоперационных осложнений и сокращением сроков госпитализации по сравнению с открытыми операциями [24, 25]. В исследовании Zhang et al. было установлено, что у пациентов старше 70 лет, перенесших лапароскопические операции по поводу КРР, общая и безрецидивная выживаемость сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов. Авторы подчеркнули, что минимально инвазивные вмешательства не ухудшают отдаленные онкологические результаты в пожилой популяции [26]. Согласно данным Hung et al., у пациентов, находящихся на гемодиализе, лапароскопические операции по поводу КРР ассоциируются с более быстрым восстановлением функции кишечника и аналогичными показателями общей и специфической выживаемости по сравнению с открытыми вмешательствами. Это свидетельствует о безопасности и эффективности лапароскопии даже у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [27]. Таким образом, при выборе хирургической тактики у пациентов старше 80 лет необходимо учитывать повышенные риски послеоперационных осложнений и летальности даже при использовании малоинвазивных технологий. Это требует интеграции гериатрических оценочных шкал в стандартный алгоритм предоперационного планирования [28–30].

На основании полученных данных лапароскопия может рассматриваться как предпочтительный метод хирургического лечения при колоректальном раке у геронтологических пациентов, обеспечивая оптимальный баланс между радикальностью вмешательства и постоперационной реабилитацией. Также в работе Shin et al. подчеркивается, что лапароскопия снижает уровень послеоперационного воспаления и ускоряет восстановление у пациентов старшего возраста [16].

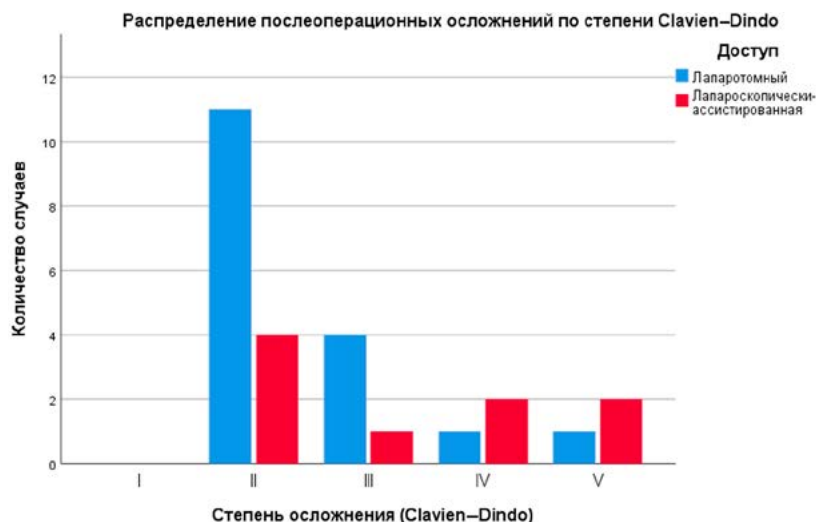


Рисунок 3. Групповое распределение осложнений по степеням Clavien—Dindo
Figure 3.

Показатель	Лапаротомия (n = 55)	Лапароскопия (n = 85)	p-значение
Общая выживаемость, мес (Me, IQR)	22,0 (12,5–35,8)	23,0 (12,0–34,0)	0,916
Летальность, n (%)	6 (10,9 %)	11 (12,9 %)	0,796
Рецидив / прогрессирование, n (%)	14 (25,5 %)	18 (21,2 %)	0,681

Таблица 8. Выживаемость и рецидивы

Table 8. Group distribution of complications according to Clavien—Dindo grades

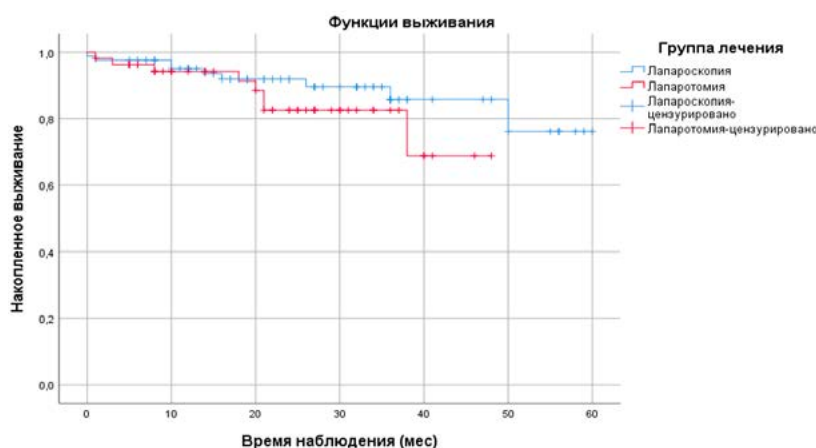


Рисунок 4. Кривая общей выживаемости пациентов после лапароскопических и лапаротомных вмешательств

Figure 4. Overall survival curve of patients after laparoscopic and laparotomic interventions

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно заключить, что лапароскопический доступ при хирургическом лечении колоректального рака у пациентов старческого возраста характеризуется меньшей интраоперационной кровопотерей, сокращением длительности госпитализации и времени восстановления. Демографические и клинические параметры, включая возраст, пол, индекс массы тела, функциональный статус (ECOG),

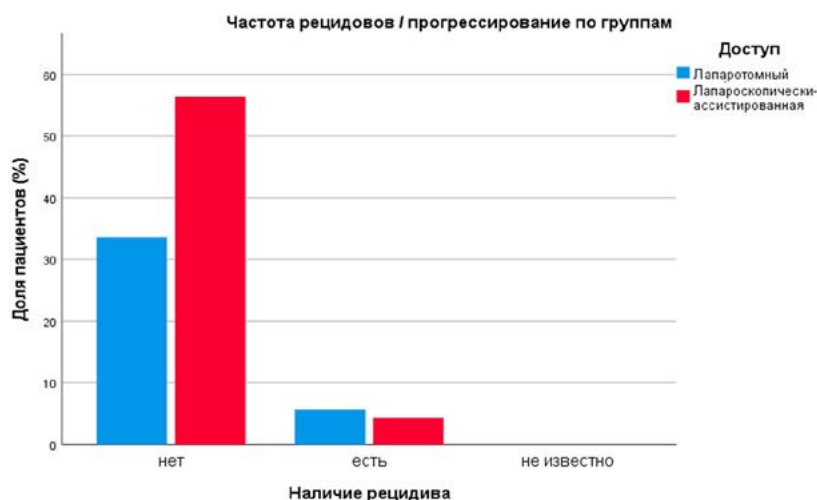


Рисунок 5. Частота рецидивов/прогрессирования по группам
Figure 5. Recurrence/progression rates by group

шкалу ASA и операционный риск по МНОАР, были сопоставимыми между группами, что обеспечивает достоверность сравнительного анализа. Частота рецидивов, медиана общей выживаемости и уровень послеоперационной летальности не продемонстрировали статистически значимые различия между лапаротомной и лапароскопической группами, что позволяет рассматривать малоинвазивные вмешательства как онкологически безопасную альтернативу открытому доступу у пациентов пожилого возраста. При этом тяжелые осложнения (III–V степени по классификации Clavien—Dindo) отмечались с одинаковой частотой в обеих группах, а осложнения II степени чаще встречались при лапаротомии. Подтвержденные данные о преимуществах лапароскопии позволяют рекомендовать данный метод для широкого внедрения в клиническую практику в лечении пациентов с колоректальным раком старческой возрастной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Старостин Р.А., Гатаулин Б.И., Валитов Б.Р., Гатаулин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник. 2021;12(4):52–59.
- 2 International Agency for Research on Cancer. World fact sheet — GLOBOCAN 2022. Lyon: Global Cancer Observatory, 2023.
- 3 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 4 Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- 5 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588
- 6 Нековаль В.М., Ефетов С.К., Царьков П.В. Гериатрический подход в лечении пациентов старческого возраста с колоректальным раком. Медицинский совет. 2021;(21-2):72–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-2-72-79
- 7 Щербакова Е.М. Старение населения мира по оценкам ООН 2022 года. Демоскоп Weekly. 2023;975–976:1–30.
- 8 World Population Prospects 2022. [cited 2025 Feb 9]. Available from: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>
- 9 Regional Implementation Strategy for the Madrid International Plan of Action on Ageing 2002: Report. Geneva: UN, 2002. [cited 2025 June 10]. Available from: <https://unece.org>

- 10 Черниковский И.Л., Гельфонд В.М., Загрядских А.С., Савчук С.А. Мини-инвазивная хирургия колоректального рака у больных старческого возраста. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(3):28–36. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-28-36
- 11 Фролова Ю.В., Никода В.В., Тюрина Е.А., Дымова О.В., Корчапкина Н.В., Михайлова А.А. и др. Основные факторы риска кардиоваскулярных осложнений на всех этапах хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;16(2):199–204. DOI: 10.17116/kardio202316021199
- 12 Глушков Н.И., Горшенин Т.Л., Беликова М.Я., Дулаева С.К., Боровик И.К. Результаты хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами местно-распространенного рака ободочной кишки. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2019;11(2):35–42. DOI: 10.17816/mech-nikov201911235-42
- 13 Kojimahara N., Sato Y., Sato Y., Kojimahara F., Takahashi K., Nakatani E. Longitudinal analysis of long-term outcomes of colorectal cancer after laparotomy and laparoscopic surgery: The Shizuoka study. PLoS One. 2023;18(11):e0294589. DOI: 10.1371/journal.pone.0294589
- 14 Shinji S., Yamada T., Matsuda A., Sonoda H., Ohta R., Iwai T., et al. Recent advances in the treatment of colorectal cancer: a review. J Nippon Med Sch. 2022;89(3):246–54. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-310
- 15 Fujii S., Tsukamoto M., Fukushima Y., Shimada R., Okamoto K., Tsuchiya T., et al. Systematic review of laparoscopic vs open surgery for colorectal cancer in elderly patients. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(7):573–82. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i7.573
- 16 Майстренко Н.А., Чирский В.С., Сазонов А.А., Ерохина А.А. Комплексный подход в обосновании хирургической тактики при местно-распространенных формах колоректального рака у пациентов старших возрастных групп. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2019;178(2):38–45. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45
- 17 Wang C., Gan L., Jiang K., Gao Z., Ye Y. Safety and efficacy of laparoscopic surgery versus open surgery in elderly patients with colon cancer: a propensity score matching cohort study. Dig Surg. 2022;39(5–6):255–62. DOI: 10.1159/000529223
- 18 Normann M., Ekerstad N., Angenete E., Prytz M. Mortality and morbidity after colorectal cancer resection surgery in elderly patients: a retrospective population-based study in Sweden. World J Surg Oncol. 2024;22(1):23. DOI: 10.1186/s12957-024-03316-6
- 19 Turri G., Caliskan G., Conti C., Martinelli L., De Giulio E., Ruzzenante A., et al. Impact of age and comorbidities on short- and long-term outcomes of patients undergoing surgery for colorectal cancer. Front Oncol. 2022;12:959650. DOI: 10.3389/fonc.2022.959650
- 20 Kędzia-Berut R., Berut M., Włodarczyk M., Włodarczyk J., Dzikowski A., et al. Colorectal cancer: Is it still a disease of the elderly? Pol Przegl Chir. 2023;149(0):41–5. DOI: 10.5604/01.3001.0054.0956
- 21 Rossi B.W.P., Labib P., Ewers E., Leong S., Coleman M., Smolarek S. Long-term results after elective laparoscopic surgery for colorectal cancer in octogenarians. Surg Endosc. 2020;34(1):170–6. DOI: 10.1007/s00464-019-06747-5
- 22 Fontani A., Martellucci J., Civitelli S., Tanzini G. Outcome of surgical treatment of colorectal cancer in the elderly. Updates Surg. 2011;63(4):233–7. DOI: 10.1007/s13304-011-0085-4
- 23 Chautard J., Alves A., Zalinski S., Bretagnol F., Valleur P., Panis Y. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. J Am Coll Surg. 2008;206(2):255–60. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.316
- 24 Person B., Cera S.M., Sands D.R., Weiss E.G., Vernava A.M., Nogueras J.J., et al. Do elderly patients benefit from laparoscopic colorectal surgery? Surg Endosc. 2008;22(2):401–5. DOI: 10.1007/s00464-007-9412-8
- 25 Luo W., Wu M., Chen Y. Laparoscopic versus open surgery for elderly patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of matched studies. ANZ J Surg. 2022;92(9):2003–17. DOI: 10.1111/ans.17972
- 26 Zhang L., Li Q., Hu C., Zhang Z., She J., Shi F. Real-world analysis of survival benefit of surgery and adjuvant therapy in elderly patients with colorectal cancer. Sci Rep. 2023;13(1):14866. DOI: 10.1038/s41598-023-41713-1
- 27 Hung H.Y., Huang S.H., Tsai T.Y., You J.F., Hsieh P.S., Lai C.C., et al. Comparative analysis of short- and long-term outcomes in laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer patients undergoing hemodialysis. Langenbecks Arch Surg. 2024;409(1):250. DOI: 10.1007/s00423-024-03440-7

- 28 Moug S.J., McCarthy K., Coode-Bate J., Stechman M.J., Hewitt J. Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the older person: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2015;4(3):311–8. DOI: 10.1016/j.amsu.2015.08.002
- 29 Song J.H., Shin Y., Lee K.H., Kim J.Y., Kim J.S. Correlation between inflammatory markers and enhanced recovery after surgery (ERAS) failure in laparoscopic colectomy. *Surg Today*. 2024 Nov 20. DOI: 10.1007/s00595-024-02958-z
- 30 Takano Y., Kai W., Kobayashi Y., Kanno H., Hanyu N. Short-term outcomes of colorectal cancer surgery in patients with dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):283. DOI: 10.1007/s00423-023-03016-x
- for colorectal cancer in elderly patients. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(7):573–82. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i7.573
- 16 Maistrenko N.A., Chirsky V.S., Sazonov A.A., Erokhina A.A. Comprehensive approach to choosing surgical tactics for locally advanced forms of colorectal cancer in patients of older age groups. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(2):38–45 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45
- 17 Wang C., Gan L., Jiang K., Gao Z., Ye Y. Safety and efficacy of laparoscopic surgery versus open surgery in elderly patients with colon cancer: a propensity score matching cohort study. *Dig Surg*. 2022;39(5–6):255–62. DOI: 10.1159/000529223
- 18 Normann M., Ekerstad N., Angenete E., Prytz M. Mortality and morbidity after colorectal cancer resection surgery in elderly patients: a retrospective population-based study in Sweden. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):23. DOI: 10.1186/s12957-024-03316-6
- 19 Turri G., Caliskan G., Conti C., Martinelli L., De Giulio E., Ruzzenante A., et al. Impact of age and comorbidities on short- and long-term outcomes of patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Front Oncol*. 2022;12:959650. DOI: 10.3389/fonc.2022.959650
- 20 Kędzia-Berut R., Berut M., Włodarczyk M., Włodarczyk J., Dzikowski A., et al. Colorectal cancer: Is it still a disease of the elderly? *Pol Przegl Chir*. 2023;14;96(0):41–5. DOI: 10.5604/01.3001.0054.0956
- 21 Rossi B.W.P., Labib P., Ewers E., Leong S., Coleman M., Smolarek S. Long-term results after elective laparoscopic surgery for colorectal cancer in octogenarians. *Surg Endosc*. 2020;34(1):170–6. DOI: 10.1007/s00464-019-06747-5
- 22 Fontani A., Martellucci J., Civitelli S., Tanzini G. Outcome of surgical treatment of colorectal cancer in the elderly. *Updates Surg*. 2011;63(4):233–7. DOI: 10.1007/s13304-011-0085-4
- 23 Chautard J., Alves A., Zalinski S., Bretagnol F., Valleur P., Panis Y. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. *J Am Coll Surg*. 2008;206(2):255–60. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.316
- 24 Person B., Cera S.M., Sands D.R., Weiss E.G., Vernava A.M., Nogueras J.J., et al. Do elderly patients benefit from laparoscopic colorectal surgery? *Surg Endosc*. 2008;22(2):401–5. DOI: 10.1007/s00464-007-9412-8
- 25 Luo W., Wu M., Chen Y. Laparoscopic versus open surgery for elderly patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of matched studies. *ANZ J Surg*. 2022;92(9):2003–17. DOI: 10.1111/ans.17972
- 26 Zhang L., Li Q., Hu C., Zhang Z., She J., Shi F. Real-world analysis of survival benefit of surgery and adjuvant therapy in elderly patients with colorectal cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):14866. DOI: 10.1038/s41598-023-41713-1
- 27 Hung H.Y., Huang S.H., Tsai T.Y., You J.F., Hsieh P.S., Lai C.C., et al. Comparative analysis of short- and long-term outcomes in laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer patients undergoing hemodialysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2024;409(1):250. DOI: 10.1007/s00423-024-03440-7
- 28 Moug S.J., McCarthy K., Coode-Bate J., Stechman M.J., Hewitt J. Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the older person: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2015;4(3):311–8. DOI: 10.1016/j.amsu.2015.08.002
- 29 Song J.H., Shin Y., Lee K.H., Kim J.Y., Kim J.S. Correlation between inflammatory markers and enhanced recovery after surgery (ERAS) failure in laparoscopic colectomy. *Surg Today*. 2024 Nov 20. DOI: 10.1007/s00595-024-02958-z
- 30 Takano Y., Kai W., Kobayashi Y., Kanno H., Hanyu N. Short-term outcomes of colorectal cancer surgery in patients with dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):283. DOI: 10.1007/s00423-023-03016-x
- 1 Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R., Gataullin I.G. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Oncology bulletin of the Volga region*. 2021;12(4):52–9 (In Russ.).
- 2 International Agency for Research on Cancer. *World fact sheet — GLOBOCAN 2022*. Lyon: Global Cancer Observatory, 2023.
- 3 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 4 Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. *Cancer statistics, 2023*. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- 5 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., et al. *Cancer statistics for the year 2020: An overview*. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588
- 6 Nekoval V.M., Efetov S.K., Tsarkov P.V. Geriatric approach to the treatment of senile patients with colorectal cancer. *Medical Council*. 2021;(21-2):72–9 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-2-72-79
- 7 Shcherbakova E.M. *World population ageing according to UN Estimates 2022*. *Demoskop Weekly*. 2023;975–976:1–30 (In Russ.).
- 8 *World Population Prospects 2022*. [cited 2025 Feb 9]. Available from: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>
- 9 *Regional Implementation Strategy for the Madrid International Plan of Action on Ageing 2002*. Report. Geneva: UN, 2002. [cited 2025 June 10]. Available from: <https://unece.org>
- 10 Chernikovskiy I.L., Gelfond V.M., Zagryadskikh A.S., Savchuk S.A. Minimally-invasive surgery for colorectal cancer in elderly patients. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(3):28–36 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-28-36
- 11 Frolova Yu.V., Nikoda V.V., Tyurina E.A., Dymova O.V., Korchazhina N.B., Mikhailova A.A., et al. Major risk factors of cardiovascular complications at all stages of surgical treatment of elderly and senile patients with colorectal cancer and concomitant cardiovascular diseases. *Russ J Card Cardiovasc Surg*. 2023;16(2):199–204 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202316021199
- 12 Glushkov N.I., Gorshenin T.L., Belikova M.Ya., Dulaeva S.K., Borovik I.K., et al. Results of surgical treatment of patients of elderly and senile age with complicated forms of locally advanced colon cancer. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):35–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/mechnikov201911235-42
- 13 Kojimahara N., Sato Y., Sato Y., Kojimahara F., Takahashi K., Nakatani E. Longitudinal analysis of long-term outcomes of colorectal cancer after laparotomy and laparoscopic surgery: The Shizuoka study. *PLoS One*. 2023;18(11):e0294589. DOI: 10.1371/journal.pone.0294589
- 14 Shinji S., Yamada T., Matsuda A., Sonoda H., Ohta R., Iwai T., et al. Recent advances in the treatment of colorectal cancer: a review. *J Nippon Med Sch*. 2022;89(3):246–54. DOI: 10.1272/jnms.NMS.2022_89-310
- 15 Fujii S., Tsukamoto M., Fukushima Y., Shimada R., Okamoto K., Tsuchiya T., et al. Systematic review of laparoscopic vs open surgery

© Галкин В.Н., Ерыгин Д.В., Орозбеков А.О., Скляр И.А., Лядов В.К., Корнев Д.О., 2025

© Galkin V.N., Erygin D.V., Orozbekov A.O., Sklyar I.A., Lyadov V.K., Kornev D.O., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-244-250>

Клинические характеристики и особенности неинвазивного рака молочной железы

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

Онофрийчук Ирина Михайловна — к.м.н., 1 онкологическое отделение (кожи, мягких тканей, молочной железы), orcid.org/0000-0003-1742-3205

Гехт Галина Андреевна — отделение онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, orcid.org/0009-0008-2646-8409

Е.А. Рассказова^{1,*}, И.М. Онофрийчук², Г.А. Гехт¹

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

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Россия, Москва

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

Аннотация

Введение. В статье представлен опыт МНИОИ им. П. А. Герцена, проанализированы 110 пациенток с диагнозом РМЖ 0 стадии за период с 2023 по 2024 г. **Материалы и методы.** По гистологической структуре преобладал внутритротоковый рак — Tis (DCIS) 100/110 (90,9%), на втором месте рак Педжета — Tis (Paget) 7/110 (6,4%), на третьем месте внутридольковый рак — Tis (LCIS) 3/110 (2,7%). Мастэктомия выполнена у 17 (15,5%) больных, подкожная/кожесохранная мастэктомия с реконструкцией — у 44 (40%) пациенток и резекция молочной железы — в 49 (44,5%) случаях. **Результаты.** По данным планового гистологического исследования конверсия 0 стадии выявлена в 42/110 (38,2%) случаях. При этом I стадии РМЖ диагностирована в 33,6%, II стадия РМЖ — в 4,5%. Положительные края резекции (R1) при плановом морфологическом исследовании диагностированы у 15 (13,6%) пациенток. **Обсуждение.** МРТ молочных желез при неинвазивном РМЖ — необходимый компонент для определения распространенности процесса, определения мультифокальности или мультицентричности поражения, и, как следствие, решения о возможности сохранения молочной железы или ее удаления. Важным также является вопрос о необходимости исследования сторожевого лимфатического узла при неинвазивном раке молочной железы. **Заключение.** Локальные рецидивы РМЖ среди анализируемой группы диагностированы у 2 (1,8 ± 1,6%) пациенток. Конверсия 0 стадии РМЖ в другие стадии, т. е. cTis→pT+, диагностирована у 42/110 (38,2%) пациенток. Несмотря на распространенность процесса (средний размер *cancer in situ* 42 мм), в 93% выполнены органосохранные операции или подкожные мастэктомии с реконструкцией. Таким образом, *cancer in situ* может в 40% трансформироваться в другие стадии. Безусловно, роль диагностических методов для оценки распространенности стадии РМЖ крайне важна для выбора оптимального объема хирургического лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, карцинома молочной железы *in situ*, конверсия стадии, маммография, томосинтез, магнитно-резонансная томография, биопсия, мастэктомия, рецидив, органосохраняющая хирургия

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., Онофрийчук И.М., Гехт Г.А. Клинические характеристики и особенности неинвазивного рака молочной железы. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):244–250. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-244-250>

Поступила в редакцию: 14.04.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 02.06.2025

Принята к публикации: 16.06.2025

Clinical Characteristics and Features of Noninvasive Breast Cancer

Elena A. Rasskazova^{1,*}, Irina M. Onofriychuk², Galina A. Gekht¹

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russian Federation

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

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

Irina M. Onofriychuk — *Cand. Sci. (Med.), 1st Oncology Unit (skin, soft tissues, breast), orcid.org/0000-0003-1742-3205*

Galina A. Gekht — *Unit of Oncology and Reconstructive Surgery of Breast and Skin Tumors, orcid.org/0009-0008-2646-8409*

Abstract

Introduction. This article presents the study of 110 female patients diagnosed with stage 0 breast cancer conducted at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute between 2023 and 2024. **Materials and methods.** By histological type, ductal carcinoma in situ (Tis, DCIS) predominated in 100/110 cases (90.9%), followed by Paget's disease (Tis, Paget) in 7/110 (6.4%), and lobular carcinoma in situ (Tis, LCIS) in 3/110 (2.7%). Mastectomy was performed in 17 patients (15.5%), skin-sparing mastectomy with reconstruction in 44 (40%), and breast-conserving surgery in 49 (44.5%). **Results.** According to routine histological examination, progression of DCIS was identified in 42/110 patients (38.2%). Among them, stage I breast cancer was diagnosed in 33.6% and stage II in 4.5%. In routine morphological examination, positive resection margins (R1) were detected in 15 patients (13.6%). **Discussion.** Breast MRI in non-invasive breast cancer is an essential procedure for determining disease extent, assessing multifocality or multicentricity, and thus guiding the decision on breast-conserving surgery versus mastectomy. Another important issue is the need to evaluate sentinel lymph nodes in cases of non-invasive breast cancer. **Conclusion.** Local recurrences of breast cancer in the analyzed group were diagnosed in 2 patients (1.8 ± 1.6%). Progression of stage 0 breast cancer to higher stages, i.e., cTis → pT+, was observed in 42/110 patients (38.2%). Despite the extent of disease (mean size of carcinoma in situ was 42 mm), breast-conserving surgery or nipple-/skin-sparing mastectomy with reconstruction were performed in 93% of cases. Thus, carcinoma in situ may progress to higher stages in about 40% of patients. The role of diagnostic methods in assessing breast cancer stage is therefore crucial for selecting an optimal surgical management.

Keywords: breast cancer, carcinoma in situ, stage progression, mammography, tomosynthesis, magnetic resonance imaging, biopsy, mastectomy, recurrence, breast-conserving surgery

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: Rasskazova E.A., Onofriychuk I.M., Gekht G.A. Clinical characteristics and features of noninvasive breast cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):244–250. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-244-250>

Received: 14.04.2025

Revised: 02.06.2025

Accepted: 16.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Протоковая карцинома *in situ* (DCIS) — это неинвазивная карцинома, определяемая как злокачественная пролиферация клеток протокового эпителия молочной железы [1]. Заболевание ограничивается протоково-дольковой системой с сохранением целостности базальной мембраны и слоя миоэпителиальных клеток, что предотвращает метастазирование опухолевых клеток. Размеры протоковой карциномы могут быть от минимальных до занимающих весь объем молочной железы [2].

В последние десятилетия, в результате широкого внедрения программ скрининга рака молочной железы (РМЖ) и цифровой визуализации, частота выявления DCIS увеличилась [3]. В настоящее время DCIS представляет собой до 20–25 % впервые диагностированного РМЖ [4].

DCIS является гетерогенным заболеванием. И, несмотря на ограниченный метастатический потенциал, некоторые DCIS прогрессируют до инвазивной карциномы молочной железы [5, 6]. Это подтверждается результатами проспективных исследований, оценивающих частоту рецидивов DCIS после комплексного лечения, в которых приблизительно 50 % ипсилатеральных рецидивов были инвазивными [7, 8]. Механизм предполагает, что злокачественные клетки развиваются внутри протоков до тех пор, пока мутация или другое эпигеномное событие не приведет к появлению новой субпопуляции клеток, способных разрушать базальную мембрану [9, 10].

У больных РМЖ состояние подмышечных лимфатических узлов считается важным прогностическим фактором [11]. При этом биопсия «сторожевого» лимфатического узла (БЛУ) является основным методом оценки состояния регионарных лимфатических узлов, исследование которого помогает решить вопрос о целесообразности выполнения лимфаденэктомии при инвазивном РМЖ в случае отсутствия данных об их поражении по данным диагностических методов (ультразвуковое исследование, компьютерная томография)

[12–16]. Тем не менее отсутствует достаточное количество рандомизированных проспективных исследований, изучающих преимущества проведения БЛУ у пациенток с DCIS [1].

По данным Американского общества онкологии и Итальянской ассоциации онкологии, в случае DCIS БЛУ следует выполнять в ситуациях, требующих мастэктомии (МЭ), при обширной зоне поражения паренхимы молочной железы (более 20–50 мм), при подозрении на поражение лимфатических узлов по данным физического осмотра и рентгенологически [17–20].

Потенциальные прогностические факторы прогрессирования DCIS могут помочь практикующим врачам определить показания к БЛУ и таким образом избежать повторного хирургического вмешательства или ненужной операции на лимфатических узлах [1].

Цель работы — проанализировать больных с предоперационным диагнозом DCIS, частоту выявления конверсии DCIS до инвазивной карциномы, потенциальные прогностические факторы перехода DCIS в инвазивный рак с целью максимального сокращения количества ненужных биопсий БЛУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В МНИОИ им. П.А. Герцена проанализированы результаты обследования и лечения 110 пациенток с диагнозом РМЖ 0 стадии за период с 2023 по 2024 г.

Диагностика РМЖ 0 стадии включала клиническое обследование, ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон, маммографию (рис. 1), томосинтез. Для исключения мультицентричности процесса МРТ (магнитно-резонансная томография) молочных желез с контрастом, для верификации процесса применяют трепанобиопсию для гистологического исследования и определение чувствительности к рецепторам эстрогена и прогестерона.

Так как 0 стадия РМЖ не метастазирует, показаний к назначению скинтиграфии костей скелета нет.

Средний возраст пациенток в исследовании от 22 до 79 ($55,0 \pm 2,1$) лет.

Пациентки с сохраненной менструальной функцией — 48 (43,7 %), в менопаузе — 62 (56,3 %).

По гистологической структуре биопсийного материала преобладает внутрипротоковый рак — Tis (DCIS) 100/110 (90,9 %), на втором месте рак Педжета — Tis (Paget) 7/110 (6,4 %), на третьем месте внутридольковый рак — Tis (LCIS) 3/110 (2,7 %).

Размер поражения в молочной железе DCIS и LCIS составил от 2 до 60 мм по данным маммографии и МРТ молочных желез. Данные размеры обусловлены в основном зоной микрокальцинатов в молочной железе.

Наличие мутаций BRCA1,2 диагностировано у 11 (10 %) пациенток, во всех случаях в данной группе выполнена подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантатом и профилактическая подкожная мастэктомия (ПМЭ) контралатеральной молочной железы для снижения риска возникновения рака.

Объем хирургического вмешательства был различным как на молочной железе, так и в подмышечной области. Объем операции на молочной железе определяют

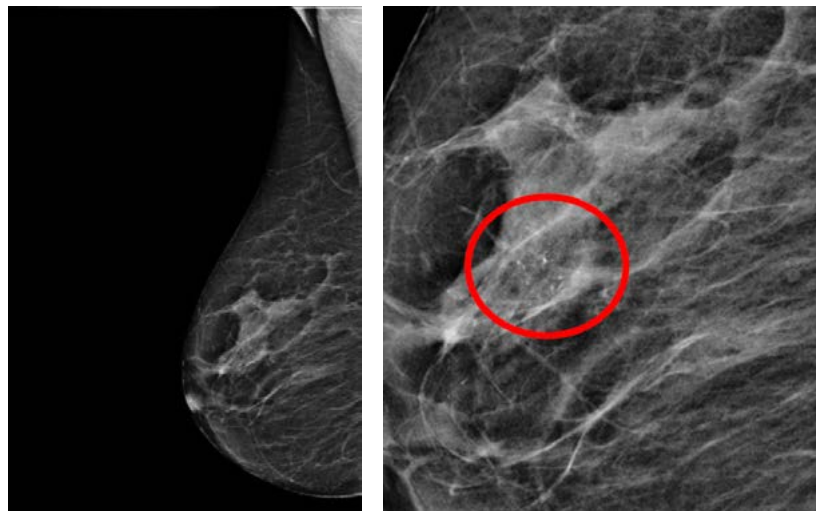


Рисунок 1. Маммография (справа — зона кальцинатов)
Figure 1. Mammography (on the right — area of calcifications)

локализацией изменений по квадрантам, соотношением изменений и объемом молочной железы, наличием мультицентричности, желанием пациентки, наличием мутации в генах.

Мастэктомия выполнена у 17 (15,5%) больных, подкожная/кожесохранная мастэктомия (КМЭ) с одномоментной реконструкцией имплантатами — у 44 (40%) пациенток и резекция молочной железы — в 49 (44,5%) случаях (рис. 2).

Подавляющему числу пациенток выполнены органосохраняющие операции или подкожные/кожесохранные мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантатом, что улучшает качество жизни пациенток и позволяет реабилитировать онкологических больных. При выполнении органосохраняющих операций интраоперационно маркировали края разными красителями или лигатурами разной длины и цвета удаленного сектора молочной железы для анализа чистоты краев резекции при плановом гистологическом исследовании, а также для топического описания опухолевого узла по отношению к 6 краям резекции молочной железы. Биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена у 103 пациенток, подмышечная лимфаденэктомия у 5, в 2 случаях на лимфатических путях операции не было в рамках клинического протокола.

Клинический протокол подразумевает обязательное ультразвуковое исследование группы лимфатических узлов с обязательной пункцией и последующим цитологическим исследованием лимфатического узла в подмышечной области, который является ближайшим к исследуемой зоне поражения или отличается по ультразвуковым критериям от других лимфатических узлов.

Среднее число удаленных лимфатических узлов при биопсии сторожевого лимфатического узла — 2,1. Методики БСЛУ стандартны и включают радиоактивное или контрастное исследование с применением индоцианина зеленого сторожевого лимфатического узла. Срочная интраоперационная верификация выполнена с помощью цитологического исследования.

Лучевая терапия на 2 этапе выполнена у 74 (67,3%) пациенток. Лучевую терапию выполняли при органосохраняющих операциях на молочной железе, в случае R1, при мультицентричности процесса, при низкодифференцированной форме.

Гормонотерапию назначили 62 (56,4%) пациенткам с учетом иммуногистохимических показателей внутрипротокового или внутريدолькового рака молочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным планового гистологического исследования удаленной части или всего объема молочной железы конверсия 0 стадии выявлена в 42/110 (38,2%) случаях. При этом I стадии РМЖ диагностирована в 33,6%, II стадия РМЖ — в 4,5% (табл. 1). Все случаи конверсии по гистологической структуре отнесены к инвазивному раку без признаков специфичности.

Конверсия cN0 в pN1 выявлена у 7/110 (6,4%) пациенток при плановом гистологическом исследовании сторожевых лимфатических узлов. Безусловно, метастази-

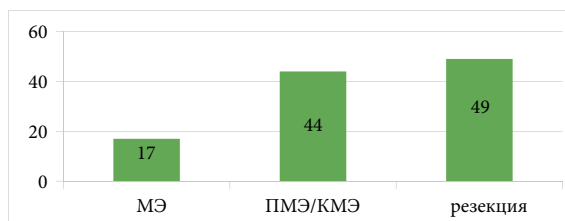


Рисунок 2. Объем хирургического вмешательства пациенток РМЖ 0 стадии (n = 110)

Figure 2. Volume of surgical intervention in patients with breast cancer stage 0 (n = 110)

TNM	Число пациенток (абс., %)
T1mic	6 (5,5 %)
T1 a	14 (12,7 %)
T1 б	8 (7,3 %)
T1 с	9 (8,2 %)
T2	4 (3,6 %)
T3	1 (0,9 %)
Всего	42/110 (38,2 %)

Таблица 1. Конверсия 0 стадии рака молочной железы (n = 110)

Table 1. Conversion of stage 0 breast cancer (n = 110)

TNM	Число пациенток с метастазами в лимфатических узлах (абс., %)
T1mic	1/6 (16,7 %)
T1 б	1/8 (12,5 %)
T1 с	2/9 (22,2 %)
T2	2/4 (50 %)
T3	1/1 (100 %)
Всего	7/28 (25 %)

Таблица 2. Частота метастатического поражения лимфатических узлов при РМЖ от размера опухолевого узла (n = 28)

Table 2. Frequency of metastatic lymph node involvement in breast cancer depending on tumor node size (n = 28)

рование в лимфатические узлы возможно только при инвазивном компоненте опухолевого узла. Надо отметить, что при срочном цитологическом исследовании БСЛУ метастазов не выявлено у данных 7 пациенток.

Чем больше размер опухолевого узла, тем выше вероятность метастатического поражения лимфатических узлов. Только при размере опухолевого узла pT1 а у 14 пациенток не выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. В таблице 2 представлена взаимосвязь между размером опухолевого узла и наличием метастазов в лимфатических узлах.

Положительные края резекции (R1) при плановом морфологическом исследовании диагностированы у 15 (13,6%) пациенток. К R1 относят наличие «чернил на опухоли» в случае инвазивного рака молочной железы или расстоянии менее 2 мм от края резекции при *cancer in situ*. В случае положительных краев резекции существуют две тактики: повторное хирургическое лечение до чистоты краев резекции (R0) или лучевая терапия с дополнительным бустом на R1 до суммарной очаговой дозы (СОД) 10 Гр.



Рисунок 3. МРТ молочных желез (в левой молочной железе зона контрастирования внутрипротокового рака)

Figure 3. MRI of the mammary glands (in the left mammary gland there is a contrast zone of intraductal cancer)

Мы проанализировали диагностические возможности совпадения размеров поражения 0 стадии РМЖ по данным МРТ/маммографии (рис. 3) и планового морфологического исследования.

МРТ молочных желез выполнена у 49,1 % пациенток, при этом размеры поражения по данным маммографии и МРТ совпали в 53,7 % случаев, а при сравнении размеров поражения по МРТ и морфологического исследования и аналогичного сопоставления маммографии и морфологического исследования данные не различались (табл. 3). При этом средние размеры *cancer in situ* 42 мм по результатам планового гистологического исследования.

Мультицентричность диагностирована у 9/110 (8,2 %) пациенток 0 стадии РМЖ, при этом мультицентричность среди внутрипротокового рака pTis (DCIS)m выявлена у 8/100 (8 %) пациенток, а мультицентричность среди внутридолькового рака диагностирована — pTis (LCIS)m у 1/3 (33,3 %) пациенток, разница статистически недостоверна из-за недостаточного числа пациенток с внутридольковым раком молочной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

МРТ молочных желез при неинвазивном РМЖ — необходимый компонент для определения распространенности процесса, определения мультифокальности или мультицентричности поражения, и, как следствие, решения вопроса о возможности сохранения молочной железы или ее удаления.

При этом кроме обычного МРТ молочных желез с контрастом, по данным литературы, применяют многопа-

раметрическую МРТ, и дополнительные методы позволяют исключить инвазивный компонент РМЖ [21].

Если сравнить цифровой томосинтез молочной железы с контрастным усилением с маммографией с контрастным усилением и МРТ молочных желез, то самая высокая чувствительность и точность на первом месте у МРТ молочных желез, на 2-м месте — томосинтез с контрастным усилением и на 3-м месте маммография с контрастом [22–25].

При неинвазивном РМЖ необходимость исследования сторожевых лимфатических узлов отсутствует, что снижает радиационные риски при радиоизотопных методах сторожевых лимфатических узлов. Это выгоднее в экономическом плане (снижение за счет уменьшения объема операции, профилактика лимфостаза верхней конечности и необходимости последующих реабилитационных мероприятий) [26].

Так, исследование SOUND продемонстрировало, что безопасно можно отказаться от выполнения биопсии сторожевого лимфоузла у больных с cT1N0, т.е. деэскалация БСЛУ продолжена и при инвазивных формах РМЖ. Более сложным остается вопрос, может ли этот вывод распространяться на все молекулярно-биологические типы рака молочной железы и возрастные группы пациенток. В исследовании SOUND подавляющее большинство больных имело люминальный фенотип; HER2-позитивный и тройной негативный фенотипы определялись у 6 и 5 % больных соответственно. Как правило, этим пациентам назначалась химиотерапия, в том числе и только по результатам иммуногистохимического анализа опухолевого узла. Хотя не получено свидетельств об ухудшении локального контроля этих больных, число таких наблюдений явно недостаточно, чтобы безопасно рекомендовать отказ от выполнения биопсии сторожевых лимфоузлов при агрессивных фенотипах [27].

Поэтому точная диагностика неинвазивных форм РМЖ является важной и актуальной проблемой в онкологии. В случае выявления инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании высока необходимость повторных хирургических вмешательств на лимфатическом коллекторе.

Локальные рецидивы РМЖ среди анализируемой группы диагностированы у 2 (1,8 ± 1,6 %) пациенток. При этом у одной пациентки были позитивные края R1, что повышает риск рецидива РМЖ [28–30].

Время до возникновения рецидива составило 14 и 20 месяцев, рецидивы представлены внутрипротоковым раком, и лечение было хирургическим: в одном случае выполнена мастэктомия, во втором случае повторная органосохраняющая операция.

МРТ молочных желез,
n, %

Совпадение размеров
по данным МРТ и ММГ
n, %

Совпадение размеров МРТ и данных
морфологического исследования
n, %

Совпадение размеров маммографии
и данных морфологического
исследования
n, %

54/110 (49,1 %)

29/54 (53,7 %)

29/54 (53,7 %)

12/23 (52,2 %)

Таблица 3. Совпадение размеров МРТ, маммографии и данных морфологического исследования

Table 3. Matching the sizes of MRI, mammography and morphological examination data

Отдаленных метастазов среди анализируемой группы пациенток не выявлено.

В голландском популяционном исследовании риск рецидива внутрипротокового рака составил 7,1 % (95 % ДИ 5,5–9,1), при этом рецидивы произошли в течение 10 лет и были представлены инвазивным РМЖ. Многочисленные рандомизированные исследования показали, что лучевая терапия снижает риск местного рецидива, как инвазивного, так и неинвазивного, примерно на 50 %, но не влияет на общую выживаемость [17].

Конверсия 0 стадии РМЖ в другие стадии, т. е. cTis→pT+ диагностирована у 42/110 (38,2 %) пациенток. В группе с конверсией в инвазивный рак метастазы в подмышечных лимфатических узлах выявлены у 7 (6,4 %) пациенток.

Совпадение размеров *cancer in situ* по данным МРТ молочных желез с размерами по данным маммографии выявлено в 53,7 % случаев. Аналогичные данные получены и в отношении сравнения МРТ молочных желез и размеров планового гистологического исследования. Мультицентричность *cancer in situ* диагностирована в 8,2 % случаев, при этом при мультицентричном процессе выполняли мастэктомию или подкожную/кожесохранную мастэктомию с одномоментной реконструкцией имплантатами.

Несмотря на распространенность процесса (средний размер *cancer in situ* 42 мм), в 93 % выполнены органосохранные операции или подкожные мастэктомии с реконструкцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, *cancer in situ* может в 40 % трансформироваться в другие стадии. Безусловно, роль диагностических методов для оценки распространенности стадии РМЖ крайне важна для выбора оптимального объема хирургического лечения.

В случае диагностики по данным биопсии *cancer in situ* необходимой опцией для выбора объема хирургического вмешательства на молочной железе необходимо кроме рутинных методов диагностики обязательно выполнять МРТ молочных желез с контрастом.

Выполнение БСЛУ при *cancer in situ* не является необходимой опцией, снижается нагрузка на диагностические службы, на патолого-анатомическую службу, что экономически выгодно при лечении данных больных РМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Davey M.G., O'Flaherty C., Cleere E.F., Nohilly A., Phelan J., Ronane E., et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2022;6(2):zrac022. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac022
- Salvatorelli L., Puzzo L., Vecchio G.M., Caltabiano R., Virzi V., Magro G. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: an update with emphasis on radiological and morphological features as predictive prognostic factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):609. DOI: 10.3390/cancers12030609
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D., Kramer J.L., Newman L.A., Minihan A., et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):524–41. DOI: 10.3322/caac.21754
- Ward W.H., DeMora L., Handorf E., Sigurdson E.R., Ross E.A., Daly J.M., et al. Preoperative delays in the treatment of DCIS and the associated incidence of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):386–96. DOI: 10.1245/s10434-019-07844-4
- Колядина И.Б., Бутримова А.С., Поддубная И.В., Кометова В.В., Родионов В.В. Биологические особенности протоковой карциномы *in situ*: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения. *Современная онкология*. 2021;23(2):263–8. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964
- Cuzick J., Sestak I., Pinder S.E., Ellis I.O., Forsyth S., Bundred N.J., et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70266-7
- Donker M., Litière S., Werutsky G., Julien J.P., Fentiman I.S., Agresti R., et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *In Situ*: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4054–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.5077
- Grimm L.J., Destounis S.V., Rahbar H., Soo M.S., Poplack S.P. Ductal carcinoma *in situ* biology, language, and active surveillance: a survey of breast radiologists' knowledge and opinions. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(10):1252–8. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.03.004
- Павлова Т.В., Шивилов Е.В., Аничкина К.А., Юрканова Д.Д., Карнаузов Н.С. Протоковый рак *in situ* в сочетании с синдромом воспаления молочной железы: редкое клиническое наблюдение. *Радиология — практика*. 2023;3(99):60–74. DOI: 10.52560/2713-0118-2023-3-60-74
- Shin Y.D., Lee H.M., Choi Y.J. Necessity of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma *in situ* patients: a retrospective analysis. *BMC Surg*. 2021;21(1):159. DOI: 10.1186/s12893-021-01170-x
- Magnoni F., Galimberti V., Corso G., Intra M., Sacchini V., Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin. Oncol*. 2020;47:341–52. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.001
- Зубарева Е.Ю., Сеньчукова М.А. Способ прогнозирования высокого риска регионарного метастазирования при раке молочной железы: патент Российской Федерации 2816441 C1 от 18.10.2023.
- Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., А. И. Кузнецова, Кострова О.Ю., Драндрова Е.Г., Стручко Г.Ю. и др. Иммуногистохимическая характеристика сторожевых лимфатических узлов при разных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2022;11(1):25–32. DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.25-32
- Криворотко П.В., Новиков С.Н., Табагуа Т.Т., Крживицкий П.И., Емельянов А.С., Амиров Н.С. и др. Метод определения сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы с помощью радиоизотопной и/или флуоресцентной методик. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2024.
- Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И. и др. Двадцатилетний опыт использования биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):12–20.
- Neoplasia della mammella: Linee guida. Roma; 2023.
- Delaloge S., Khan S.A., Wesseling J., Whelan T. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: finding the balance between overtreatment and undertreatment. *Lancet*. 2024;403(10445):2734–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00425-2
- Kanbayashi C., Iwata H. Update on the management of ductal carcinoma *in situ* of the breast: current approach and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol*. 2025;55(1):4–11. DOI: 10.1093/jjco/hyae122
- Wright J.L., Gray R., Rahbar H., Comstock C.E., Tjoe J.A., Badve S., et al. Lumpectomy without radiation for ductal carcinoma *in situ* of the breast: 20-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):16. DOI: 10.1038/s41523-024-00622-w
- Prinz D., Bartsch S.J., Ehret V., Friske J., Pinker K., Helbich T.H. Multiparametric magnetic resonance imaging of the breast: What can we expect from the future? *Radiologie (Heidelberg)*. 2025;65(3):162–9. German. DOI: 10.1007/s00117-024-01390-1
- Clauser P., Pötsch N., Santonocito A., Ferrara F., Zeitouni L., Hörnig M., et al. Contrast-enhanced digital breast tomosynthesis compared with contrast-enhanced mammography and magnetic resonance imaging in the assessment of breast lesions: a pilot study. *Invest Radiol*. 2025;60(6):369–75. DOI: 10.1097/RLI.0000000000001138
- Santonocito A., Zarcaro C., Zeitouni L., Ferrara F., Kapetas P., Helbich T.H., et al. A head-to-head comparison of breast lesion's conspicuity at contrast-enhanced mammography and contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2025;35(6):3070–9. DOI: 10.1007/s00330-024-11195-4

- 24 Pötsch N., Vatteroni G., Clauser P., Helbich T.H., Baltzer P.A.T. Contrast-enhanced mammography versus contrast-enhanced breast MRI: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2022;305(1):94–103. DOI: 10.1148/radiol.212530
- 25 Серебрякова С.В., Шумакова Т.А., Сафронова О.Б., Юхно Е.А., Серебряков А.Л. Магнитно-резонансная маммография в диагностике внутрипротокового рака in situ (DCIS). *Радиология — практика*. 2021;3(87):41–61. DOI: 10.52560/2713-0118-2021-3-41-61
- 26 Khan S.A. Sentinel node biopsy for early breast cancer — a SOUND for de-escalation. *JAMA Oncol*. 2023;9(11):1501–3. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3667
- 27 Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., Galimberti V., Porpiglia M., Agresti R., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(11):1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
- 28 Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Рецидивы и края резекции R1 в зависимости от гистологических характеристик и молекулярнобиологических типов рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3):267–72. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-267-272
- 29 Криворотко П.В., Бондарчук Я.И., Комяхов А.В., Багненко С.С., Жильцова Е.К., Черная А.В. и др. Контроль краев резекции при органосохраняющих и онкопластических операциях. *Вопросы онкологии*. 2024;70(1):96–104. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-96-104
- 30 Lin C., Wang K.Y., Chen H.L., Xu Y.H., Pan T., Chen Y.D. Specimen mammography for intraoperative margin assessment in breast conserving surgery: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):18440. DOI: 10.1038/s41598-022-23234-5
- 12 Magnoni F., Galimberti V., Corso G., Intra M., Sacchini V., Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin. Oncol*. 2020;47:341–52. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.001
- 13 Zubareva E.Y., Senchukova M.A., Zajtsev N.V. Method of predicting resistance to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Russian Federation patent 2816441 C1*. 2023 Oct 18 (In Russ.).
- 14 Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Kuznecova A.I., Kostrova O.Yu., Drandrova E.G., Struchko G.Yu., et al. Immunohistochemical characteristic of sentinel lymph nodes in various molecular subtypes of breast carcinoma. *Clin. exp. morphology*. 2022;11(1):25–32 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.25-32
- 15 Krivorot'ko P.V., Novikov S.N., Tabagua T.T., Krzhivitskiy P.I., Emel'yanov A.S., Amirov N.S. et al. Method for determining sentinel lymph nodes in breast cancer using radioisotope and/or fluorescence techniques. *Saint-Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology*; 2024 (In Russ.).
- 16 Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Kanaev S.V., Trufanova E.S., Krzhivitskiy P.I., et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(1):12–20 (In Russ.).
- 17 Neoplasia della mammella: Linee guida. Roma; 2023.
- 18 Delaloge S., Khan S.A., Wesseling J., Whelan T. Ductal carcinoma in situ of the breast: finding the balance between overtreatment and undertreatment. *Lancet*. 2024;403(10445):2734–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00425-2
- 19 Kanbayashi C., Iwata H. Update on the management of ductal carcinoma in situ of the breast: current approach and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol*. 2025;55(1):4–11. DOI: 10.1093/jjco/hae122
- 20 Wright J.L., Gray R., Rahbar H., Comstock C.E., Tjoe J.A., Badve S., et al. Lumpectomy without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 20-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):16. DOI: 10.1038/s41523-024-00622-w
- 21 Prinz D., Bartsch S.J., Ehret V., Friske J., Pinker K., Helbich T.H. Multiparametric magnetic resonance imaging of the breast: What can we expect from the future?. *Radiologie (Heidelb)*. 2025;65(3):162–9. German. DOI: 10.1007/s00117-024-01390-1
- 22 Clauser P., Pötsch N., Santonocito A., Ferrara F., Zeitouni L., Hörnig M., et al. Contrast-enhanced digital breast tomosynthesis compared with contrast-enhanced mammography and magnetic resonance imaging in the assessment of breast lesions: a pilot study. *Invest Radiol*. 2025;60(6):369–75. DOI: 10.1097/RLI.0000000000001138
- 23 Santonocito A., Zarcaro C., Zeitouni L., Ferrara F., Kapetas P., Helbich T.H., et al. A head-to-head comparison of breast lesion's conspicuity at contrast-enhanced mammography and contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2025;35(6):3070–79. DOI: 10.1007/s00330-024-11195-4
- 24 Pötsch N., Vatteroni G., Clauser P., Helbich T.H., Baltzer P.A.T. Contrast-enhanced mammography versus contrast-enhanced breast MRI: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2022;305(1):94–103. DOI: 10.1148/radiol.212530
- 25 Serebryakova S.V., Shumakova T.A., Safronova O.B., Yuhno E.A., Serebryakov A.L. Magnetic resonance mammography in the diagnostics of intraductal cancer in situ (DCIS). *Radiology-Practice*. 2021;3(87):41–61 (In Russ.). DOI: 10.52560/2713-0118-2021-3-41-61
- 26 Khan S.A. Sentinel node biopsy for early breast cancer — a SOUND for de-escalation. *JAMA Oncol*. 2023;9(11):1501–3. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3667
- 27 Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., Galimberti V., Porpiglia M., Agresti R., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(11):1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
- 28 Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhayev A.D., Kaprin A.D. Recurrences and edges of R1 resection depending on histological characteristics and molecular biological types of breast cancer. *Problems in Oncology*. 2022;68(3):267–72 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-267-272
- 29 Krivorotko P.V., Bondarchuk Ya.I., Komyakhov A.V., Bagненко S.S., Zhiltsova E.K., Chernaya A.V., et al. Control of resection margins during breast-conserving and oncoplastic surgeries. *Problems in Oncology*. 2024;70(1):96–104 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-96-104
- 30 Lin C., Wang K.Y., Chen H.L., Xu Y.H., Pan T., Chen Y.D. Specimen mammography for intraoperative margin assessment in breast conserving surgery: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):18440. DOI: 10.1038/s41598-022-23234-5
- 1 Davey M.G., O'Flaherty C., Cleere E.F., Nohilly A., Phelan J., Ronane E., et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: systematic review and meta-analysis. *BJs Open*. 2022;6(2):zrac022. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac022
- 2 Salvatorelli L., Puzzo L., Vecchio G.M., Caltabiano R., Virzi V., Magro G. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update with emphasis on radiological and morphological features as predictive prognostic factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):609. DOI: 10.3390/cancers12030609
- 3 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- 4 Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D., Kramer J.L., Newman L.A., Minihan A., et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):524–41. DOI: 10.3322/caac.21754
- 5 Ward W.H., DeMora L., Handorf E., Sigurdson E.R., Ross E.A., Daly J.M., et al. Preoperative delays in the treatment of DCIS and the associated incidence of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):386–96. DOI: 10.1245/s10434-019-07844-4
- 6 Kolyadina I.V., Butrimova A.S., Poddubnaya I.V., Kometova V.V., Rodionov V.V. Biological features of ductal carcinoma in situ: clinical role and basis for treatment individualization. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):263–8 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964
- 7 Cuzick J., Sestak I., Pinder S.E., Ellis I.O., Forsyth S., Bundred N.J., et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70266-7
- 8 Donker M., Litière S., Werutsky G., Julien J.P., Fentiman I.S., Agresti R., et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4054–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.5077
- 9 Grimm L.J., Destounis S.V., Rahbar H., Soo M.S., Poplack S.P. Ductal carcinoma in situ biology, language, and active surveillance: a survey of breast radiologists' knowledge and opinions. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(10):1252–8. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.03.004
- 10 Pavlova T.V., Shivilov E.V., Anichkina K.A., Yurkanova D.D., Karnaukhov N.S. Ductal cancer in situ in combination with inflammatory breast syndrome: a rare clinical observation. *Radiology-Practice*. 2023;3(99):60–74 (In Russ.). DOI: 10.52560/2713-0118-2023-3-60-74
- 11 Shin Y.D., Lee H.M., Choi Y.J. Necessity of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ patients: a retrospective analysis. *BMC Surg*. 2021;21(1):159. DOI: 10.1186/s12893-021-01170-x

© Рассказова Е.А., Онофрийчук И.М., Гехт Г.А., 2025
 © Rasskazova E.A., Onofriyчук I.M., Gekht G.A., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-251-258>

Гастростаз после гастропанкреатодуоденальной резекции: наш опыт

Ф.С. Рахимова^{1,*}, Б.Х. Бебезов¹, Н.Д. Мамашев¹, Э.А. Суров²¹ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, Бишкек² Кыргызско-Российский славянский университет имени Б.Н. Ельцина, Кыргызская Республика, Бишкек*** Контакты:** Рахимова Фарида Сулеймановна, e-mail: farida-0209@mail.ruРахимова Фарида Сулеймановна — аспирант, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0003-3531-8556Бебезов Бахадыр Хакимович — д.м.н., профессор, кафедра инновационных хирургических технологий, orcid.org/0000-0003-0175-8385Мамашев Нурлан Джурбаевич — к.м.н., доцент, кафедра инновационных хирургических технологий, orcid.org/0000-0003-0175-8385Суров Эдир Арбудуевич — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0001-8544-3473

Аннотация

Введение. Гастропанкреатодуоденальная резекция остается единственным радикальным методом лечения злокачественных опухолей билиопанкреатодуоденальной области. Однако данное вмешательство сопровождается высокой вероятностью развития послеоперационных осложнений. Наиболее часто среди них встречается гастростаз, причины возникновения которого до настоящего времени полностью не установлены. Хотя гастростаз не является жизнеугрожающим состоянием, он существенно увеличивает продолжительность госпитализации, затраты на лечение и откладывает начало адъювантной химиотерапии. Цель исследования: оценить эффективность методов коррекции и обобщить опыт ведения пациентов с гастростазом. **Материалы и методы.** Исследование проведено на базе клиники имени И. К. Ахунбаева Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики в городе Бишкек. В период с 2009 по 2023 год выполнено 85 гастропанкреатодуоденальных резекций по поводу злокачественных новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны. В исследуемой группе находились 69 мужчин и 16 женщин со средним возрастом $57,5 \pm 1,4$ года. **Результаты.** При аденокарциноме ПЖЖ в 24 % случаев отмечалось развитие гастростаза, при нейроэндокринной опухоли — 75 %. У больных из группы с «мягкой» ПЖЖ в 28,6 % отмечалось развитие гастростаза, из группы с «плотной» ПЖЖ — 19,2 % случаев. При проведении корреляции между характером паренхимы ПЖЖ и развитием гастростаза критерий достоверности составил $P \leq 0,05$. **Обсуждение.** По результатам лечения больных с опухолями периапулярной зоны количество развившихся гастростазов составляет 23,5 %. Нами были определены следующие факторы риска развития гастростаза: характер паренхимы ПЖЖ, наличие механической желтухи, гистотип опухолей, возраст пациента. Оценка у больных наличия факторов риска развития гастростаза позволит заблаговременно проводить профилактику гастростаза в послеоперационном периоде. Профилактическое применение эритромицина, согласно рекомендациям рандомизированных исследований, ускоряет разрешение гастростаза, что подтверждается клиническими результатами. **Заключение.** Гастропанкреатодуоденальная резекция — одна из сложнейших операций в абдоминальной хирургии не только в техническом плане, но и в послеоперационном периоде. Данная операция сопряжена с высоким риском развития послеоперационных осложнений. Выявление факторов риска поможет дать разгадку в развитии таких осложнений, как гастростаз и панкреатические фистулы.

Ключевые слова: гастропанкреатодуоденальная резекция, послеоперационные осложнения, гастропарез, анастомоз хирургический, несостоятельность анастомоза, аденокарцинома поджелудочной железы, эритромицин, метокропамид, факторы риска

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов:

Рахимова Ф.С. — сбор и обработка данных;

Бебезов Б.Х. — концепция, редактирование;

Мамашев Н.Д. — написание рукописи;

Суров Э.А. — обработка данных и написание рукописи.

Для цитирования: Рахимова Ф.С., Бебезов Б.Х., Мамашев Н.Д., Суров Э.А. Гастростаз после гастропанкреатодуоденальной резекции: наш опыт. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):251–258. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-251-258>

Поступила в редакцию: 05.11.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 10.07.2025

Принята к публикации: 15.07.2025

Delayed Gastric Emptying after Gastropancreatoduodenal Resection: Our Experience

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

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

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

Edir A. Surov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0001-8544-3473

Farida S. Rakhimova^{1*}, Bakhadyr Kh. Bebezov¹, Nurlan D. Mamashev¹, Edir A. Surov²

¹ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

² B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

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

Abstract

Introduction. Gastro-pancreaticoduodenal resection remains the only radical treatment of biliopancreatic and duodenal malignancies. However, this procedure is associated with a high likelihood of postoperative complications. Among them, delayed gastric emptying (DGE) is the most common, although its etiology is still unclear. While DGE is not a life-threatening condition, it significantly prolongs hospitalization, increases treatment costs, and delays the initiation of adjuvant chemotherapy. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of treatment modalities and summarize the clinical experience of managing patients with DGE. **Materials and methods.** The study was conducted at the I.K. Akhunbaev Clinic of the National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek. Between 2009 and 2023, 85 gastro-pancreaticoduodenal resections were performed for biliopancreatic and duodenal malignant neoplasms. The study group included 69 men and 16 women, with a mean age of 57.5 ± 1.4 years. **Results.** In patients with pancreatic adenocarcinoma, DGE developed in 24% of cases, while in those with neuroendocrine tumors, it was observed in 75% of cases. Among patients with “soft” pancreatic parenchyma, DGE occurred in 28.6%, whereas in those with “firm” parenchyma, the incidence was 19.2%. Correlation analysis between parenchymal characteristics and the development of DGE showed statistical significance ($P \leq 0.05$). **Discussion.** In patients with tumors in the periampullary region, the overall incidence of DGE was 23.5%. The identified risk factors for DGE included pancreatic parenchymal consistency, presence of obstructive jaundice, tumor histotype, and patient age. Early recognition of these risk factors may enable preventive measures against DGE in the postoperative period. Prophylactic administration of erythromycin, as recommended by randomized trials, accelerates the resolution of DGE, which was confirmed by clinical outcomes. **Conclusion.** Gastro-pancreaticoduodenal resection is one of the most complex operations in abdominal surgery, both technically and postoperatively. It carries a high risk of complications. Identifying risk factors may help elucidate the mechanisms behind complications such as delayed gastric emptying and pancreatic fistulas.

Keywords: gastro-pancreaticoduodenal resection, postoperative complications, delayed gastric emptying, surgical anastomosis, anastomotic leak, pancreatic adenocarcinoma, erythromycin, metoclopramide, risk factors

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions:

Farida S. Rakhimova — data analysis, statistical data processing;

Bakhadyr Kh. Bebezov — study concept, editing the text;

Nurlan D. Mamashev — drafting the text;

Edir A. Surov — data analysis, drafting the text.

For citation: Rakhimova F.S., Bebezov B.Kh., Mamashev N.D., Surov E.A. Delayed gastric emptying after gastropancreatoduodenal resection: Our experience. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):251–258. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-251-258>

Received: 05.11.2024

Revised: 10.07.2025

Accepted: 15.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) занимает одно из ведущих мест среди наиболее технически сложных оперативных вмешательств в современной абдоминальной хирургии. Данная операция предусматривает удаление комплекса анатомически и функционально взаимосвязанных органов: дистального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки, головки поджелудочной железы, а также части желчевыводящих путей. Основными показаниями к проведению ГПДР являются злокачественные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны, в частности периапулярные карциномы, которые отличаются крайне неблагоприятным прогнозом и занимают четвертое место среди причин смертности от онкологических заболеваний в мировом масштабе [1, 2].

В Кыргызской Республике рак органов билиопанкреатодуоденальной зоны занимает 6 место среди заболеваемости новообразованиями. Поздняя обращаемость и запущенность процесса приводят к летальному исходу в среднем в течение 6–8 месяцев со дня постановки диагноза [3]. В Кыргызстане внедрение проведения ГПДР началось с 2009 года, когда нашей командой впервые в республике была проведена данная операция. По сегодняшний день продолжается работа по раннему выявлению опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны и проведению радикального лечения, а именно выполнению операции ГПДР. Наша клиника является третичным звеном оказания помощи. Она малопотоковая и по настоящее время является единственным центром, выполняющим ГПДР в Кыргызской Республике. Несмотря на значительный прогресс в области хирургических технологий, совершенствование методов анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения пациентов, гастропанкреатодуоденальная резекция остается вмешательством, сопряженным с высокой частотой развития послеоперационных осложнений. По различным данным, их суммарная частота составляет от 30 до 60 %, что объясняется как обширностью вмешательства, так и тяжестью исходного онкологического процесса. Вместе с тем за последние десять лет удалось достичь существенного снижения показателей послеоперационной летальности — с ранее фиксируемых 25 % до менее 5 % на современном этапе [4–7]. Тем не менее, несмотря на успехи в снижении хирургической смертности, долгосрочные онкологические результаты остаются относительно скромными: пятилетняя выживаемость пациентов после выполнения ГПДР варьирует в пределах лишь 10–20 %.

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений после гастропанкреатодуоденальной резекции является гастростаз, частота возникновения которого, по данным различных авторов, колеблется в пределах от 5 до 61 % [8]. Гастростаз определяется как нарушение эвакуации содержимого желудка при отсутствии механического препятствия в просвете желудочно-кишечного тракта. Впервые это осложнение в контексте панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника описали A. Warshaw и D. Totchiana в 1985 году [8].

Следует отметить, что на сегодняшний день патогенез гастростаза после ГПДР остается предметом активного обсуждения и до конца не выяснен. В течение последних десятилетий было проведено множество клинических и экспериментальных исследований, в рамках которых предлагались различные гипотезы относительно механизмов его формирования. Среди вероятных патогенетических факторов рассматриваются снижение продукции гастроинтестинальных гормонов (мотилина, холецистокинина, панкреатического полипептида), нарушение иннервации желудка вследствие травматизации нерва Латарже, ишемические изменения в области желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные процессы в зоне хирургических анастомозов, а также влияние системного воспалительного ответа [9].

Кроме того, согласно ряду публикаций, существует тесная взаимосвязь между развитием гастростаза и рядом других послеоперационных осложнений. Наиболее выраженной корреляция прослеживается между гастростазом и наличием ограниченных скоплений жидкости в брюшной полости, реактивным панкреатитом, холангитом, перенесенным в предоперационном периоде, а также сопутствующим сахарным диабетом [10–12]. Подобная взаимосвязь, по-видимому, обусловлена как местными воспалительными изменениями, так и общими нарушениями метаболизма, что негативно сказывается на моторной функции желудочно-кишечного тракта. Хотя гастростаз, как правило, не представляет непосредственной угрозы жизни пациента, его развитие значительно осложняет течение послеоперационного периода. Данное состояние существенно снижает качество жизни больных, вызывает необходимость длительной зондовой декомпрессии желудка или парентерального питания, увеличивает продолжительность пребывания в стационаре, приводит к дополнительным экономическим затратам на лечение и, самое главное, нередко становится причиной задержки начала проведения адъювантной химиотерапии. Последнее обстоятельство может негативно сказываться на прогнозе течения онкологического заболевания и общей выживаемости пациентов. В связи с этим своевременное выявление гастростаза, уточнение его патогенеза и поиск эффективных методов профилактики и лечения остаются актуальными задачами современной хирургической онкологии.

В связи с вышеизложенным **целью** настоящего исследования явилась оценка частоты возникновения гастростаза у пациентов, перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию в Кыргызской Республике, а также анализ эффективности применяемых методов коррекции данного осложнения и обобщение клинического опыта ведения этой категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе клиники имени И. К. Ахунбаева Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. В период с 2009 по 2023 год в отделении было проведено 85 гастропанкреатодуоденальных резекций у пациентов с подтвержденными злокачественными опухолями периапулярной зоны.

При анализе полового распределения установлено, что среди оперированных преобладали мужчины — 69 человек (80 %), в то время как число женщин составило 16 человек (20 %). Возрастной диапазон обследованных пациентов варьировал от 16 до 81 года, при этом средний возраст составил $57,8 \pm 1,5$ года. По предложенной классификации стадирования по системе TNM (8-е издание) больные распределились следующим образом: T2N0M0 (I стадия) — 10,6 % (9 больных), T2N1M0 (II стадия) — 23,5 % (20 больных), T3N2M0 (III стадия) — 65,9 % (56 больных).

Техника ГПДР являлась классической, реконструктивный этап заключался в формировании панкреатогастроанастомоза «конец в бок» — у 81 больного, гепатикоеюноанастомоза («конец в бок») и гастроэнтероанастомоза по типу «конец в бок» с межкишечным анастомозом по Брауну. Реконструктивный этап 4 больным заключался в последовательном формировании на одной кишечной петле панкреатоеюноанастомоза по типу «конец в конец», гепатикоеюноанастомоза и гастроэнтероанастомоза с межкишечным соустьем по Брауну. Среднее время операции гастропанкреатодуоденальной резекции составило $352,0 \pm 43,2$ мин.

В послеоперационном периоде на основании полученных данных патогистологического исследования больные по наличию образования распределились следующим образом: опухоль головки поджелудочной железы была поставлена 60 больным (70,6 %), опухоли большого дуоденального сосочка — 12 больным (14,1 %), опухоли дистального отдела общего желчного протока — 7 больным (8,2 %), опухоли двенадцатиперстной кишки — 5 больным (5,9 %), лимфосаркома забрюшинного пространства — 1 больной (1,2 %).

Послеоперационные осложнения были зафиксированы у 26 пациентов, что составило 32,9 % от общего числа прооперированных. Среди выявленных осложнений наиболее значимыми и тяжелыми оказались следующие: несостоятельность панкреатикогастроанастомоза, сопровождавшаяся формированием панкреатического свища, которая наблюдалась у 6 больных (7,1 %); несостоятельность билиодигестивного анастомоза, отмеченная в одном случае (1,2 %); гастростаз, диагностированный у 20 пациентов (23,5 %); несостоятельность гастроэнтероанастомоза зарегистрирована у 3 больных (3,5 %); а также тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая имела место в одном случае (1,2 %).

Летальные исходы в раннем послеоперационном периоде были отмечены у трех пациентов, что обусловило уровень послеоперационной летальности в 3,5 %. В одном случае причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии, тогда как в двух других случаях летальный исход наступил вследствие развития полиорганной недостаточности на фоне несостоятельности гастроэнтероанастомоза с последующим формированием перитонита.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гастростаз по нашим данным и данным многих исследований является осложнением, на которое приходится наибольший процент случаев. В 2007 г. International

Study Group of Pancreas Surgery (ISGPS) предложила единое определение гастростаза. Согласно принятой классификации выделяют 3 степени гастростаза: А, В и С [13] (ниже в таблице приводится расшифровка данной классификации) (табл. 1).

На основании данных критериев степени гастростаза наши больные разделились следующим образом (табл. 2).

Гастростаз по нашей статистике развивался у больных с новообразованием головки поджелудочной железы (16 случаев), раком большого дуоденального сосочка (3 случая), раком дистального отдела холедоха (1 случай). Также мы проследили связь между гистологическим типом (табл. 3).

Таким образом, в группе наших больных преобладали больные с гастростазом степени В, а именно в 85 %. Как видно из таблицы, наибольшее количество гастростазов приходится на больных с аденокарциномой головки поджелудочной железы (65 % всех развившихся гастростазов). Однако учитывая тот факт, что нейроэндокринная опухоль диагностирована в 4 случаях из всех пациентов и у 3 из данных больных развился гастростаз, мы можем сделать предположение, что данный гистотип может быть предрасполагающим к развитию гастростаза.

Был проведен анализ развития послеоперационного гастростаза в зависимости от возраста пациентов (табл. 4).

Согласно полученным данным из 20 случаев развившегося гастростаза 14 (70 %) приходилось на средний возраст по классификации ВОЗ (45–59 лет).

Мы распределили больных с гастростазом в зависимости от состояния поджелудочной железы (рис.).

По данным диаграммы мы видим, что наибольшее количество — 9 больных (45 %) с гастростазом приходится на «мягкую» поджелудочную железу, у которых не было признаков механической желтухи с последующим наружным дренированием холедоха.

Далее мы определили корреляцию между развитием гастростаза и состоянием поджелудочной железы. Полученные данные представлены в таблице 5.

По полученным данным можем видеть, что наибольшее количество больных с гастростазом приходится на тех, у кого отмечается «мягкая» поджелудочная железа без наличия наружного дренирования. Проверили связь между развитием гастростаза и характером паренхимы поджелудочной железы, критерий достоверности $P \leq 0,05$. Согласно этому можно сделать вывод, что предрасполагающим фактором развития гастростаза является отсутствие наружного желчного дренажа.

При оценке уровня амилазы больных гастростазом было отмечено, что только у 4 пациентов в послеоперационном периоде отмечается подъем уровня в 1,5 раза от нормы. Однако, в дооперационном периоде этим больным не был установлен наружный желчный дренаж. Должны сказать, что всем больным начиная с момента манипуляций на поджелудочной железе во время операции начинается подкожное введение Сандостатина 0,1 каждые 8 часов в течение 5 дней, что впоследствии может снижать достоверные показатели связи

Критерии оценки гастростаза	Нет	Степень А	Степень В	Степень С
Желудочный зонд (удаление на какие сутки)	≤3 сут.	4–7 сут.	8–14 сут.	≥15 сут.
Повторная установка желудочного зонда в послеоперационном периоде	нет	≥3 дн.	≥7 дн.	≥14 дн.
Невозможность употребления твердой пищи перорально в послеоперационном периоде	-	7–13 дн.	14–20 дн.	≥21 дн.
Тошнота, рвота	-	±	+	+
Применение прокинетиков	-	±	+	+
Нутритивная поддержка	-	±	+	+
Ассоциация с другими осложнениями	-	±	+	+
Диагностические методы (рентген верхних отделов ЖКТ с барием, УЗИ, КТ)	-	-	±	+

Таблица 1. Классификация гастростаза по ISGPS
Table 1. ISGPS classification of gastrostasis

Степень	Количество больных	
	абс. число	%
Степень А	-	-
Степень В	17	85
Степень С	3	15
ИТОГО	20	100

Таблица 2. Распределение больных согласно классификации ISGPS
Table 2. Distribution of patients according to ISGPS classification

Гистотип	Локализация			
	Головка поджелудочной железы		с-г БДС	с-г дистального отдела холедоха
	Аденокарцинома	НЭО	Аденокарцинома	Аденокарцинома
Абс. число	13	3	3	1
%	65 %	15 %	15 %	5 %

Таблица 3. Распределение больных с гастростазом в зависимости от гистотипа опухоли
Table 3. Distribution of patients with gastrostasis depending on the tumor histotype

Возраст	Количество больных	
	%	Абсолютное число
18–44 (молодой возраст)	-	-
45–59 (средний возраст)	70	14
60–74 (пожилой возраст)	30	6
75–90 (старческий возраст)	-	-
Всего	100	20

Таблица 4. Распределение больных по возрасту и развитию гастростаза
Table 4. Distribution of patients by age and development of gastrostasis

Характеристики	«Мягкая» железа, n = 34		«Плотная» железа, n = 62	
	Недренированные, n = 9	Дренированные, n = 1	Недренированные, n = 7	Дренированные, n = 3
По нозологиям				
Рак головки ПЖ	5	1	7	3
Рак БДС	3	-	-	-
Рак дистального отдела холедоха	1	-	-	-

Таблица 5. Распределение больных гастростазом в зависимости от характера паренхимы поджелудочной железы
Table 5. Distribution of patients with gastrostasis depending on the nature of the pancreatic parenchyma

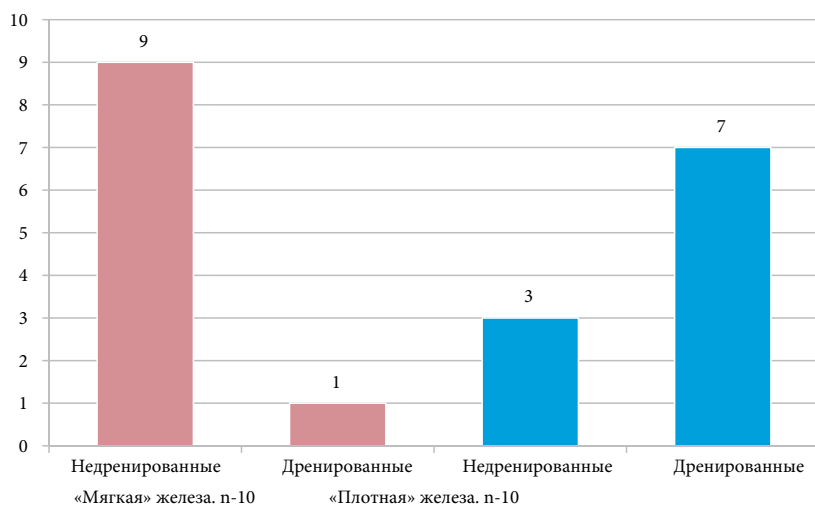


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от состояния поджелудочной железы
Figure 1. Distribution of patients depending on the state of the pancreas

развития гастростазов с развитием послеоперационного панкреатита.

Также мы оценили уровень общего белка и альбумина данной группы больных. По нашему анализу выявили, что в послеоперационном периоде только у 2 больных отмечалось незначительное снижение уровня общего белка до 57–58 г/л. Однако, несмотря на то что у большей части больных показатели общего белка были в пределах референсных значений, уровень альбумина у 13 больных (65%) был ниже референсных значений и был в пределах средних значений 27 ± 2 г/л.

Сопоставив количество гастростазов с группой крови пациентов, мы выявили, что наибольшее количество развившихся гастростазов приходится на II (50%) и III (35%) группы крови.

Клинические проявления гастростазов начинали регистрироваться у пациентов преимущественно на вторые-третьи сутки после выполнения гастропанкреато-дуоденальной резекции. У данной категории больных отмечалось существенное увеличение объема желудочного содержимого, эвакуируемого через ранее установленный назогастральный зонд, который в некоторых случаях достигал 1000–1500 мл в сутки. Несмотря на декомпрессию желудка посредством зондирования, пациенты продолжали предъявлять жалобы на ощущение тяжести в эпигастральной области, выраженную тошноту и эпизоды рвоты, что указывало на сохраняющиеся функциональные нарушения эвакуаторной способности желудка.

С целью исключения органических причин задержки пассажа, в частности высокой механической кишечной непроходимости, всем пациентам проводилась обзорная рентгенография органов брюшной полости. Данное исследование позволяло исключить острую кишечную непроходимость или наличие значительных скоплений газа, характерных для механической непроходимости. Следующим этапом диагностики служило рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта с применением бариевой суспензии. Контраст вводился пациентам. Контроль за его продвижением

проводился на протяжении 24 часов. Данное исследование позволяло определить как скорость эвакуации контраста из желудка, так и его дальнейшее прохождение по тонкому кишечнику. У всех обследованных пациентов выявлялась выраженная задержка эвакуации бария из полости желудка более чем на 24 часа, что объективно подтверждало наличие гастропареза.

Всем пациентам проводилась исключительно консервативная терапия, которая в большинстве случаев приводила к положительному результату. В нашем центре разработана и применялась пошаговая методика ведения больных с гастростазом, о которой мы хотели бы рассказать подробнее.

Основным принципом терапии являлось временное исключение энтерального питания на срок 5–7 суток. В этот период пациентам обеспечивалась адекватная парентеральная поддержка с целью компенсации водно-электролитных потерь, коррекции белкового, жирового и углеводного обмена. Объем инфузионной терапии рассчитывался исходя из массы тела пациента и составлял 30–40 мл/кг/сутки [14].

После стабилизации состояния и при снижении объема желудочного отделяемого начинали постепенное восстановление перорального питания. Стартовое питание включало исключительно жидкие блюда, такие как бульоны или протертые супы, поскольку жидкая пища быстрее эвакуируется из желудка и менее выражено стимулирует его моторную функцию. Рекомендовалось избегать жирных блюд и пищи с высоким содержанием клетчатки, так как эти продукты увеличивают вязкость и замедляют эвакуацию содержимого. Также пациентам советовали избегать как слишком холодной, так и чрезмерно горячей пищи, отдавая предпочтение продуктам умеренной температуры. Кроме того, изотонические жидкости предпочтительнее гипертонических растворов, которые могут замедлять эвакуацию желудочного содержимого за счет осмотического эффекта.

Ключевым компонентом медикаментозной терапии являлось назначение прокинетики препаратов, направленных на стимуляцию моторики желудка и улучшение координации его эвакуаторной функции. В нашем центре применялись такие препараты, как метоклопрамид, домперидон и эритромицин.

Особое внимание уделялось эритромицину, который проявляет свою эффективность за счет стимуляции мотилиновых рецепторов. Он активирует так называемую третью фазу мигрирующего моторного комплекса, обеспечивая мощные перистальтические волны, способствующие продвижению содержимого по желудку и кишечнику. Однако длительное использование эритромицина сопряжено с риском побочных явлений, таких как боли в животе, тошнота, диарея и удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Поэтому для терапии гастростазов рекомендуется низкая доза препарата — от 1 до 3 мг/кг/час [15].

Согласно данным литературы рандомизированные исследования показали, что профилактическое применение эритромицина после обширных абдоминальных операций существенно снижает частоту развития гастростазов. В нашей практике эритромицин назна-

чался пациентам, у которых гастростаз уже развился. Препарат вводился внутривенно капельно в дозировке 1000 мг, разведенный в 200 мл физиологического раствора, дважды в сутки с интервалом в 12 часов. Продолжительность курса составляла в среднем 5–7 суток. Метоклопрамид, единственный препарат, одобренный FDA для лечения гастропареза, также широко применялся в нашей клинике. Он блокирует дофаминовые D2-рецепторы и активирует 5-HT₄-рецепторы, стимулируя выделение ацетилхолина, что приводит к усилению моторики желудка. Препарат также повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет сократительную активность антрального отдела и способствует эффективной антродуоденальной координации. В нашем центре метоклопрамид назначался внутримышечно по 2,0 мл дважды в сутки с интервалом 12 часов на протяжении 10–12 суток [16, 17]. Домперидон, который также относится к классу антагонистов дофаминовых D2-рецепторов, имеет механизм действия, аналогичный метоклопрамиду, но при этом отличается меньшей проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер, что снижает риск центральных побочных эффектов. Согласно ряду исследований эффективность домперидона сопоставима с метоклопрамидом, а комбинированное применение обоих препаратов и противорвотных средств позволяет достичь более быстрого положительного эффекта [18]. На фоне проводимой терапии уже к 3–5-му дню у пациентов наблюдалось уменьшение объема желудочного содержимого, эвакуируемого через назогастральный зонд, что свидетельствовало о восстановлении моторной функции желудка. В среднем к 10–12-м суткам лечения удавалось добиться полного купирования признаков гастростаза и перехода пациентов на самостоятельное питание.

ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационный гастростаз — одно из наиболее частых осложнений после гастропанкреатодуоденальной резекции. По данным разных авторов, не существует определенного метода профилактики гастростаза после ГПДР [19, 20]. По результатам наблюдения в Кыргызской Республике наблюдается довольно небольшой процент развития гастростаза у больных (23,5 %). Имеется закономерность развития гастростаза у больных с отсутствием наружного желчного дренажа, что требует дальнейшего и более молекулярного разбора патогенеза данного наблюдения. Мы нашли достоверную связь между развитием гастростаза и консистенцией поджелудочной железы, наибольшее количество больных с гастростазом приходится на тех, у кого отмечается «мягкая» поджелудочная железа без наличия наружного дренирования. Проверили связь между развитием гастростаза и характером паренхимы поджелудочной железы, критерий достоверности $P \leq 0,05$. Согласно этому можно сделать вывод, что предрасполагающим фактором развития гастростаза является отсутствие наружного желчного дренажа. Данный факт может дать разгадку в этиологии развития гастростаза у больных после операции.

В лечении данного состояния мы использовали современные рекомендации рандомизированных клинических исследований, где сообщается, что профилактическое введение эритромицина может способствовать быстрому разрешению гастростаза, что мы и наблюдали у наших больных [21]. Мы выделили некоторые критерии (консистенция поджелудочной железы, повышенный уровень амилазы крови, гипоальбуминемия), которые могут способствовать развитию гастростаза, и далее необходимо более детально разобрать и уменьшить влияние предрасполагающих факторов, которые, по нашему мнению, вызывают гастростаз после ГПДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастропанкреатодуоденальная резекция является одной из сложнейших операций в абдоминальной хирургии не только в техническом плане, но и в послеоперационном периоде. Данная операция сопряжена с высоким риском развития послеоперационных осложнений. Выявление факторов риска поможет дать разгадку в развитии таких осложнений, как гастростаз и панкреатические фистулы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24:4846–61. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846
- Changazi S.H., Ahmed Q., Bhatti S., Siddique S., Abdul Raffay E., Farook M.W., et al. Whipple procedure: a five-year clinical experience in Tertiary care center. *Cureus*. 2020;12(11):e11466. DOI: 10.7759/cureus.11466
- Qiu J., Li M., Du C. Antecolic reconstruction is associated with a lower incidence of delayed gastric emptying compared to retrocolic technique after Whipple or pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e16663. DOI: 10.1097/MD.00000000000016663
- Futagawa Y., Kanehira M., Furukawa K., Kitamura H., Yoshida S., Usuba T., et al. Impact of delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy on survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(8):466–74. DOI: 10.1002/jhbp.482
- Varghese C., Bhat S., Wang T.H., O'Grady G., Pandana boyana S. Impact of gastric resection and enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized trials. *BJs Open*. 2021;5(3):zrab035. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab035
- Müller P.C., Ruzza C., Kuemmerli C., Steinemann D.C., Müller S.A., Kessler U., et al. 4/5 gastrectomy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *J Surg Res*. 2020;249:180–5. DOI: 10.1016/j.jss.2019.12.028
- Klaiber U., Probst P., Strobel O., Michalski C.W., Dörr-Harim C., Diener M.K., et al. Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2018;105(4):339–49. DOI: 10.1002/bjs.10771
- Bell R., Pandanaboyana S., Shah N., Bartlett A., Windsor J.A., Smith A.M. Meta-analysis of antecolic versus retrocolic gastric reconstruction after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2015;17(3):202–8. DOI: 10.1111/hpb.12344
- Zhou Y., Hu B., Wei K., Si X. Braun anastomosis lowers the incidence of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):176. DOI: 10.1186/s12876-018-0909-5
- Hwang H.K., Lee S.H., Han D.H., Choi S.H., Kang C.M., Lee W.J. Impact of Braun anastomosis on reducing delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(6):364–72. DOI: 10.1002/jhbp.349
- Fujieda H., Yokoyama Y., Hirata A., Usui H., Sakatoku Y., Fukaya M., et al. Does Braun anastomosis have an impact on the incidence of delayed gastric emptying and the extent of intragastric bile reflux following pancreaticoduodenectomy? — A randomized controlled study. *Dig Surg*. 2017;34(6):462–8. DOI: 10.1159/000455334

- 12 Xiao Y., Hao X., Yang Q., Li M., Wen J., Jiang C. Effect of Billroth-II versus Roux-en-Y reconstruction for gastrojejunostomy after pancreaticoduodenectomy on delayed gastric emptying: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(5):397–408. DOI: 10.1002/jhbp.828
- 13 Busquets J., Martín S., Fabregat J., Secanella L., Pelaez N., Ramos E. Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreaticoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial). *Br J Surg.* 2019;106(1):46–54. DOI: 10.1002/bjs.11023
- 14 Herrera Cabezon J., Sánchez Acedo P., TarifaCastilla A., ZazpeRipa C. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a Roux-en-Y gastrojejunostomy vs Billroth II gastrojejunostomy randomized study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(1):34–9. DOI: 10.17235/reed.2018.5744/2018
- 15 Hayama S., Senmaru N., Hirano S. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: comparison between invaginated pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. *BMC Surg.* 2020;20(1):60. DOI: 10.1186/s12893-020-00707-w
- 16 Jin Y., Feng Y.Y., Qi X.G., Hao G., Yu Y.Q., Li J.T., et al. Pancreatogastrostomy vs pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of RCTs and our experience. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(7):322–32. DOI: 10.4240/wjgs.v11.i7.322
- 17 van Hilst J., de Rooij T., Bosscha K., Brinkman D.J., van Dieren S., Dijkgraaf M.G., et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(3):199–207. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30004-4
- 18 Poves I., Burdío F., Morató O., Iglesias M., Radosevic A., Ilzarbe L., et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreaticoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018;268(5):731–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002893
- 19 Zhang H., Lan X., Peng B., Li B. Is total laparoscopic pancreaticoduodenectomy superior to open procedure? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5711–31. DOI: 10.3748/wjg.v25.i37.5711
- 20 Ausania F., Landi F., Martínez-Pérez A., Fondevila C. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2019;21(12):1613–20. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.05.017
- 21 Lin D., Yu Z., Chen X., Chen W., Zou Y., Hu J. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(1):34–40. DOI: 10.17235/reed.2019.6343/2019

© Рахимова Ф.С., Бебезов Б.Х., Мамашев Н.Д., Суrow Э.А., 2025

© Rakhimova F.S., Bebezov B.Kh., Mamashev N.D., Surov E.A., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-259-265>



Экологическое значение ландшафта территорий в профилактике онкологических заболеваний

И.Р. Рахматуллина^{1*}, Р.Р. Султанова², Р.Р. Байтурина², А.Е. Балыкина¹

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

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

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

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

Султанова Рида Разябовна — д.с.х.н., профессор, кафедра лесоводства и ландшафтного дизайна, orcid.org/0000-0002-0415-7342

Байтурина Регина Рафаиловна — к.б.н., доцент, кафедра лесоводства и ландшафтного дизайна, orcid.org/0000-0002-8156-2165

Балыкина Анастасия Евгеньевна — кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0009-0009-2816-6030

Аннотация

Введение. Состояние здоровья населения является важным показателем качества окружающей среды и уровня социального благополучия. В последние десятилетия отмечается рост заболеваний, связанных с ухудшением состояния атмосферного воздуха, среди которых особое место занимают злокачественные новообразования. Установлено, что канцерогенные вещества, присутствующие в воздухе, воде и почве, способны вызывать нарушения репликации ДНК и иммунного надзора, повышая риск онкологических заболеваний. Целью исследования было изучение взаимосвязи между уровнем лесистости территорий и онкологической заболеваемостью в муниципальных районах Республики Башкортостан, выявление влияния экологических факторов на здоровье населения и определение их роли в профилактике онкологических заболеваний. **Материалы и методы.** Исследование ретроспективное, корреляционное. Проанализированы данные за 2024 год по 54 муниципальным районам Республики Башкортостан. Основные данные получены из официальных источников: отчеты онкослужбы, Росстата, Минэкологии РБ и геоинформационных порталов. Использовались методы пространственно-экологического анализа и множественной линейной регрессии с расчетом коэффициентов регрессии, р-значений, доверительных интервалов и коэффициента детерминации. **Результаты.** Установлена статистически значимая обратная зависимость между степенью лесистости и уровнем онкологической заболеваемости: увеличение лесного покрова на 1 % ассоциировалось со снижением заболеваемости на 1,825 случая на 100 тыс. населения ($p = 0,001$, $R^2 = 0,200$). При добавлении фактора обеспеченности врачами-онкологами связь сохранила значимость ($p = 0,002$). Пространственный анализ подтвердил выявленные закономерности. **Обсуждение.** Результаты подтверждают предположение о защитной роли лесных экосистем в отношении канцерогенных факторов окружающей среды. Механизмы включают абсорбцию загрязнителей атмосферного воздуха, осаждение твердых частиц и биodeградацию тяжелых металлов. Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния медицинского персонала, экологический фактор оказался самостоятельным. **Заключение.** Установленная взаимосвязь между лесистостью территорий и снижением уровня онкологической заболеваемости подчеркивает необходимость интеграции экологических характеристик в стратегии охраны общественного здоровья. Полученные данные могут служить научным обоснованием региональных программ экологической реабилитации и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, окружающей среды факторы воздействия, техногенное загрязнение, показатели состояния здоровья, лесистость, факторы среды

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

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

Для цитирования: Рахматуллина И. Р., Султанова Р. Р., Байтурина Р. Р., Балыкина А. Е. Экологическое значение ландшафта территорий в профилактике онкологических заболеваний. Креативная хирургия и онкология. 2025;15 (3):259–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-259-265>

Поступила в редакцию: 03.03.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 23.05.2025

Принята к публикации: 14.07.2025

Ecological Importance of Forests in the Prevention of Cancer Diseases

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

Rida R. Sultanova — Dr. Sci. (Agr.), Prof., Department of Forestry and Landscape Design, orcid.org/0000-0002-0415-7342

Regina R. Baiturina — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Department of Forestry and Landscape Design, orcid.org/0000-0002-8156-2165

Anastasia E. Balykina — Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0009-0009-2816-6030

Irina R. Rakhmatullina^{1,}, Rida R. Sultanova², Regina R. Baiturina², Anastasia E. Balykina¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Agrarian University, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

Introduction. The health status of the population is an important indicator of environmental quality and social well-being. In recent decades, the number of diseases associated with deteriorating air quality has grown. Malignant neoplasms occupy a special place among them. It has been established that carcinogenic chemicals present in air, water, and soil can cause DNA replication errors and impair immune surveillance, thereby increasing the risk of oncological diseases. The aim of this study was to examine the relationship between the degree of forest cover and cancer incidence in the municipal districts of the Republic of Bashkortostan, to assess the impact of environmental factors on public health, and to determine their role in cancer prevention. **Materials and methods.** This was a retrospective, correlational study. Data from 2024 were analyzed for 54 municipal districts of the Republic of Bashkortostan. The main data sources included official reports from oncology services, Rosstat, the Ministry of Ecology of the Republic of Bashkortostan, and geoportals. Methods of spatial ecology and multiple linear regression were applied, with calculation of regression coefficients, p-values, confidence intervals, and the coefficient of determination. **Results.** A statistically significant inverse relationship was identified between the degree of forest cover and cancer incidence: a 1% increase in forest cover was associated with a decrease of 1.825 cases per 100,000 population ($p = 0.001$, $R^2 = 0.200$). When the variable “availability of oncologists” was added, the relationship remained significant ($p = 0.002$). Spatial analysis confirmed the identified patterns. **Discussion.** The findings support the hypothesis of a protective role forest ecosystems play against environmental carcinogenic factors. Protective mechanisms include absorption of air pollutants, deposition of particulate matter, and biodegradation of heavy metals. Despite the lack of statistically significant influence from medical staffing, the ecological factor proved to be independent. **Conclusion.** The established relationship between forest cover and reduced cancer incidence necessitates integration of ecological aspects into public health protection strategies. The data obtained may serve as a scientific basis for regional programs of ecological rehabilitation and preventive interventions.

Keywords: malignant neoplasms, incidence, environmental impact factors, anthropogenic pollution, health indicators, forest cover, environmental factors

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: Rakhmatullina I.R., Sultanova R.R., Baiturina R.R., Balykina A.E. Ecological importance of forests in the prevention of cancer diseases. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):259–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-259-265>

Received: 03.03.2025

Revised: 23.05.2025

Accepted: 14.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья населения является одним из важнейших интегральных показателей качества окружающей среды и общего уровня социального благополучия региона. Многочисленные данные медико-биологических и социальных исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что здоровье человека на 50–55 % зависит от его образа жизни, на 20–25 % определяется факторами среды обитания, на 10–15 % — генетическими особенностями и лишь на 8–10 % — уровнем медицинской помощи [1–3]. Таким образом, экологические характеристики территории занимают одно из ключевых мест среди факторов, влияющих на здоровье населения. Особую тревогу вызывает рост числа заболеваний, ассоциированных с ухудшением состояния окружающей среды, прежде всего атмосферного воздуха [4, 5]. В структуре общей заболеваемости в последние десятилетия все больший удельный вес занимают болезни, обусловленные техногенным загрязнением. Причем данная тенденция наблюдается не только в промышленных центрах, но и в сельских районах, расположенных вблизи промышленных зон, автотрасс и других источников выбросов [6].

Атмосферные загрязнения оказывают как острое, так и хроническое, специфическое и неспецифическое действие на организм человека. Наличие в воздухе вредных веществ, пыли и промышленных отходов может вызывать широкий спектр патологий, включая заболевания органов дыхания, острые респираторные инфекции, аллергические реакции, злокачественные новообразования и др. Одним из ключевых этиопатогенетических факторов, способствующих формированию злокачественных новообразований, выступают канцерогенные вещества — токсичные химические соединения, широко распространенные в окружающей среде [7]. Они могут накапливаться в воздухе, воде и почве, оказывая прямое мутагенное и токсическое воздействие на клетки организма, нарушая процессы репликации ДНК, апоптоза и иммунного надзора. В условиях техногенного загрязнения и глобальных экологических трансформаций уровень воздействия канцерогенов на организм человека значительно возрастает, что обуславливает рост онкологической патологии в структуре общей заболеваемости населения.

Согласно данным современной медицинской статистики наиболее часто встречающейся причиной временной утраты трудоспособности являются заболевания органов дыхания, что, в частности, может быть обусловлено ухудшением качества вдыхаемого воздуха, высокой концентрацией пылевых частиц и вредных химических агентов. На втором месте располагаются заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, включая остеоартроз, миозиты, системные коллагенозы и другие нозологические формы. Третью позицию занимают травмы, отравления и другие внешние причины, тогда как четвертое место принадлежит патологии сердечно-сосудистой системы. При этом, если рассматривать структуру первичной инвалидности, наибольший вклад в утрату трудоспособности вносят сердечно-сосудистые заболевания (например,

ишемическая болезнь сердца, мозговой инсульт) и злокачественные опухоли, которые отличаются длительным и тяжелым течением, высокой летальностью и значительными затратами на лечение [8].

На фоне нарастающей онкологической заболеваемости возрастает интерес научного сообщества к изучению нефармакологических и превентивных подходов к поддержанию и восстановлению здоровья, включая влияние факторов окружающей природной среды [9]. Современная превентивная медицина признает важную роль природных условий и ландшафтов в снижении психоэмоциональной и соматической нагрузки на организм человека. Экологически благополучные зоны рассматриваются как потенциальные терапевтические ресурсы в рамках концепции формирования «здоровой среды обитания» [10].

Немедикаментозные методы воздействия, объединенные понятием природолечения, включают климатотерапию, ландшафтотерапию, бальнеотерапию, пелюидотерапию (грязелечение), дендротерапию и другие формы рекреационного воздействия, способствующие улучшению общего функционального состояния организма, нормализации вегетативного тонуса, а также повышению адаптационного потенциала.

Особое значение в данном контексте приобретает изучение лесных экосистем как одного из наиболее значимых компонентов природной среды, обладающих выраженными саногенными свойствами. Лесные массивы формируют специфический микроклимат с высоким уровнем ионизации воздуха, фитонцидной активностью и способностью снижать уровень загрязненности атмосферного воздуха. Еще в 1863 году отечественный врач Е. В. Анучин впервые указал на возможную взаимосвязь между уровнем смертности населения и степенью лесистости территорий [11]. В ходе анализа демографических данных им было установлено, что в регионах, где лесной покров превышает 50 % площади, наблюдается значительное снижение общей смертности. Дальнейшее подтверждение этим данным было получено в исследовании В. В. Протопопова, который на основе анализа архивных материалов по шести районам Средней Сибири с различной степенью лесистости выявил выраженную отрицательную корреляцию между уровнем лесного покрова и показателями общей смертности. Согласно результатам его работы, при увеличении лесистости с 15 до 70 % уровень смертности от различных нозологических форм снижался более чем в три раза [12]. Таким образом степень лесного покрова может рассматриваться как один из значимых экологических индикаторов, отражающих уровень благоприятности среды обитания. В условиях урбанизации и деградации природных ландшафтов особое значение приобретает оценка потенциального защитного эффекта зеленых зон и природных массивов на формирование соматического здоровья, в том числе в аспекте профилактики хронических неинфекционных заболеваний, включая онкологические.

С учетом современных вызовов в сфере общественного здравоохранения, в частности — устойчивого роста заболеваемости злокачественными новообразованиями,

изучение возможной взаимосвязи между степенью лесного покрова, качеством окружающей среды и показателями онкологической заболеваемости представляется не только актуальным, но и научно обоснованным направлением, обладающим высоким профилактическим потенциалом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование имело ретроспективный и корреляционный характер, с применением методов пространственно-экологического анализа. Оно направлено на выявление статистически значимых взаимосвязей между экологическими характеристиками территорий и уровнем онкологической заболеваемости населения в разрезе муниципальных районов Республики Башкортостан. В исследование включены 54 муниципальных района Республики Башкортостан. Основным источником эпидемиологических данных послужил отчет «Основные показатели онкологической службы Республики Башкортостан за 2024 год» [13], содержащий сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). Показатели нормированы на 100 тыс. населения. Демографическая информация (численность населения, плотность населения — чел./км²) получена из официальных материалов Росстата за 2024 год [14]. Количество врачей-онкологов на территории каждого района определялось на основе штатных данных, предоставленных в структуре отчета онкослужбы. Показатели лесистости (доля лесного покрова от общей площади района, в %) были собраны из кадастровых, геоинформационных и экологических отчетов, в том числе на основе данных Минэкологии РБ, Рослесинфорга и региональных геопорталов [15–18].

Зависимая переменная: уровень заболеваемости ЗНО (случаев на 100 тыс. населения). Независимые переменные: доля лесистости территории (%), плотность населения (чел./км²), количество врачей-онкологов (штатные единицы). Дополнительные переменные (для сопоставительного анализа в подвыборке районов): содержание меди, свинца, кадмия в почве (мг/кг); гидрохимические показатели воды: жесткость, содержание, pH; микроэлементы подземных вод (ppm): алюминий, медь, железо и др.

Геохимические данные были получены для 6 районов: Благоварский, Бурзянский, Бураевский, Чишминский, Ишимбайский, Кармаскалинский [19]. Эти данные включали результаты лабораторных исследований проб почвы и подземных вод, выполненных в соответствии с ГОСТ 2874-82 и ГОСТ Р 51301-99. Значения использовались исключительно в описательном и сравнительном анализе, без включения в регрессионную модель.

Основным методом анализа служила множественная линейная регрессия с использованием зависимой переменной (уровень онкозаболеваемости) и нескольких независимых переменных. Модель строилась в программной среде Microsoft Excel. Для каждого предиктора рассчитывались:

- коэффициенты регрессии (β),
- уровень статистической значимости (p),
- доверительные интервалы (95 % CI),

- коэффициент детерминации модели (R^2).

Перед построением модели данные проверялись на полноту, выбросы и отклонение от нормального распределения. При наличии выраженной асимметрии планировалась логарифмическая трансформация, однако по результатам анализа она не потребовалась.

Пороговое значение значимости установлено на уровне $p < 0,05$. Все расчеты производились с двухсторонними допущениями и 95 % доверительными интервалами.

Исследование проводилось с использованием обезличенных, агрегированных открытых данных из официальных государственных источников. Персональная информация пациентов не использовалась. Клинико-биомедицинское вмешательство не осуществлялось, согласование с этическими комитетами не требовалось. Исследование соответствует принципам добросовестной научной практики и положениям Хельсинкской декларации (2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного статистического анализа была выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем лесистости территории и онкологической заболеваемостью населения в муниципальных районах Республики Башкортостан по итогам 2024 года. По итогам построения линейной регрессионной модели установлено, что увеличение доли лесного покрова на 1 % ассоциируется со снижением зарегистрированной заболеваемости злокачественными новообразованиями на 1,825 случая на 100 тыс. населения. Рассчитанный коэффициент регрессии оказался статистически значимым ($p = 0,001$), что указывает на высокую надежность обнаруженной зависимости. Доверительный интервал при уровне доверия 95 % составил от $-2,862$ до $-0,787$, что подтверждает непротиворечивость модели и снижает вероятность случайной ошибки. Коэффициент детерминации составил $R^2 = 0,200$, что свидетельствует о том, что около 20 % вариации уровня онкологической заболеваемости можно объяснить учтенным фактором — долей лесистости территории. Графическая интерпретация результатов представлена на рисунке.

Для уточнения вклада организационно-медицинских факторов в структуру заболеваемости была построена дополнительная регрессионная модель, в которую, помимо показателя лесистости, был включен количественный показатель обеспеченности населения врачами-онкологами (в штатных единицах на район). По результатам данной модели увеличение количества врачей-онкологов на одну штатную единицу связано со снижением заболеваемости на 11,36 случая на 100 тыс. населения, однако этот результат не достиг статистической значимости ($p = 0,438$). При этом коэффициент регрессии для лесистости сохранил статистическую значимость ($p = 0,002$), а его значение составило $-1,777$, что демонстрирует устойчивость связи между природным фактором и заболеваемостью при контроле медицинской обеспеченности.

Наблюдаемые в рамках статистического анализа закономерности согласуются с территориальной дифференциацией показателей. Так, в Бурзянском районе,

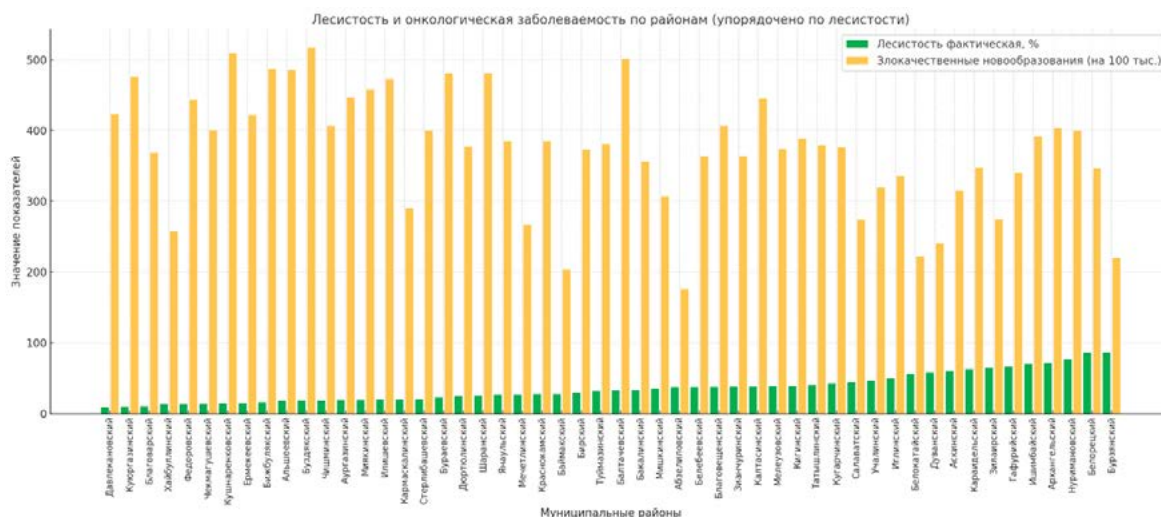


Рисунок. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в расчете количества случаев на 100 тыс. человек за 2024 год и лесистости муниципальных районов Республики Башкортостан

Figure. The incidence rate of malignant neoplasms in the calculation of the number of cases per 100 thousand people for 2024 and forest cover of municipal districts of the Republic of Bashkortostan

обладающем наибольшей лесистостью (86,01 %) и низкой плотностью населения (3,8 чел./км²), уровень онкологической заболеваемости составляет 219,7 случая на 100 тыс. населения — один из самых низких в регионе. В то же время в Белорецком районе при сходной доле лесистости (85,49 %) и более высокой плотности населения (8,5 чел./км²), заболеваемость составляет 346,4 случая на 100 тыс. населения. В Давлекановском районе, где лесистость составляет лишь 8,9 %, а плотность населения — 18,7 чел./км², зафиксирован один из самых высоких уровней онкологической заболеваемости — 422,7 случая на 100 тыс. населения. Эти наблюдения подтверждают значения, полученные при регрессионном моделировании, и позволяют предположить существование устойчивой пространственной зависимости между лесистостью и онкологическими показателями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют рассматривать лесистость территории как значимый экологический фактор, потенциально влияющий на эпидемиологическую ситуацию в области злокачественных новообразований. Несмотря на то что построенная модель объясняет только пятую часть наблюдаемой вариации уровня заболеваемости, выявленная отрицательная зависимость между долей лесного покрова и числом зарегистрированных случаев онкологических заболеваний подтверждает обоснованность гипотезы о защитной функции природных ландшафтов. Это согласуется с теоретическими представлениями о роли лесов в снижении воздействия вредных факторов окружающей среды [20–24].

Механизмы экологического воздействия лесов на здоровье населения многогранны. Во-первых, растительный покров снижает концентрацию канцерогенных веществ в атмосфере за счет процессов абсорбции, осаждения и трансформации. Листья и хвоя деревьев поглощают через устьица такие опасные вещества,

как бензол и формальдегид, а также полициклические ароматические углеводороды, диоксины и другие соединения. Во-вторых, на поверхности растительности оседают взвешенные твердые частицы, в том числе PM_{2.5} и PM₁₀, способные проникать в глубокие отделы респираторной системы человека [25]. В-третьих, лесные почвы и подстилка способствуют биодegradации и связыванию тяжелых металлов (например, кадмия, свинца), предотвращая их миграцию в пищевые цепи и водоносные горизонты. Таким образом, лесистость может не только снижать воздействие загрязненного воздуха, но и способствовать стабилизации почвенных и гидрохимических условий.

Дополнительное включение в модель переменной, отражающей обеспеченность медицинским персоналом, позволило проанализировать влияние инфраструктурных факторов. Несмотря на интуитивную значимость уровня медицинской помощи, модель не выявила статистически достоверного влияния числа врачей-онкологов на показатели заболеваемости. Это может быть связано с тем, что число штатных единиц не отражает фактическую доступность медицинской помощи, уровень онкологической настороженности, качество диагностики и инфраструктуру первичного звена. Таким образом, значение лесистости как фактора, сохраняющего статистическую значимость при учете медицинских переменных, может свидетельствовать о его относительной независимости от организационно-медицинской составляющей.

Пространственные примеры, подтверждающие модели, также важны с точки зрения эколого-эпидемиологического анализа. Районы с высокой долей лесного покрова и низкой плотностью населения демонстрируют наименьшие значения заболеваемости, тогда как территории с минимальной лесистостью при том же уровне демографической нагрузки характеризуются максимальной онкологической заболеваемостью. Это позволяет предположить, что природные особенности

региона способны существенно модифицировать воздействие антропогенных факторов, таких как выбросы промышленных предприятий, загрязнение водоемов и почв.

Следует, однако, подчеркнуть, что настоящее исследование носит экологический характер и не претендует на установление причинно-следственной связи. Используемый подход ограничен в учете индивидуальных и поведенческих факторов, таких как курение, образ жизни, питание, профессиональные вредности и генетическая предрасположенность. Также отсутствует информация о концентрациях загрязнителей на момент анализа. Тем не менее выявленные статистические зависимости, поддержанные географическим сопоставлением, могут служить основанием для постановки гипотез и проведения углубленных исследований с применением пространственно-взвешенных регрессионных моделей, расширенного экологического и социально-демографического инструментария.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного корреляционно-регрессионного анализа позволяют обоснованно утверждать, что степень лесистости территории оказывает статистически значимое влияние на уровень онкологической заболеваемости населения. Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение доли лесного покрова в ландшафте муниципальных образований Республики Башкортостан сопровождается достоверным снижением числа зарегистрированных случаев злокачественных новообразований на 100 тыс. населения. Эта зависимость сохраняет свою значимость при включении в модель дополнительного фактора — обеспеченности медицинским персоналом, что позволяет говорить о самостоятельной роли экологических параметров среды, в частности природного растительного покрова, в формировании эпидемиологической ситуации. Лесистость может рассматриваться как косвенный экологический индикатор санитарно-гигиенического благополучия территории. Влияние лесных массивов на качество среды обитания реализуется через механизмы абсорбции и фиксации канцерогенов (бензол, формальдегид, ПАУ, тяжелые металлы, диоксины, PM_{2.5}/PM₁₀), биodeградации загрязнителей в почвенно-растительном покрове, а также стабилизации микроклиматических условий. Эти процессы позволяют рассматривать лесной покров как компонент первичной профилактики онкологических и других хронических заболеваний, возникающих в условиях загрязненной среды.

Обнаруженная взаимосвязь подчеркивает важность учета природных и экологических характеристик в системе охраны здоровья населения. В этом контексте особенно актуален подход Health in All Policies — межсекторальная стратегия, направленная на интеграцию вопросов охраны здоровья в политику и планирование всех отраслей, включая природопользование, урбанистику и территориальное развитие. Вместе с тем современное понимание связей между окружающей средой и здоровьем населения все чаще основывается на прин-

ципах международной концепции One Health, согласно которой здоровье человека, животных и экосистемы рассматриваются как единая взаимосвязанная система. Применение этих подходов позволяет формировать комплексные и научно обоснованные стратегии управления рисками и профилактики заболеваний на уровне территориального управления.

Полученные данные могут быть использованы в обосновании региональных программ экологической реабилитации, пространственного планирования и создания зеленых инфраструктур. Расширение исследований в этом направлении с привлечением данных дистанционного зондирования, гигиенической оценки среды и биостатистического моделирования позволит повысить эффективность профилактических стратегий и обеспечить устойчивое развитие территорий с опорой на научные доказательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бикмухаметова Л.М., Русак С.Н. Климатоэкологическая обусловленность здоровья населения в условиях среднего Приобья. Проблемы региональной экологии. 2019;(5):11–7. DOI: 10.24411/1728-323X-2019-17011
- 2 Всемирная организация здравоохранения. Глобальные факторы риска для здоровья: доклад ВОЗ. Женева: ВОЗ; 2015.
- 3 Шибанов С.Э. Общая гигиена и медицинская экология. Симферополь; 2018.
- 4 Веремчук Л.В., Кику П.Ф., Жерновой М.В., Юдин С.В. Экологическая зависимость распространения онкологических заболеваний в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал. 2012;1:19–25.
- 5 Кряжев Д.А., Боев В.М., Фархутдинова К.С., Медем Д.О. Гигиеническая оценка влияния канцерогенных химических веществ в атмосферном воздухе на заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи. Альманах молодой науки. 2016;2:3–8.
- 6 Boev V.M., Kryazhev D.A., Tulina L.M., Neplokhov A.A. Assessment of carcinogenic health risk for population living in monocities and rural settlements. Health Risk Analysis. 2017;2:54–60. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.06
- 7 Степанова Н.В., Валеева Э.Р., Фомина С.Ф. Оценка канцерогенного риска для здоровья населения при воздействии химических веществ. Казань; 2016.
- 8 Здравоохранение в России. 2023: статистический сборник. М.: Росстат; 2023.
- 9 Мингазова Э.Н., Мешков А.В., Ситдикова И.Д. Социально-гигиенические аспекты профилактики онкологических заболеваний среди трудоспособного населения. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2019;2:47–52. DOI: 10.25742/NRIPH.2019.02.007
- 10 Тумаренко А.В., Меднова Д.А., Калинин Е.И., Халилова У.А. Профилактика онкологических заболеваний. Медицинская сестра. 2016;2:3–7.
- 11 Кандинов М.Н., Воронцова Е.Л. Дмитрий Николаевич Анучин (1843–1923): имя в науке и на земле. Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. 2025;1:112–20. DOI: 10.55959/MSU2074-8132-25-1-11
- 12 Головина А.Н., Иванов В.А. Сравнительная оценка горимости лесов России и зарубежных стран. Лесохозяйственная информация. 2020;4:87–93. DOI: 10.24419/LHI.2304-3083.2020.4.09
- 13 Основные показатели онкологической службы Республики Башкортостан за 2024 год. Уфа; 2024.
- 14 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году по Республике Башкортостан. Уфа; 2023.
- 15 Седых В.Н. Лесные массивы и лесной покров. Гео-Сибирь. 2009;3(2):20–5.
- 16 Кулагин А.Ю., Табдрахимов К.М., Сафин Х.М., Султанова Р.Р., Хисамов Р.Р. Современное состояние и перспективы развития лесного хозяйства и природопользования в Республике Башкортостан. Карельский научный журнал. 2016;5(3(16)):66–9.

- 17 Бакиева Э.В., Брехова И.Н. Характеристика растительного покрова Республики Башкортостан. Заметки ученого. 2017;6(22):76–81.
- 18 Пучков В.Н. Краткий очерк геологии Башкирии. Георесурсы. 2014;3(58):28–32.
- 19 Ганцев Ш.Х., Рахматуллина И.Р., Фролова В.Ю., Балыкина А.Е., Мансурова А.В. Влияние геологических формаций на состояние здоровья населения. Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2024;51(2):43–53. DOI: 10.24412/1728-5283-2024-2-43-53
- 20 Han D., Shen H., Duan W., Chen L. A review on particulate matter removal capacity by urban forests at different scales. Urban Forestry and Urban Greening. 2020;48:126565. DOI: 10.1016/j.ufug.2019.126565
- 21 Габдрахимов К.М., Байтурина Р.Р. Влияние лесистости территории на здоровье населения. Экобиотех. 2020;3(3):435–43. DOI: 10.31163/2618-964X-2020-3-3-435-443
- 22 Ярыгин М.М. Лес как важнейший компонент биосферы. Эволюция биосферы. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2011;16(3):923–7.
- 23 Манько Ю.И. Начало специального изучения лесов российского Дальнего Востока (о работах лесоустроительной партии А.Ф. Будисцева в 1860–1861 гг.). Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2015;1(179):92–101.
- 24 Протопопов В.В. (ред.) Гидроклиматическое влияние леса. Новосибирск: Наука; 1979.
- 25 Сайлауова А., Тлепбергенова А., Есенаманова М., Есенаманова Ж. Воздействие канцерогенных веществ на организм человека. Deutsche Internationale Zeitschrift für Zeitgenössische Wissenschaft. 2021;(21):36–40. DOI: 10.24412/2701-8369-2021-21-36-40
- 9 Mingazova E.N., Meshkov A.V., Sitdikova I.D. Socially-hygienic aspects of carcinogenic risk for the working population. Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2019;2:47–52 (In Russ.). DOI: 10.25742/NRIPH.2019.02.007
- 10 Tumarenko A.V., Mednova D.A., Kalinchenko E.I., Khalilova U.A. Prevention of cancers. The Nurse. 2016;2:3–7 (In Russ.).
- 11 Kandinov M.N., Vorontsova E.L. Dmitry Nikolaevich Anuchin (1843–1923): a name in science and on earth. Lomonosov Journal of Anthropology (LJA) (Moscow University Anthropology Bulletin). 2025;1:112–20 (In Russ.). DOI: 10.55959/MSU2074-8132-25-1-11
- 12 Golovina A., Ivanov V. Approaches to comparative assessment of Russian forests burn. Forestry information. 2020;4:87–93 (In Russ.). DOI: 10.24419/LHI.2304-3083.2020.4.09
- 13 Key indicators for oncology service in the Republic of Bashkortostan in 2024. Ufa; 2024 (In Russ.).
- 14 On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022 in the Republic of Bashkortostan. Ufa; 2023 (In Russ.).
- 15 Sedykh V.N. Forest stands and forest cover. GEO-Siberia. 2009;3(2):20–5 (In Russ.).
- 16 Kulagin A.Yu., Gabdrakhimov K.M., Safin Kh.M., Sultanova R.R., Hisamov R.R. Current state and prospects of development of the forest and nature in Bashkortostan. Karelian scientific journal. 2016;5(3(16)):66–9 (In Russ.).
- 17 Bakieva E.V., Brehova I.N. Characteristic of the vegetable cover of the Republic of Bashkortostan. Zаметki uchenogo. 2017;6(22):76–81 (In Russ.).
- 18 Puchkov V. A brief sketch of geology of Bashkortostan. Georesources. 2014;3(58):28–32 (In Russ.).
- 19 Gantsev Sh.Kh., Rakhmatullina I.R., Frolova V.Yu., Balykina A.E., Mansurova A.V. The influence of geological formations on the health of the population. The Herald of the ASRB. 2024;51(2):43–53 (In Russ.). DOI: 10.24412/1728-5283-2024-2-43-53
- 20 Han D., Shen H., Duan W., Chen L. A review on particulate matter removal capacity by urban forests at different scales. Urban Forestry and Urban Greening. 2020;48:126565. DOI: 10.1016/j.ufug.2019.126565
- 21 Gabdrakhimov K.M., Baiturina R.R. Influence of forest territory on population health. Ecobiotech. 2020;3(3):435–43 (In Russ.). DOI: 10.31163/2618-964X-2020-3-3-435-443
- 22 Yarygin M.M. Forest as main component of biosphere. Evolution of biosphere. Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences. 2011;16(3):923–7 (In Russ.).
- 23 Manko Yu.I. Start of special study of forests of the Russian Far East (about forest inventory work party of A.F. Budishchev in 1860–1861). Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences. 2015;1(179):92–101 (In Russ.).
- 24 Protodopov V.V. (ed.) Hydroclimatic influence of the forest. Novosibirsk. Nauka; 1979 (In Russ.).
- 25 Sailauova A., Tlepbergenova A., Yessenamanova M., Yessenamanova Z. Effects of carcinogenic substances on the human body. Deutsche Internationale Zeitschrift für Zeitgenössische Wissenschaft. 2021;(21):36–40 (In Russ.). DOI: 10.24412/2701-8369-2021-21-36-40
- 1 Bikmukhametova L.M., Rusak S.N. Climatological dependence of the population health in the conditions of the middle Priobye. Regional Environmental Issues. 2019;5:11–7 (In Russ.). DOI: 10.24411/1728-323X-2019-17011
- 2 World Health Organization. Global health risks: WHO report. Geneva. BO3; 2015.
- 3 Shibanov S.E. Common hygiene and medical ecology. Simferopol; 2018 (In Russ.).
- 4 Veremchuk L.V., Kiku P.F., Zhernovoi M.V., Yudin S.V. Ecological dependence of cancer prevalence in Primorsky Krai. Siberian Journal of Oncology. 2012;1:19–25 (In Russ.).
- 5 Kryazhev D.A., Boev V.M., Farkhutdinova K.S., Medem D.O. Hygienic assessment of the influence of carcinogenic chemicals in the atmospheric air on the incidence of malignant neoplasms of the skin. Almanac of young science. 2016;2:3–8 (In Russ.).
- 6 Boev V.M., Kryazhev D.A., Tulina L.M., Neplokhov A.A. Assessment of carcinogenic health risk for population living in monocities and rural settlements. Health Risk Analysis. 2017;2:54–60. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.06
- 7 Stepanova N.V., Valeeva E.R., Fomina S.F. Assessment of carcinogenic health risk for population from chemical exposure. Kazan; 2016 (In Russ.).
- 8 Healthcare in Russia. 2023: statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2023 (In Russ.).
- © Рахматуллина И.Р., Султанова Р.Р., Байтурина Р.Р., Балыкина А.Е., 2025
- © Rakhmatullina I.R., Sultanova R.R., Baiturina R.R., Balykina A.E., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-266-273>

Ретроспективная оценка прогностических предоперационных признаков при метастазах в центральную группу лимфатических узлов при папиллярной карциноме щитовидной железы

Рябенко Евгений Викторович — к.м.н., хирургическое отделение № 2, кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики, orcid.org/0000-0003-4045-5053

Е.В. Рябенко^{1,2,*}

¹ Краснодарская краевая клиническая больница № 2, Межтерриториальный центр эндокринной хирургии, Россия, Краснодар

² Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, Москва

* **Контакты:** Рябенко Евгений Викторович, e-mail: rev7512@mail.ru

Аннотация

Введение. Папиллярные карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ) считаются относительно часто скрытыми и случайными находками, с хорошим прогнозом и благоприятными исходами лечения. Несмотря на эти данные, метастазы в центральные лимфатические узлы (ЦЛУ) встречаются часто и связаны с негативными последствиями и прогнозом для пациента. Целью настоящего исследования является оценка частоты метастазирования в центральную группу лимфатических узлов ЦЛУ у большинства пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ с p-T1a в течение 10 лет и выявление возможных факторов риска, связанных с наличием метастазов в ЦЛУ. **Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное когортное исследование в Межтерриториальном центре эндокринной хирургии г. Краснодара. В период с января 2010 по январь 2022 года 3013 пациентам была выполнена тиреоидэктомия. В общей сложности 2818 пациентов были исключены из исследования после тиреоидэктомии с окончательным доброкачественным гистологическим исследованием, возрастом < 18 лет, с фолликулярной, медуллярной, анапластической карциномой, смешанным типом рака щитовидной железы размером опухоли > 1 см и стадией pT1b-pT4. В анализ были включены 195 пациентов с pT1a с диагнозом ПКЩЖ. Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия и профилактическая или терапевтическая стандартизированная лимфодиссекция. **Результаты и обсуждение.** В проведенном многофакторном анализе метастазы в лимфатические узлы центрального генеза присутствуют в значительном числе случаев у пациентов с ПКЩЖ после органосохраняющей операции. Поэтому тщательная предоперационная оценка у пациентов с неподтвержденным метастазированием в лимфоузлы (N0) является обязательной для более правильного выбора наиболее эффективного хирургического лечения. **Заключение.** Результаты нашего исследования показывают, что метастазы в ЦЛУ присутствуют в значительном числе случаев у пациентов с ПКЩЖ после резекции щитовидной железы. Комбинированное использование этих результатов вместе с предоперационным ультразвуковым исследованием может помочь клиницистам точно оценить вероятность наличия метастазов в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ, что полезно для определения надлежащего индивидуального хирургического планирования.

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, метастазы в лимфоузлы, микрокарцинома щитовидной железы, профилактическая лимфодиссекция, иссечение тканей шеи, тиреоидэктомия

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Рябенко Е.В. Ретроспективная оценка прогностических предоперационных признаков при метастазах в центральную группу лимфатических узлов при папиллярной карциноме щитовидной железы. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):266–273. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-266-273>

Поступила в редакцию: 21.08.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 02.06.2025

Принята к публикации: 16.06.2025

A Retrospective Assessment of Prognostic Preoperative Signs in Metastases to the Central Group of Lymph Nodes in Papillary Thyroid Carcinoma

Evgeny V. Ryabchenko^{1,2,*}

¹Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Interterritorial Endocrine Surgery Center, Krasnodar, Russian Federation

²RUDN University, Moscow, Russian Federation

* **Contacts:** Evgeny V. Ryabchenko, e-mail: rev7512@mail.ru

Evgeny V. Ryabchenko —
Cand. Sci. (Med.), Surgery
Unit No. 2, Department of
Endoscopic Urology and
Ultrasonic Diagnostics, orcid.
org/0000-0003-4045-5053

Abstract

Introduction. Papillary thyroid carcinomas (PTC) are considered relatively common occult and incidental findings, with generally good prognosis and favorable outcome. Despite this, metastases to the central lymph nodes (CLN) occur frequently and are associated with adverse consequences and prognosis for patients. The aim of the present study was to assess the frequency of central lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma staged as pT1a over a 10-year period, and to identify possible risk factors associated with the presence of CLN metastases. **Materials and methods.** A retrospective cohort study was conducted at the Interterritorial Endocrine Surgery Center, Krasnodar. Between January 2010 and January 2022, thyroidectomy was performed in 3013 patients. A total of 2818 patients were excluded from the study following thyroidectomy due to final benign histological findings, age under 18 years, follicular, medullary, anaplastic carcinoma, mixed-type thyroid carcinoma, tumor size > 1 cm, and stages pT1b–pT4. The analysis included 195 patients with pT1a papillary thyroid carcinoma. All patients underwent thyroidectomy and prophylactic or therapeutic standardized lymph node dissection. **Results and discussion.** Multivariate analysis demonstrated that central lymph node metastases were present in a significant number of cases in patients with PTC after organ preservation surgery. Therefore, in order to choose the most effective surgical treatment, careful preoperative evaluation is warranted for patients without confirmed lymph node metastases (N0). **Conclusion.** The results of our study indicate that CLN metastases are present in a considerable proportion of patients with PTC after thyroid resection. Combining these findings with preoperative ultrasonography may assist clinicians in accurately assessing whether CLN metastases are present in patients with PTC, thereby facilitating appropriate surgical planning for each individual patient.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, lymph node metastases, thyroid microcarcinoma, prophylactic lymph node dissection, neck tissue excision, thyroidectomy

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

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Ryabchenko E.V. A retrospective assessment of prognostic preoperative signs in metastases to the central group of lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):266–273. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-266-273>

Received: 21.08.2024

Revised: 02.06.2025

Accepted: 16.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПКЩЖ) определяется Всемирной организацией здравоохранения как папиллярная карцинома с максимальным размером менее или равным 1 см [1]. Последние десятилетия частота папиллярного рака растет и, в частности, все чаще выявляется карцинома щитовидной железы. Более высокая заболеваемость может быть частично обусловлена улучшением диагностики, определяемым улучшением методов визуализации и цитологических исследований [2, 3]. Несмотря на рост числа заболевших, большинство пациентов с ПКЩЖ имеют вялое клиническое течение и благоприятный прогноз. К сожалению, в литературе было обнаружено описание значительного числа пациентов с рецидивом и агрессивным течением заболевания [4]. Во время операции метастазы в центральные лимфатические узлы ЦЛУ наблюдались у 20–90 % пациентов с ПКЩЖ в различных исследованиях, несмотря на отрицательную оценку при предоперационной визуализации [5]. Хотя клиническое значение метастазов в лимфатические узлы ПКЩЖ остается предметом обсуждения, недавние исследования показали, что метастазы [6] в центральные лимфоузлы шеи (ЦЛУ) являются потенциальным маркером агрессивного поведения ПКЩЖ и фактором риска рецидива, отдаленных метастазов, снижения выживаемости и более высокой заболеваемости [7, 8]. На сегодняшний день нет единого мнения о соответствующей стратегии терапии для пациентов с ПКЩЖ. В литературе рекомендации варьируются от только наблюдательного подхода до минимально инвазивных методов лечения под контролем ультразвука, консервативного хирургического лечения и даже радикальной тиреоидэктомии с профилактической центральной диссекцией шеи или без нее [9]. Почти все клиницисты согласились с тем, что лимфодиссекцию при метастазах в ЦЛУ следует проводить в случае предоперационной верификации. Следовательно, точная оценка наличия метастазирования в ЦЛУ очень важна для выбора дальнейшей тактики во время операции при ПКЩЖ. Целью настоящего исследования является оценка частоты метастазирования в ЦЛУ у большего количества пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ с p-T1a в течение 10 лет и выявление возможных факторов риска, связанных с наличием метастазов в ЦЛУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное исследование в Межтерриториальном центре эндокринной хирургии г. Краснодара. В период с января 2010 по январь 2022 года 3013 пациентам была выполнена тиреоидэктомия. В общей сложности 2818 пациентов были исключены из исследования после тиреоидэктомии с окончательным доброкачественным гистологическим исследованием, возрастом < 18 лет, с фолликулярной, медулярной, анапластической карциномой, смешанного типа раком щитовидной железы [9], размером опухоли > 1 см и стадией pT1b–pT4. В анализ были включены 195 пациентов с pT1a с диагнозом ПКЩЖ. Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия и профилак-

тическая или терапевтическая стандартизированная лимфодиссекция [10]. Все пациенты были клинически обследованы, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи. УЗИ было выполнено для оценки размера поражения, его внутри- и экстраклеточной инвазии (ЭИ) и наличия предполагаемых метастазов в боковые шейные лимфатические узлы (БШЛУ) [11]. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ).

Гемитиреоидэктомия была выполнена в случаях без признаков ЭИ, подтвержденной при предоперационном УЗИ, а также при наличии подтвержденной карциномы в одной доле ЩЖ. Тотальная тиреоидэктомия выполнялась в случаях с двусторонней карциномой, с раком щитовидной железы в анамнезе, наличием ЭИ при предоперационном УЗИ, которые согласно восьмому изданию TNM классифицировались как опухоли cT3, тиреоидит и неопределенные контралатеральные узлы. Окончательное решение об объеме операции принималось в результате обсуждения и с согласия пациентов. Согласно хирургическим стандартам [12] центральная лимфаденэктомия выполнялась пациентам с макроскопическим/микроскопическим метастазированием, если по ТАБ узла был результат TIRADS 3, 4 или 5 (классификация риска карциномы щитовидной железы для ТАБ в соответствии с рекомендациями ATA) или в соответствии с решением хирурга [7]. Определение TIRADS 3, 4 или 5 соответствует рекомендациям по классификации цитологических изменений при ТАБ щитовидной железы. TIRADS 3 сопоставим с классификацией Bethesda 3 и 4, TIRADS 4 с Bethesda 5 и TIRADS 5 с Bethesda 6. Увеличение категории увеличивает риск рака щитовидной железы [5]. Поэтому всем пациентам с цитологией, превышающей или равной TIRADS или Bethesda 3, была проведена профилактическая центральная лимфаденэктомия (ЦЛЭ). Терапевтическая ЦЛЭ шеи выполнялась, если подозрительные метастазы были обнаружены до операции на УЗИ или во время операции [8].

Собранные данные о клинических характеристиках пациентов включали: пол, возраст на момент постановки диагноза, гистопатологические параметры, включая локализацию в щитовидной железе (паренхиматозный или субкапсулярный), мультифокальность (мультифокальный или однофокальный), гистологические варианты ПКЩЖ (фолликулярный или классический) [13–15] и наличие метастазов в ЦЛУ. Собранные послеоперационные хирургические осложнения включали постоянную гипопаратиремию (определяемую как гипопаратиремию, которая сохраняется более 12 месяцев после операции) и рецидивирующий паралич гортанного нерва [16]. Стратификация риска рецидива оценивалась в соответствии с рекомендациями ATA [7].

Статистический анализ проводился с помощью SPSS версии 23.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Категориальные переменные были указаны как частота, параметрические непрерывные переменные были указаны как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) ($p > 0,05$ по критерию Колмогорова — Смирнова), а непараметрические переменные были выражены в виде медиан с межквартильным интервалом (IQR). Различия в частотах переменных между группами были рас-

считаны с использованием точного критерия Фишера, независимого выборочного *t*-критерия Стьюдента для параметрических непрерывных переменных и *U*-критерия Манна — Уитни для непараметрических непрерывных переменных [15]. Для расчета скорректированных отношений шансов (ORs) с 95 % доверительными интервалами (CIs) возможных факторов риска метастазирования в латеральные лимфоузлы использовался многомерный анализ с использованием бинарной логистической регрессии. Все статистические тесты были двусторонними.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные и клинико-патологические характеристики включенных 195 пациентов обобщены в таблице 1. Средний возраст составил 48 ± 13 (стандартное отклонение) лет, и среди них было 163 женщины (83,6 %) и 32 мужчины (16,4 %). 139 пациентов (71,3 %) перенесли тотальную тиреоидэктомию, в то время как гемитиреоидэктомия была выполнена у 56 (28,7 %). Всем пациентам, включенным в этот анализ, была выполнена двусторонняя или односторонняя ЦЛЭ в профилактических или терапевтических целях. Мультифокальная опухоль была обнаружена у 56 пациентов (28,7 %), субкапсулярная локализация была диагностирована у 66 пациентов (33,8 %), а 52 (26,7 %) были фолликулярным вариантом подтипа. Процентное соотношение центральных метастазов у пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию и лобэктомию, было сопоставимым: 23 % против 28 % соответственно [17].

У пяти пациентов из 195 (2,5 %) при предоперационном УЗИ была обнаружена инвазия с возможной микроскопической инфильтрацией. У одного пациента заключительное гистопатологическое исследование не показало явных признаков «экстракапсулярной инвазии», после чего оно было классифицировано по TNM как pT1a в соответствии с размером узла. 37 (18 %) пациентов прошли радиоiodотерапию в соответствии со стадией болезни. Медиана наблюдения составила 5,4 года (0–17,05). Ни один из 195 пациентов не умер от рака щитовидной железы, и у одного был локальный рецидив на шее, при котором выполнена расширенная лимфаденэктомия с последующей радиоiodотерапией йодом-131, с последующим отсутствием рецидива заболевания.

Лимфатические узлы без метастазирования были у 143 пациентов (73,3 %), а метастазы в ЦЛУ были обнаружены у 52 пациентов (26,7 %). Было удалено в среднем 5,1 (0–47) лимфатического узла, из которых 8 % были метастатическими лимфатическими узлами, а 92 % были здоровыми. В группе пациентов с pN1 было удалено в среднем 11 лимфатических узлов с диапазоном 1–47, среднее количество метастатических лимфатических узлов составило 2,2 (1–12), а 8,9 (0–46) были здоровыми. Из 52 пациентов с метастазами у 3 (5 %) были метастазы >10 мм, у 22 (42 %) были микрометастазы (<0,2 мм), а у 72 пациентов (51 %) были метастазы $\geq 0,2$, но ≤ 10 мм. Средний размер метастазов составил 3,3 мм (диапазон 0,2–11 мм). У трех пациентов были большие отложения (>1 см) с экстраузловым расши-

рением, а среднее соотношение вовлеченных/невовлеченных узлов составило 0,13 для всей исследуемой популяции и 0,48 для пациентов с ЦЛУ. Клинические и патологические характеристики группы пациентов с метастазированием в ЦЛУ и группы пациентов с отрицательным ЦЛУ приведены в таблице 2.

Не было выявлено достоверных различий в частоте мультифокальности и гистопатологическом подтипе при ПКЩЖ ($p = 0,07$ и $p = 0,2$ соответственно). Существенные различия между двумя группами касаются пола, локализации опухоли и возраста. В частности, было обнаружено, что метастазы в лимфатические узлы чаще встречаются у мужчин, чем у женщин (46,9 % против 22,7 %, $p = 0,008$), при субкапсулярных поражениях по сравнению с паренхиматозными (37,8 % против 20,9 %, $p = 0,01$), и у более молодых пациентов ($44,7 \pm 13,5$ против $50,3 \pm 12,3$, $p = 0,012$).

Что касается послеоперационных осложнений, у 67 (34 %) пациентов отмечалась транзиторная гипокальциемия и у 7 (3 %) стойкая гипокальциемия. Рецидивирующий паралич гортанного нерва был зарегистрирован как временный у 12 (6 %) пациентов, и постоянного рецидива паралича гортанного нерва не произошло. Послеоперационные уровни тиреоглобулина составляли в среднем 1,06 (0–20) нг/мл.

Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что мужской пол, локализация субкапсулярной

Когорта отобранных пациентов (n = 195)	
Возраст, годы (среднее $\pm$ SD)	48 $\pm$ 13
Пол	Женщины: 163 (84 %) Мужчины: 32 (16 %)
Метастазы в центральные лимфатические узлы	52 (27 %)
Отдаленных метастазов	0 (0 %)
Мультифокальность	56 (29 %)
Подтип фолликулярного варианта	52 (27 %)
Объем хирургического вмешательства	Тиреоидэктомия: 139 (71 %) Гемитиреоидэктомия: 56 (29 %)
Субкапсулярная локализация	66 (34 %)

Таблица 1. Исходные и клинико-патологические характеристики 195 пациентов, пролеченных с хирургическим вмешательством по поводу ПКЩЖ [17]

Table 1. Baseline and clinicopathological characteristics of 195 patients treated with surgery for papillary thyroid carcinoma [17]

	Метастазирование в ЦЛУ (n = 52, 27 %)	Отсутствие метастаз в ЦЛУ (n = 143, 73 %)
Возраст, годы (среднее $\pm$ SD)	45 $\pm$ 13	50 $\pm$ 12
Пол	Женщины: 37 (71 %) Мужчины: 15 (29 %)	Женщины: 126 (88 %) Мужчины: 17 (12 %)
Субкапсулярная локализация	25 (48 %)	41 (28 %)
Мультифокальность	20 (38 %)	36 (25 %)
Подтип фолликулярного варианта	10 (19 %)	42 (29 %)

Таблица 2. Клинические и патологические характеристики центральных лимфатических узлов у 195 пациентов, пролеченных с хирургическим вмешательством по поводу ПКЩЖ

Table 2. Clinical and pathological characteristics of central lymph nodes in 195 patients treated with surgery for papillary thyroid carcinoma

Переменные	Отношение шансов [95 % ДИ]
Возраст	0,96 [0,94–0,99]
Пол	2,86 [1,24–6,60]
Субкапсулярная локализация	2,03 [1,01–4,07]
Мультифокальность	1,85 [0,90–3,79]
Подтип фолликулярного варианта	0,7 [0,3–1,65]

Таблица 3. Многофакторный анализ факторов риска, связанных с метастазами в центральные лимфатические узлы у 195 пациентов, пролеченных после операции по поводу ПКЩЖ
Table 3. Multivariate analysis of risk factors associated with central lymph node metastasis in 195 patients treated after surgery for papillary thyroid carcinoma

карциномы и более молодой возраст были статистически значимыми в прогнозировании при метастазировании в ЦЛУ при ПКЩЖ (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование было сосредоточено на пациентах, страдающих pT1a стадией при ПКЩЖ, которым было выполнено хирургическое вмешательство и центральная лимфаденэктомия. В этом исследовании мужской пол, более молодой возраст и локализация субкапсулярной карциномы были независимыми прогностическими факторами для ЦЛЭ. В анализируемой когорте ЦЛУ были обнаружены у 52 пациентов после тиреоидэктомии (26,7%). В различных исследованиях сообщалось, что ПКЩЖ с экстрагиреоидной инвазией имеет повышенный риск при ЦЛЭ [13]. Кроме того, субкапсулярная локализация, определяемая как карцинома, при гистопатологической оценке примыкающая к капсуле щитовидной железы, может быть связана с повышенным риском метастазирования в ЦЛУ, а субкапсулярная локализация при УЗ-визуализации может представлять собой биомаркер предоперационной визуализации, указывающий на риск ЭИ и возможные факторы риска метастазирования в ЦЛУ [16]. Mauri G. et al. в 2021 году опубликовали статью, в которой мужской пол, более молодой возраст и гистологические характеристики, такие как субкапсулярная локализация опухоли, были значимыми предикторами в многофакторном анализе метастазов в ЦЛУ с отношением шансов (ОШ) 4,46 (ОШ 16 для метастазов в боковой области шеи) [13].

В нашей работе в соответствии с критериями включения пациенты с ЭИ были исключены, поскольку, согласно 8-му изданию TNM, у них были классифицированы опухоли pT3. Кроме того, у 2,5% пациентов был капсульный контакт и возможная микроскопическая инфильтрация по предоперационному УЗИ. Однако это не было статистически значимым в нашей выборке. В предыдущих исследованиях мужской пол был предложен в качестве важного фактора риска метастазов в ЦЛУ [10, 12]. В настоящей работе положительная частота метастазов в ЦЛУ у мужчин составила 46,9% (против 22,7% у женщин). Этот результат был подтвержден многофакторным анализом, который показал мужской пол как независимый прогностический фактор при метастазах в ЦЛУ ($p = 0,014$). Кроме того,

было показано, что возраст является фактором риска [18]. В нашем исследовании было отмечено, что более молодой возраст был значительным фактором риска развития метастазов в ЦЛУ. Это подтверждается различными опубликованными исследованиями и проведенным метаанализом, даже если в нашем анализе стандартное отклонение велико, а значение недалеко от среднего [16]. Мультифокальность обычно считается фактором риска метастазирования в лимфатические узлы. Тем не менее существует недостаток научно обоснованных данных, подтверждающих эту взаимосвязь, и сообщается примерно о 20–40% ПКЩЖ [9]. Мультифокальное поражение лимфоузлов было у 28,7% пациентов, и его наличие не было статистически значимым для метастазирования в ЦЛУ.

В последние годы частота выявления ПКЩЖ неуклонно растет, в первую очередь из-за широкого использования ультразвукового исследования щитовидной железы, а также влияния изменений образа жизни людей [2, 3]. ПКЩЖ считаются относительно вялыми карциномами, часто скрытыми и случайными, с хорошим прогнозом и благоприятными исходами [9, 18]. Несмотря на это, метастазы в ЦЛУ встречаются часто, с частотой от 20 до 90%, большинство из них имеют размеры менее 5 мм [13, 19]. К сожалению, чувствительность современных методов ультразвукового исследования для выявления метастазов в ЦЛУ очень низкая, от 23 до 53,2%, при этом только 40% узлов имеют размер ≥ 5 мм [7]. Хотя некоторые исследования показали, что эти метастазы не влияют на выживаемость, большинство авторов подчеркивали, что региональные метастазы в боковые лимфоузлы шеи связаны с увеличением частоты местных рецидивов и снижением выживаемости [10, 12].

В одной из публикаций сообщалось, что ЦЛЭ может снизить ложноположительные результаты обнаруженных пропущенных метастазов при ПКЩЖ. Более того, в случае рецидива в ЦЛУ повторная лимфодиссекция может увеличить частоту осложнений; поэтому следует предпочесть одномоментную операцию [8]. Согласно некоторым работам, адекватная лимфаденэктомия может быть лучшим выбором для обеспечения отсутствия остаточных метастатических лимфатических узлов и снижения частоты вторичных операций [18]. Кроме того, выполнение профилактической центральной лимфодиссекции с большим потоком пациентов в отдельных случаях, подобных тем, которые изучались в нашем случае, не связано с повышенным риском осложнений. Несколько недавних метаанализов подчеркивают, как это связано с меньшим числом местных рецидивов. Однако эта позиция остается спорной; некоторые авторы сообщают о важности различных подходов, таких как абляция радиоактивным йодом, в случаях низкого риска и приводят недостаточные доказательства для рутинного выполнения центральной диссекции шеи для улучшения прогноза пациентов [16].

В нашем исследовании все пациенты продемонстрировали отличную выживаемость. Локальный рецидив в области шеи произошел у одного пациента с мета-

стазами в центральном отделе, и послеоперационные осложнения были очень низкими [8]. Поскольку существует мало постоянных хирургических осложнений, мы предполагаем, что повторное вскрытие остается эффективной мерой для лучшего понимания заболевания и лечения пациента, определения реальной стадии опухоли, других послеоперационных методов лечения и прогноза заболевания. На сегодняшний день стандартизированные и принятые международные рекомендации по ведению пациентов с ПКЩЖ, с метастазами в ЦЛУ или без него, еще не установлены. В большинстве случаев рекомендуется только менее радикальное хирургическое лечение, минимально инвазивные методы лечения под контролем УЗИ или только наблюдение. Некоторые авторы подчеркивают, что только наблюдение или операция с консервативным лечением (гемитиреоидэктомия) должны выполняться для опухолей низкого риска, если у них нет ни неблагоприятных признаков, ни клинических подозрений при метастазах [20]. В последнее время в некоторых центрах минимально инвазивные методы лечения успешно используются при лечении ПКЩЖ в качестве альтернативы активному наблюдению в случаях без подозрения на метастазы в боковые лимфоузлы шеи и без признаков поражения капсулы [10].

Учитывая, что высокую частоту метастазирования в ЦЛУ при cN0 ПКЩЖ нельзя игнорировать, остается спорным вопрос о том, следует ли проводить профилактическую лимфодиссекцию ЦЛУ [18]. В Рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) 2016 года указано использование профилактической лимфодиссекции у пациентов с ПКЩЖ с cN1, но у пациентов с cN0 она остается дискуссионной [7, 21]. Это ограничение во многом связано с высоким уровнем послеоперационных осложнений после операции на щитовидной железе плюс лимфодиссекция, выполняемая в центрах с ограниченным опытом. Действительно, в специализированных центрах, по-видимому, профилактическая лимфодиссекция ЦЛУ не влияет на частоту послеоперационных осложнений, что подтверждают наши результаты и другие опубликованные работы [12, 19, 20]. Поэтому тщательная предоперационная оценка у пациентов с cN0 является обязательной для более правильного выбора наиболее эффективного хирургического лечения.

В настоящем исследовании мы стремились выявить предикторы метастазов в ЦЛУ при ПКЩЖ для предоперационной оценки клинических и УЗ-особенностей, связанных с темой. Мы обнаружили несколько независимых факторов риска, предсказывающих метастазы в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ, таких как мужской пол, более молодой возраст и субкапсулярная локализация опухоли. Комбинированное использование этих результатов вместе с предоперационным ультразвуковым исследованием может помочь клиницистам точно оценить вероятность наличия метастазов в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ, что полезно для определения надлежащего индивидуального хирургического планирования. На основании этих предоперационных особенностей ПКЩЖ следует тщательно рассмотреть индивидуаль-

ные стратегии лечения, включая активное наблюдение, минимально инвазивные методы лечения под ультразвуковым контролем, гемитиреоидэктомию или тотальную тиреоидэктомию с или без ЦЛЭ [18].

ЦЛЭ должна быть выполнена с низким риском осложнений, в опытных руках и с очень низким уровнем осложнений, таких как гипопаратиреоз и рецидивирующее повреждение гортанного нерва [18]. Для пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы наличие этих факторов следует рассматривать как риск развития метастазирования в ЦЛУ, и в этих случаях следует запланировать профилактическую плановую центральную лимфодиссекцию шеи (уровень VI). Наш многомерный анализ выявляет значимые факторы, независимые друг от друга, для прогнозирования метастазирования в ЦЛУ [20, 22, 23]. Следует учитывать некоторые ограничения нашего исследования, такие как моноцентрический характер и ретроспективный анализ с потенциальным отбором, а также погрешности наблюдения и сбора данных. Другим ограничением является небольшой размер выборки. С другой стороны, это когортное исследование с точными медицинскими записями и без пациентов с недостающими данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что метастазы в лимфатические узлы центрального отделения присутствуют в значительном числе случаев у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы при хирургической резекции. Мужской пол, более молодой возраст и гистологические характеристики, такие как субкапсулярная локализация опухоли, могут быть предикторами метастазирования в ЦЛУ. Наши результаты могут помочь клиницистам и хирургам в выборе пациентов, подходящих для консервативного или хирургического лечения, начиная от клинического наблюдения и заканчивая минимально инвазивным лечением под контролем УЗИ [20] или хирургическим лечением с профилактической ЦЛЭ или без него. Плановая профилактическая ЦЛЭ во время операции на щитовидной железе может быть рекомендована пациентам с ПКЩЖ с факторами риска метастазирования в ЦЛУ. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения наших предварительных результатов и предоставления эффективного метода для прогнозирования метастазирования в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ и определения их индивидуального лечения в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Lee J.-H., Hwang Y., Song R.-Y., Yi J.W., Yu H.W., Kim S.-J., et al. Relationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2017;39:1711–8. DOI: 10.1063/1.2177391
- 2 Liu C., Liu H., Bian C., Yao X.-Y., Wu Y., Chen S.-J., et al. Preoperative risk factors and recommendations for surgical intervention in cN0 papillary thyroid microcarcinoma. *Neoplasma*. 2021;68:1113–7. DOI: 10.4149/neo_2021_210314N330
- 3 Mauri G., Hegedüs L., Bandula S., Cazzato R.L., Czarniecka A., Dudek O., et al. European thyroid association and Cardiovascular and interventional radiological society of Europe 2021 clinical practice guide-

- line for the use of minimally invasive treatments in malignant thyroid lesions. *Eur Thyroid J.* 2021;10:185–97. DOI: 10.1159/000516469
- 4 Kim H.J., Chung S.M., Kim H., Jang J.Y., Yang J.H., Moon J.S., et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma: results of a 10-year retrospective study. *Thyroid.* 2021;31:1723–9. DOI: 10.1089/thy.2021.0151
 - 5 Baek H.-S., Jeong C.-H., Ha J., Bae J.-S., Kim J.-S., Lim D.-J., et al. Cost-effectiveness analysis of active surveillance compared to early surgery in small papillary thyroid cancer: a systemic review. *Cancer Manag Res.* 2021;13:6721–30. DOI: 10.2147/CMAR.S317627
 - 6 Рябченко Е.В. Метастазы в лимфатические узлы при однофокальном и мультифокальном папиллярном раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. Злокачественные опухоли. 2023;13(4):18–27. DOI: 10.17116/onkolog20241303127
 - 7 Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26:1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
 - 8 Cameselle-Teijeiro J.M., Sobrinho-Simões M. New WHO clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: Una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroides. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:133–5. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.11.012
 - 9 Yuan J., Li J., Chen X., Lin X., Du J., Zhao G., et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bull Cancer.* 2017;104:516–23. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.03.005
 - 10 Su H., Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85:237–43. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.05.004
 - 11 Tagliabue M., Giugliano G., Mariani M.C., Rubino M., Grosso E., Chu F., et al. Prevalence of central compartment lymph node metastases in papillary thyroid micro-carcinoma: a retrospective evaluation of predictive preoperative features. *Cancers (Basel).* 2021;13(23):6028. DOI: 10.3390/cancers13236028
 - 12 Liu H., Li Y., Mao Y. Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136:481–7. DOI: 10.1016/j.anorl.2018.07.010
 - 13 Mauri G., Orsi F., Carriero S., Della Vigna P., De Fiori E., Monzani D., et al. Image-guided thermal ablation as an alternative to surgery for papillary thyroid microcarcinoma: preliminary results of an italian experience. *Front Endocrinol.* 2021;11:575152. DOI: 10.3389/fendo.2020.575152
 - 14 Miranda-Filho A., Lortet-Tieulent J., Bray F., Cao B., Franceschi S., Vaccarella S., et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):225–34. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9
 - 15 Li M., Brito J.P., Vaccarella S. Long-term declines of thyroid cancer mortality: an international age-period-cohort analysis. *Thyroid.* 2020;30(6):838–46. DOI: 10.1089/thy.2019.0684
 - 16 Del Rio P., Carcoforo P., Medas F., Bonati E., Loderer T., Radica M.K., et al. Adverse events in thyroid surgery: Observational study in three surgical units with high volume/year. *BMC Surg.* 2021;21:352. DOI: 10.1186/s12893-021-01353-6
 - 17 Рябченко Е.В. Индивидуальные факторы риска рецидива после гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023;12(3):20–6. DOI: 10.17116/onkolog20231203120
 - 18 Wei X., Min Y., Feng Y., He D., Zeng X., Huang Y., et al. Development and validation of an individualized nomogram for predicting the high-volume (>5) central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(3):507–15. DOI: 10.1007/s40618-021-01675-5
 - 19 Di Filippo L., Giugliano G., Tagliabue M., Gandini S., Sileo F., Allora A., et al. Total thyroidectomy versus lobectomy: Surgical approach to T1-T2 papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40:254–61. DOI: 10.14639/0392-100X-N0608
 - 20 Ming J., Zhu J.-Q., Zhang H., Sun H., Wang J., Cheng R.-C., et al. A multicenter, prospective study to observe the initial management of patients with differentiated thyroid cancer in China (DTCC study). *BMC Endocr Disord.* 2021;21:208. DOI: 10.1186/s12902-021-00871-x
 - 21 Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C., Grubbs E.G., Miller B.S., Shen W., et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020;271(3):e21–93. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003580
 - 22 Lu Y., Jiang L., Chen C., Chen H., Yao Q. Clinicopathologic characteristics and outcomes of papillary thyroid carcinoma in younger patients. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(15):e19795. DOI: 10.1097/MD.00000000000019795
 - 23 Kim W.W., Lee J., Jung J.H., Park H.Y., Jeong J.Y., Park J.Y., et al. Predictive risk factors for recurrence or metastasis in papillary thyroid cancer. *Int J Thyroidology.* 2020;13:111–7. DOI: 10.1106/ijt.2020.13.2.111

REFERENCES

- 1 Lee J.-H., Hwang Y., Song R.-Y., Yi J.W., Yu H.W., Kim S.-J., et al. Relationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2017;39:1711–8. DOI: 10.1063/1.2177391
- 2 Liu C., Liu H., Bian C., Yao X.-Y., Wu Y., Chen S.-J., et al. Preoperative risk factors and recommendations for surgical intervention in cN0 papillary thyroid microcarcinoma. *Neoplasma.* 2021;68:1113–7. DOI: 10.4149/neo_2021_210314N330
- 3 Mauri G., Hegedüs L., Bandula S., Cazzato R.L., Czarniecka A., Dudeck O., et al. European thyroid association and Cardiovascular and interventional radiological society of Europe 2021 clinical practice guideline for the use of minimally invasive treatments in malignant thyroid lesions. *Eur Thyroid J.* 2021;10:185–97. DOI: 10.1159/000516469
- 4 Kim H.J., Chung S.M., Kim H., Jang J.Y., Yang J.H., Moon J.S., et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma: results of a 10-year retrospective study. *Thyroid.* 2021;31:1723–9. DOI: 10.1089/thy.2021.0151
- 5 Baek H.-S., Jeong C.-H., Ha J., Bae J.-S., Kim J.-S., Lim D.-J., et al. Cost-effectiveness analysis of active surveillance compared to early surgery in small papillary thyroid cancer: a systemic review. *Cancer Manag Res.* 2021;13:6721–30. DOI: 10.2147/CMAR.S317627
- 6 Ryabchenko E.V. Metastases to lymph nodes from monofocal and multifocal papillary thyroid malignant tumors in patients with autoimmune thyroiditis. *Malignant Tumors.* 2023;13(4):18–27 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20241303127
- 7 Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26:1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- 8 Cameselle-Teijeiro J.M., Sobrinho-Simões M. New WHO clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: Una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroides. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:133–5. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.11.012
- 9 Yuan J., Li J., Chen X., Lin X., Du J., Zhao G., et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bull Cancer.* 2017;104:516–23. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.03.005
- 10 Su H., Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85:237–43. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.05.004
- 11 Tagliabue M., Giugliano G., Mariani M.C., Rubino M., Grosso E., Chu F., et al. Prevalence of central compartment lymph node metastases in papillary thyroid micro-carcinoma: a retrospective evaluation of predictive preoperative features. *Cancers (Basel).* 2021;13(23):6028. DOI: 10.3390/cancers13236028
- 12 Liu H., Li Y., Mao Y. Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136:481–7. DOI: 10.1016/j.anorl.2018.07.010
- 13 Mauri G., Orsi F., Carriero S., Della Vigna P., De Fiori E., Monzani D., et al. Image-guided thermal ablation as an alternative to surgery for papillary thyroid microcarcinoma: preliminary results of an italian experience. *Front Endocrinol.* 2021;11:575152. DOI: 10.3389/fendo.2020.575152
- 14 Miranda-Filho A., Lortet-Tieulent J., Bray F., Cao B., Franceschi S., Vaccarella S., et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):225–34. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9

- 15 Li M., Brito J.P., Vaccarella S. Long-term declines of thyroid cancer mortality: an international age-period-cohort analysis. *Thyroid*. 2020;30(6):838–46. DOI: 10.1089/thy.2019.0684
- 16 Del Rio P., Carcoforo P., Medas F., Bonati E., Loderer T., Radica M.K., et al. Adverse events in thyroid surgery: Observational study in three surgical units with high volume/year. *BMC Surg*. 2021;21:352. DOI: 10.1186/s12893-021-01353-6
- 17 Ryabchenko E.V. Individual risk factors for recurrence after hemithyroidectomy and thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma in the presence of autoimmune thyroiditis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(3):20–6 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231203120
- 18 Wei X., Min Y., Feng Y., He D., Zeng X., Huang Y., et al. Development and validation of an individualized nomogram for predicting the high-volume (>5) central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(3):507–15. DOI: 10.1007/s40618-021-01675-5
- 19 Di Filippo L., Giugliano G., Tagliabue M., Gandini S., Sileo F., Allora A., et al. Total thyroidectomy versus lobectomy: Surgical approach to T1-T2 papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40:254–61. DOI: 10.14639/0392-100X-N0608
- 20 Ming J., Zhu J.-Q., Zhang H., Sun H., Wang J., Cheng R.-C., et al. A multicenter, prospective study to observe the initial management of patients with differentiated thyroid cancer in China (DTCC study). *BMC Endocr Disord*. 2021;21:208. DOI: 10.1186/s12902-021-00871-x
- 21 Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C., Grubbs E.G., Miller B.S., Shen W., et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg*. 2020;271(3):e21–93. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003580
- 22 Lu Y., Jiang L., Chen C., Chen H., Yao Q. Clinicopathologic characteristics and outcomes of papillary thyroid carcinoma in younger patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(15):e19795. DOI: 10.1097/MD.00000000000019795
- 23 Kim W.W., Lee J., Jung J.H., Park H.Y., Jeong J.Y., Park J.Y., et al. Predictive risk factors for recurrence or metastasis in papillary thyroid cancer. *Int J Thyroidology*. 2020;13:111–7. DOI: 10.11106/ijt.2020.13.2.111

© Рябченко Е.В., 2025

© Ryabchenko E.V., 2025


<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-274-281>


Уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и к-делеционного элемента В-клеток у пациентов с I–III стадиями рака яичников

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., доцент, с.н.с. кафедры педагогики и психологии, отдел противоопухолевой лекарственной терапии, лаборатория иммунологии воспаления, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Тузанкина Ирина Александровна — д.м.н., профессор, лаборатория иммунологии воспаления, orcid.org/0000-0001-7496-0950

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

Насретдинов Айнура Фанутович — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 2, orcid.org/0000-0001-8340-7962

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

Фатихова Альфия Азатовна — хирургическое отделение № 8, orcid.org/0000-0001-7821-0188

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

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

Султанбаев Михаил Валерьевич — к.х.н., кафедра фармакологии, orcid.org/0000-0002-2222-4940

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, кафедра фармакологии, лаборатория персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, кафедра патологической физиологии, orcid.org/0000-0003-1878-4467

А.В. Султанбаев^{1,2,3,}, И.А. Тузанкина^{3,4}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Фатихова¹, Н.И. Султанбаева¹, А.А. Измайлов¹, М.В. Султанбаев², Д.А. Кудлай^{2,5,6}*

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

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

³ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Россия, Екатеринбург

⁴ Областная детская клиническая больница, Россия, Екатеринбург

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

⁶ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Россия, Москва

* **Контакты:** Султанбаев Александр Валерьевич, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Аннотация

Введение. В структуре злокачественных новообразований рак яичников занимает 9-е место. Эта нозология часто связана с тяжелой формой осложнений, таких как потеря репродуктивных органов, что особенно выражено при наследственных формах рака. В настоящее время существует множество терапевтических подходов к лечению рака яичников, включая таргетную терапию, однако до сих пор нет оптимальных иммунотерапевтических схем. Развитие и течение рака яичников во многом обусловлено нарушением иммунного надзора. Одним из факторов, определяющих эффективность иммунного надзора над опухолью, является разнообразие репертуара Т-клеточных и В-клеточных рецепторов. Целью данной работы явилось исследование уровня эксцизионных колец рекомбинации Т-клеточных и В-клеточных рецепторов у пациентов с I–III стадиями рака яичников.

Материалы и методы. Проведен анализ уровней эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и уровня к-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC) у 42 пациенток с раком яичников, прошедших радикальное лечение по поводу рака яичников. В исследование вошли пациентки в возрасте от 23 до 74 лет. **Результаты и обсуждение.** Медиана уровня TREC (копий/10⁵ клеток) составила 16,04 [Q1–Q3: 2,14–37,31], медиана уровня KREC (копий/10⁵ клеток) составила 130,06 [Q1–Q3: 0,34–917,00]. После радикального лечения у 17 пациенток (40,5 %) констатирован рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 19 месяцев, самый ранний рецидив зарегистрирован через 7 месяцев после хирургического лечения. Наше исследование подтверждает ранее проведенные исследования, которые указывают на зависимость между прогрессией злокачественных новообразований и уровнями эксцизионных колец. Результаты исследования указали на снижение уровней TREC и KREC с увеличением возраста пациенток, а также отмечалась явная тенденция развития рецидива у пациенток со сниженными уровнями TREC и KREC в крови. **Заключение.** На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что у больных с рецидивом рака яичников в крови наблюдается снижение уровней TREC и KREC. Эти изменения отражают наличие иммунодефицитных состояний, что, в свою очередь, отражает снижение противоопухолевой защиты и усложняет борьбу организма с болезнью.

Ключевые слова: рак яичников, эксцизионные кольца Т-клеточных рецепторов, к-делеционный элемент, TREC, KREC, рецидив, противоопухолевый иммунитет, адъювантная химиотерапия

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: Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Фатихова А.А., Султанбаева Н.И., Измайлов А.А., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. Уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и к-делеционного элемента В-клеток у пациентов с I–III стадиями рака яичников. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):274–281. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-274-281>

Поступила в редакцию: 24.04.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 21.06.2025

Принята к публикации: 30.06.2025

Levels of T-cell Receptor Excision Circles and B-cell κ -deletion Element in Patients with Stages I–III Ovarian Cancer

Alexander V. Sultanbaev^{1,2,3*}, Irina A. Tuzankina^{3,4}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Ainur F. Nasretudinov¹, Shamil I. Musin¹, Alfiya A. Fatikhova¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Adel A. Izmailov¹, Mikhail V. Sultanbaev², Dmitry A. Kudlay^{2,5,6}

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ State Research Centre "Institute of Immunology", Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Alexander V. Sultanbaev, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Abstract

Introduction. Ovarian cancer is the ninth most common malignant neoplasm. This condition often causes severe complications, such as loss of reproductive organs, which is particularly characteristic of hereditary forms of the cancer. At present, a wide range of ovarian cancer treatments is available, including targeted therapy; however, optimal immunotherapy regimens are still lacking. The development and progression of ovarian cancer are largely determined by impaired immune surveillance. A factor influencing the effectiveness of immune surveillance of the tumor is a diverse repertoire of T-cell and B-cell receptors. The aim of this study was to investigate the levels of T-cell receptor excision circles (TREC) and κ -deleting recombination excision circles (KREC) in patients with stage I–III ovarian cancer. **Materials and methods.** Levels of TREC and KREC were analyzed in 42 patients with ovarian cancer who underwent radical treatment. The study included patients aged 23 to 74 years. **Results and discussion.** The median TREC level (copies/ 10^5 cells) was 16.04 [Q1–Q3: 2.14–37.31], and the median KREC level (copies/ 10^5 cells) was 130.06 [Q1–Q3: 0.34–917.00]. Following radical treatment, 17 patients (40.5%) experienced disease recurrence. The median recurrence-free survival was 19 months, with the earliest recurrence observed 7 months after surgery. Our findings corroborate previous studies indicating an association between malignant tumor progression and excision circle levels. The results also demonstrated a decrease in TREC and KREC levels with increasing patient age, as well as a clear trend toward recurrence in patients with reduced blood levels of TREC and KREC. **Conclusion.** Based on our results, in patients with recurrent ovarian cancer, blood levels of TREC and KREC are low. These changes reflect the presence of immunodeficiency conditions, which in turn indicate reduced antitumor.

Keywords: ovarian cancer, T-cell receptor excision circles, κ -deleting recombination element, TREC, KREC, recurrence, antitumor immunity, adjuvant chemotherapy

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: Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Menshikov K.V., Nasretudinov A.F., Musin Sh.I., Fatikhova A.A., Sultanbaeva N.I., Izmailov A.A., Sultanbaev M.V., Kudlay D.A. Levels of T-cell receptor excision circles and B-cell κ -deletion element in patients with stages I–III ovarian cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):274–281. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-274-281>

Received: 24.04.2025

Revised: 21.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Alexander V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Senior Research Assistant, Department of Pedagogy and Psychology, Anticancer Drug Therapy Unit, Laboratory of Inflammation Immunology, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Irina A. Tuzankina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Laboratory of Inflammation Immunology, orcid.org/0000-0001-7496-0950

Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, Chemotherapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Ainur F. Nasretudinov — Anticancer Drug Therapy Unit No. 2, orcid.org/0000-0001-8340-7962

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

Alfiya A. Fatikhova — Surgery Unit No. 8, orcid.org/0000-0001-0001-7821-0188

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

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

Mikhail V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Chem.), Department of Pharmacology, orcid.org/0000-0002-2222-4940

Dmitry A. Kudlay — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pharmacology, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, orcid.org/0000-0003-1878-4467

ВВЕДЕНИЕ

Среди онкогинекологических новообразований рак яичников (РЯ) остается одной из основных причин летальности [1]. Известно, что обнаружение РЯ на ранней стадии значительно улучшает показатели общей выживаемости, но, тем не менее, у большинства пациенток даже после радикального лечения наблюдаются рецидивы заболевания [2]. Таким образом, сохраняется потребность в выявлении биомаркеров, которые позволят обнаруживать РЯ на ранней стадии и оценить прогноз заболевания [3].

В канцерогенезе важная роль отводится процессу накопления мутаций, которые происходят в результате сложных процессов эволюции опухолевой клетки. Мутации, накопленные в опухолевых клетках, способствуют экспрессии неоантигенов, что ведет к активации иммунной системы [4]. Активация противоопухолевого иммунитета зависит от разнообразия антигенов, которая определяется мутационной нагрузкой (ТМВ) [5, 6]. По результатам доклинических и клинических исследований было обнаружено, что при злокачественных новообразованиях (ЗНО) маркером эффективности иммунотерапии и формирования специфического противоопухолевого иммунитета является ТМВ [7–14]. Известно, что терапия иммуноонкологическими препаратами РЯ эффективна только у отдельных пациенток. РЯ относится к так называемой «холодной опухоли» с низким уровнем мутационной нагрузки [15, 16]. При раке яичников медиана ТМВ составляет 3,6 мутаций/Мб [17].

Важно отметить, что у 20–30% пациентов с РЯ в генах репарации определяются герминальные или соматические мутации [18–20], которые отвечают за стабильность гена и будут определять вероятность формирования неоантигенов.

На этапах развития РЯ происходит постоянное взаимодействие между антигенами раковых клеток и иммунной системой. Отмечалось, что раковые клетки генетически нестабильны и для них характерна неконтролируемая пролиферация с гиперэкспрессией неоантигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой [4]. При этом опухолевые антигены могут быть представлены сверхэкспрессируемыми нормальными белками и белками, образующимися в результате мутаций и перестроек генов [21, 22]. Формирующиеся неоантигены способствуют запуску специфического противоопухолевого иммунитета [23, 24] и определяют вероятность иммунного надзора над опухолью. Вероятность формирования комплементарных связей между рецепторами иммунокомпетентных клеток и опухолевыми антигенами зависит как от ТМВ, так и от разнообразия Т-клеточных рецепторов (TCR) [23].

Исходя из важности иммунного надзора над опухолью следует отметить неосценимую роль иммунной системы в обнаружении опухолевых антигенов и последующее уничтожение злокачественных клеток [23]. Неоантигены являются основными мишенями для формирования противоопухолевого иммунитета [24–26]. У больных РЯ разрушение опухолевой ткани ведет к повышению антигенной нагрузки, но при этом

происходит активация механизма иммуносупрессии. Необходимо отметить, что кроме ТМВ и антигенной нагрузки важная роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета отводится разнообразию TCR. Созревание Т- и В-лимфоцитов сопровождается V (D)J-рекомбинацией участков ДНК, которая имеет ключевую роль в формировании различных вариантов TCR и В-клеточных рецепторов (BCR) [23]. Во время каждой такой рекомбинации происходит вырезание небольшого фрагмента ДНК, в результате чего образуются эксцизионные кольца. В процессе формирования TCR вырезанные фрагменты ДНК образуют эксцизионные кольца рекомбинации Т-клеточных рецепторов, которые экспортируются в цитоплазму Т-клеток [24]. На этапе формирования BCR формируются эксцизионные кольца рекомбинации В-клеточных рецепторов [23, 24]. Маркером разнообразия рецепторов иммунокомпетентных клеток к антигенам являются эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента В-клеток (KREC), которые относятся к внехромосомным структурами ДНК [23, 24].

Целью данной работы явилось исследование уровня эксцизионных колец рекомбинации Т-клеточных и В-клеточных рецепторов у пациенток с I–III стадиями рака яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 42 пациентки, находящиеся на лечении в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан. Пациентки проходили лечение по поводу первичного рака яичников. Возрастной интервал составлял от 23 до 74 лет. Средний возраст пациенток — 55,4 года.

В возрасте от 18 до 24 лет в исследование вошла 1 пациентка (2,4%), в возрастную группу от 25 до 44 лет — 8 (19%) пациенток, от 45 до 60 лет — 15 (35,7%), старше 60 лет — 18 (42,9%). Основную долю составили пациентки с III стадией рака яичников — 28 (66,7%), на II стадии было 6 (14,3%), на IC стадии — 8 (19,0%). Всем пациенткам в соответствии с клиническими рекомендациями после радикального хирургического лечения назначена адъювантная химиотерапия. Проводилось по 6 курсов химиотерапии препаратом паклитаксел в дозе 175 мг/м² в комбинации с карбоплатином AUC6 с частотой 1 раз в 21 день. После курсов адъювантной терапии пациентки находились на динамическом наблюдении.

До начала противоопухолевой лекарственной терапии оценивали общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму. Перед началом химиотерапии для оценки уровней TREC и KREC однократно осуществлялся забор венозной крови в вакуумную пробирку.

Для экстракции РНК и ДНК из клинических образцов применялись реактивы из набора «РИБО-преп». Оценка уровня TREC и KREC осуществлялась с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» («АБВ-тест», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В работе применялся анализатор: амплификатор Real-time CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США), детектирующий амплификатор ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы составляет 100 %.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера — Пирсона. С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена оценивались направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями.

С помощью метода линейной регрессии разрабатывалась прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов. По методу Каплана — Мейера проводилась оценка функции выживаемости пациентов.

По методу регрессии Кокса проводился анализ выживаемости пациентов. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода заболевания применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После установки диагноза пациенткам в соответствии с клиническими рекомендациями проводилось хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией.

До начала терапии в общей популяции 42 пациенток медиана уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC, копий/ 10^5 клеток) составила 16,04 [$Q1-Q3$: 2,14–37,31], медиана уровня к-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC, копий/ 10^5 клеток) составила 130,06 [$Q1-Q3$: 0,34–917,00] (табл. 1).

По данным, представленным в таблице 1, отмечается широкий диапазон уровня TREC от 0,05 до 345,8 копий/ 10^5 клеток, что может свидетельствовать о разном состоянии Т-клеточного иммунитета у пациенток. Показатели KREC у пациенток определены от 0,34 до 917,00 копий/ 10^5 клеток, что также может свидетельствовать о наличии гуморального иммунодефицита среди некоторых пациенток.

После радикального лечения у 17 пациенток (40,5 %) констатирован рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 19 месяцев, самый ранний рецидив зарегистрирован через 7 месяцев от начала лечения.

Был проведен анализ уровня TREC в группах пациенток с рецидивом рака яичников и без рецидива (табл. 2).

По результатам определения уровня TREC между группами пациенток с рецидивом и без рецидива статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,155$). Представленные результаты демонстрируют, что у пациенток, рецидивировавших после радикального лечения, наблюдается более низкий уровень медианы TREC, который может свидетельствовать о Т-клеточном иммунодефиците.

Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня TREC определяли методом ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила $0,631 \pm 0,087$ [95 % ДИ: 0,461–0,800]. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,155$).

Пороговое значение TREC в точке cut-off (пороговое значение), которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 13,92. Рецидив прогнозировался при значении TREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 64,7 и 72,0 % соответственно.

Показатели	Медиана, Ме	min	max
TREC, копий/ 10^5 клеток	16,04	0,05	345,28
KREC, копий/ 10^5 клеток	130,06	0,34	917,0

Таблица 1. Уровень TREC и KREC
Table 1. TREC and KREC level

Категории	Медиана, Ме	TREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		$Q1-Q3$	Количество пациентов, n	
Нет рецидива	17,0	3,34–55,64	25	0,155
Рецидив	11,0	2,09–22,43	17	

Таблица 2. Уровень TREC в зависимости в группах пациенток с рецидивом и без рецидива рака яичников
Table 2. TREC levels in groups of patients with and without recurrence of ovarian cancer

На следующем этапе исследования проводился анализ уровня TREC при различных стадиях рака яичников (табл. 3).

При сравнительной оценке уровня TREC при различных стадиях рака яичников статистически значимые различия не установлены ($p = 0,908$).

В последующем нами проводилось определение уровня KREC у пациенток с рецидивом и без рецидива рака яичников (табл. 4).

При оценке уровня KREC в группе пациенток с рецидивом и без рецидива рака яичников статистически значимых различий также не выявлено ($p = 0,293$). Но, тем не менее, представленные результаты демонстрируют, что у пациенток, рецидивировавших после радикального лечения, наблюдается более низкий уровень медианы KREC, который может свидетельствовать об иммунодефиците гуморального звена.

Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня KREC определялась с помощью ROC-анализа. Под ROC-кривой площадь составила $0,596 \pm 0,089$ [95% ДИ: 0,423–0,770]. Полученная модель не была статистически

значимой ($p = 0,293$). Пороговое значение KREC в точке cut-off составило 75,940 копий/ 10^5 клеток. Рецидив рака яичников прогнозировался при значении KREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 47,1 и 84,0%, соответственно.

В последующем при разных стадиях рака яичников проведено определение уровня KREC (табл. 5).

При разных стадиях рака яичников статистически значимых различий уровня KREC не было ($p = 0,575$).

Нами был проведен анализ TREC в зависимости от возраста пациенток (табл. 6).

В результате оценки уровня TREC в разных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,437$).

Результаты определения уровня KREC в разных возрастных группах представлены в таблице 7.

В разных возрастных группах в результате оценки уровня KREC статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,860$).

Нами был выполнен корреляционный анализ с оценкой зависимости уровня TREC от возраста. При оценке

Категории	Медиана, Ме	TREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
I стадия	12,46	9,09–22,95	8	0,908
II стадия	24,98	7,47–47,98	6	
III стадия	16,80	2,06–30,52	28	

Таблица 3. Уровень TREC при различных стадиях рака яичников
Table 3. TREC levels in different stages of ovarian cancer

Категории	Медиана, Ме	KREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
Нет рецидива	173,33	100,80–372,19	25	0,293
Рецидив	100,0	38,00–400,00	17	

Таблица 4. Уровень KREC у пациентов с рецидивом и без рецидива рака яичников
Table 4. KREC levels in patients with and without recurrence of ovarian cancer

Категории	Медиана, Ме	KREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
I стадия	380,04	70,13–515,71	8	0,575
II стадия	129,68	52,27–185,83	6	
III стадия	126,86	63,39–372,98	28	

Таблица 5. Уровень KREC у пациенток с разными стадиями рака яичников
Table 5. KREC levels in patients with different stages of ovarian cancer

Возрастная группа	Медиана, Ме	TREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
18–24 года	42,00	42,00–42,00	1	0,437
25–44 года	19,43	11,75–103,90	8	
45–60 лет	16,59	1,87–22,76	15	
старше 60 лет	12,50	1,99–26,81	18	

Таблица 6. Уровень TREC в зависимости от возраста пациентов
Table 6. TREC level depending on the age of patients

Возрастная группа	Медиана, Ме	KREC, копий/10 ⁵ клеток		Количество пациенток, n	p
		Q ₁ –Q ₃			
18–24 года	201,0	201,00–201,00		1	0,86
25–44 года	262,0	66,02–620,68		8	
45–60 лет	100,92	46,86–323,18		15	
старше 60 лет	181,67	100,20–369,16		18	

Таблица 7. Уровень KREC в зависимости от возрастной группы пациенток
Table 7. KREC level depending on the age group of patients

связи TREC (копий/10⁵ клеток) и возраста была установлена слабой тесноты обратная связь ($\rho = -0,227$; $p = 0,148$). При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение TREC на 1,746 копий/10⁵ клеток. Полученная модель объясняет 10,9% наблюдаемой дисперсии TREC.

При оценке связи KREC и возраста также была установлена слабой тесноты обратная связь ($\rho = -0,167$; $p = 0,292$). При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение KREC на 4,637 копий/10⁵ клеток. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии KREC.

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне адъювантной терапии у пациентов с прогрессированием заболевания отмечается более низкая медиана показателя эксцизионных колец Т-клеточного рецептора, что свидетельствует о снижении количества Т-лимфоцитов, т.е. наблюдается Т-клеточный иммунодефицит, который осуществляет главную надзорную функцию над опухолью.

Изменение иммунного профиля пациентов представляет собой ключевую составляющую процесса онкогенеза. Различные типы злокачественных новообразований часто приводят к угнетению естественной противоопухолевой активности иммунной системы, что существенно затрудняет ее способность противостоять канцерогенезу и организовать иммунный надзор над опухолью [22].

Это открытие имеет важное значение для понимания того, как изменения в клеточном иммунном ответе могут оказывать влияние на развитие рака и его течение. Дальнейшие исследования уровня TREC у пациенток с диагнозом рака яичников позволят выделить группу с иммунодефицитом и применять его как маркер прогрессирования заболевания.

В проведенном исследовании впервые были представлены результаты анализа уровня TREC у пациенток с I–III стадиями рака яичников, выявив при этом прогностическую значимость концентрации эксцизионных колец Т-клеточного рецептора. Это указывает на возможность использования этих маркеров для проведения оценок прогноза заболевания и выбора оптимальных методов лечения. Дальнейшие исследования в области иммуноонкологии имеют неоценимое значение и позволяют глубже понять динамику изменений показателей TREC и KREC (которые отражают активность иммунных клеток) на протяжении курса лечения

[27]. Оценка этих изменений может стать важным инструментом для прогнозирования результатов терапии и повышения показателей выживаемости пациентов, что, в свою очередь, должно привести к более целенаправленным и эффективным стратегиям в лечении злокачественных новообразований [23].

Современные методы терапии РЯ требуют более тщательного и глубокого анализа иммунологических взаимодействий, которые имеют место между опухолевыми клетками и иммунной системой [27–31]. В ходе данного исследования осуществляется попытка приблизить понимание иммунологических изменений, происходящих у пациенток в ответ на различные схемы противоопухолевой медикаментозной терапии. Важным аспектом работы является патогенетическое обоснование выбора тех или иных подходов, направленных на стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа [22, 23].

Терапевтические стратегии, применяемые в лечении РЯ, однозначно требуют учета взаимодействия между опухолью и иммунной системой, поскольку именно эти взаимодействия определяют как эффективность лечебных подходов, так и прогноз для пациенток. В этом контексте выявление маркеров, отражающих изменения в иммунном статусе, а также факторов, способствующих активации противоопухолевого иммунитета, играет решающую роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение иммунного статуса является неотъемлемой частью онкогенеза. На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что у больных РЯ с увеличением стадии наблюдается снижение в крови уровней TREC и KREC. Эти изменения отражают наличие иммунодефицитных состояний, что, в свою очередь, отражает снижение противоопухолевой защиты и усложняет борьбу организма с болезнью.

Важно отметить, что снижение уровня KREC и TREC наблюдается не только у отдельных групп пациенток, но и во всех возрастных категориях, что подчеркивает системный характер иммунных изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chan J.K., Tian C., Kesterson J.P., Monk B.J., Kapp D.S., Davidson B., et al. Symptoms of women with high-risk early-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2022;139(2):157–62. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004642
- 2 Dilley J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Burnell M., Manchanda R., Kalsi J., et al. Ovarian cancer symptoms in pre-clinical invasive epithelial ovarian cancer — An exploratory analysis nested within the

- UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol.* 2023;179:123–30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.11.005
- 3 Manasa G., Mascarenhas R.J., Shetti N.P., Malode S.J., Aminabhavi T.M. Biomarkers for early diagnosis of ovarian carcinoma. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022;8(7):2726–46. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00390
 - 4 Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol.* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086
 - 5 Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25(3):389–402. DOI: 10.1038/s41591-019-0382-x
 - 6 Meléndez B., Van Campenhout C., Rorive S., Rummelink M., Salmon I., D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(6):661–7. DOI: 10.21037/tlcr.2018.08.02
 - 7 Choucair K., Morand S., Stanbery L., Edelman G., Dworkin L., Nemunaitis J. TMB: a promising immune-response biomarker, and potential spearhead in advancing targeted therapy trials. *Cancer Gene Ther.* 2020;27(12):841–53. DOI: 10.1038/s41417-020-0174-y
 - 8 Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444
 - 9 Yarchoan M., Albacker L.A., Hopkins A.C., Montesin M., Murugesan K., Vithayathil T.T., et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight.* 2019;4(6):e126908. DOI:10.1172/jci.insight.126908
 - 10 Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(5):853–61.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.04.001
 - 11 Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Ahuja A., et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(5):843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018
 - 12 Rizvi H., Sanchez-Vega F., La K., Chatila W., Jonsson P., Halpenny D., et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):633–41. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3384
 - 13 Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348(6230):124–8. DOI:10.1126/science.aaa1348
 - 14 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
 - 15 Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018;362(6411):eaar3593. DOI: 10.1126/science.aar3593
 - 16 Park J., Lee J.Y., Kim S. How to use immune checkpoint inhibitor in ovarian cancer? *J Gynecol Oncol.* 2019 Sep;30(5):e105. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e105
 - 17 Morse C.B., Elvin J.A., Gay L.M., Liao J.B. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;21:78–80. DOI: 10.1016/j.gore.2017.06.013
 - 18 Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: review article. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100629. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100629
 - 19 Султанбаев А.В., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Гилязова И.Р., Султанбаева Н.И. и др. Герминальные мутации и злокачественные новообразования. Значение для патогенеза, диагностики и лечения злокачественных новообразований. М.: Медицинское информационное агентство; 2024.
 - 20 Ripberger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:722–31. DOI: 10.1038/ejhg.2008.212
 - 21 Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitushkina N.V., Susptsin E.N., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.Sh., et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae.* 2010;2(4):31–5. PMID: 22649661
 - 22 Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P., Kryukov G.V., Cibulskis K., Sivachenko A., et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499(7457):214–18. DOI: 10.1038/nature12213
 - 23 Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В. и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии.* 2024;70(3):433–9. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439
 - 24 Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Мусин Ш.И., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В. и др. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024;13(6):70–7. DOI: 10.17116/onkolog20241306170
 - 25 Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
 - 26 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
 - 27 Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K., et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
 - 28 Requesens M., Foijer F., Nijman H.W., de Bruyn M. Genomic instability as a driver and suppressor of antitumor immunity. *Front Immunol.* 2024;15:1462496. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1462496
 - 29 Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A., Mita M., Moroney J.W., Holloway R., et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
 - 30 Fu Y.P., Lin H., Ou Y.C., Wu C.H., Fu H.C. Bevacizumab as a mitigating factor for the impact of high systemic immune-inflammation index on chemorefractory in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2024;24(1):1377. DOI: 10.1186/s12885-024-13087-8
 - 31 Kvedaraitė E., Ginhoux F. Human dendritic cells in cancer. *Sci Immunol.* 2022;7(70):eabm9409. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm9409

REFERENCES

- 1 Chan J.K., Tian C., Kesterson J.P., Monk B.J., Kapp D.S., Davidson B., et al. Symptoms of women with high-risk early-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2022;139(2):157–62. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004642
- 2 Dilley J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Burnell M., Manchanda R., Kalsi J., et al. Ovarian cancer symptoms in pre-clinical invasive epithelial ovarian cancer — An exploratory analysis nested within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol.* 2023;179:123–30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.11.005
- 3 Manasa G., Mascarenhas R.J., Shetti N.P., Malode S.J., Aminabhavi T.M. Biomarkers for early diagnosis of ovarian carcinoma. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022;8(7):2726–46. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00390
- 4 Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol.* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086
- 5 Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25(3):389–402. DOI: 10.1038/s41591-019-0382-x
- 6 Meléndez B., Van Campenhout C., Rorive S., Rummelink M., Salmon I., D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(6):661–7. DOI: 10.21037/tlcr.2018.08.02
- 7 Choucair K., Morand S., Stanbery L., Edelman G., Dworkin L., Nemunaitis J. TMB: a promising immune-response biomarker, and potential spearhead in advancing targeted therapy trials. *Cancer Gene Ther.* 2020;27(12):841–53. DOI: 10.1038/s41417-020-0174-y
- 8 Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444
- 9 Yarchoan M., Albacker L.A., Hopkins A.C., Montesin M., Murugesan K., Vithayathil T.T., et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight.* 2019;4(6):e126908. DOI:10.1172/jci.insight.126908

- 10 Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853–61.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.04.001
- 11 Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Ahuja A., et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018
- 12 Rizvi H., Sanchez-Vega F., La K., Chatila W., Jonsson P., Halpenny D., et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):633–41. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3384
- 13 Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124–8. DOI:10.1126/science.aaa1348
- 14 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol*. 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
- 15 Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018;362(6411):eaar3593. DOI: 10.1126/science.aar3593
- 16 Park J., Lee J.Y., Kim S. How to use immune checkpoint inhibitor in ovarian cancer? *J Gynecol Oncol*. 2019 Sep;30(5):e105. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e105
- 17 Morse C.B., Elvin J.A., Gay L.M., Liao J.B. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;21:78–80. DOI: 10.1016/j.gore.2017.06.013
- 18 Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: review article. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;33:100629. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100629
- 19 Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Gilyazova I.R., Sultanbayeva N.I., et al. Germinal mutations and malignant neoplasms. Significance for the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Moscow: Medical Information Agency; 2024. (In Russ.).
- 20 Ripberger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:722–31. DOI: 10.1038/ejhg.2008.212
- 21 Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Suspitsin E.N., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.Sh., et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae*. 2010;2(4):31–5. PMID: 22649661
- 22 Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P., Kryukov G.V., Cibulskis K., Sivachenko A., et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214–8. DOI: 10.1038/nature12213
- 23 Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Menshikov K.V., et al. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Problems in Oncology*. 2024;70(3):433–9 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439
- 24 Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Musin Sh.I., Kolyadina I.V., Menshikov K.V., Sultanbaev M.V., et al. Specific antitumour immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(6):70–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20241306170
- 25 Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
- 26 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol*. 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
- 27 Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K., et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
- 28 Requesens M., Foijer F., Nijman H.W., de Bruyn M. Genomic instability as a driver and suppressor of antitumor immunity. *Front Immunol*. 2024;15:1462496. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1462496
- 29 Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A., Mita M., Moroney J.W., Holloway R., et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
- 30 Fu Y.P., Lin H., Ou Y.C., Wu C.H., Fu H.C. Bevacizumab as a mitigating factor for the impact of high systemic immune-inflammation index on chemorefractory in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2024;24(1):1377. DOI: 10.1186/s12885-024-13087-8
- 31 Kvedaraite E., Ginhoux F. Human dendritic cells in cancer. *Sci Immunol*. 2022;7(70):eabm9409. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm9409

© Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Фатихова А.А., Султанбаева Н.И., Измаилов А.А., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А., 2025

© Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Menshikov K.V., Nasretidinov A.F., Musin Sh.I., Fatikhova A.A., Sultanbaeva N.I., Izmailov A.A., Sultanbaev M.V., Kudlay D.A., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-282-286>

The Potential of Minimally Invasive Techniques in a Tailored Diagnostic and Therapeutic Strategy for Acute Necrotizing Pancreatitis

Hiwa M.H. Karkhani — Post-graduate Student, Department of General Surgery, orcid.org/0000-0002-2406-2228

Eduard A. Gallyamov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery, orcid.org/0000-0002-6359-0998

Anton B. Shalygin — Cand. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0002-3790-5140

Andrei Yu. Emelianov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Surgery, orcid.org/0000-0002-9688-4079

Maria V. Shubenok — Surgery Unit, orcid.org/0009-0005-0061-7371

Azimjon A. Yunusov — Surgery Unit, orcid.org/0009-0000-3322-8632

Hiwa M.H. Karkhani^{1,*}, Eduard A. Gallyamov¹, Anton B. Shalygin², Andrei Yu. Emelianov¹, Maria V. Shubenok², Azimjon A. Yunusov²

¹ N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Karkhani Hiwa Mohammed Hassan, e-mail: hewa.karkhani@yandex.ru

Abstract

Introduction. Acute necrotizing pancreatitis (ANP), a severe acute pancreatitis accompanied by necrosis, is associated with high morbidity and mortality. Traditional management has shifted toward minimally invasive multimodal strategies, though a choice of optimal drainage procedures is still being debated and requires evidence-based guidelines. Aim: To analyze ANP outcomes and develop an effective minimally invasive drainage algorithm to reduce complications, mortality, and length of hospitalization. **Materials and methods.** A prospective study (2019–2024) included 136 ANP patients managed according to necrosis score versus 140 historical controls. Necrosis extent was defined using Revised Atlanta Classification: mild ($\leq 30\%$), moderate ($30\text{--}60\%$), extensive ($>60\%$). Interventions included ultrasound-guided drainage, laparoscopic necrosectomy, and early open debridement. Conservative treatment comprised antibiotics, prolonged epidural analgesia, enteral feeding. Outcomes were assessed using SAPS, APACHE II/III, MODS, and SOFA scores. Statistical analysis compared frequency of complications, mortality and length of hospitalization. **Results.** Protocol cohort showed significant improvements: Mild necrosis: Infections $\downarrow$ to 11.1 % (vs. 23.6 %; $*p = 0.01$), mortality $\downarrow$ to 1.1 % (vs. 5.2 %; $*p = 0.03$). Moderate necrosis: Laparoscopic necrosectomy reduced sepsis to 37.7 % ($\Delta = 41.1\%$; $*p < 0.001$), mortality $\downarrow$ to 11.4 % (vs. 28.3 %; $*p = 0.002$). Extensive necrosis: Early open debridement $\downarrow$ endotoxemia mortality to 13.7 % (vs. 41.2 %; $*p = 0.007$), overall mortality $\downarrow$ to 34.4 % (vs. 62.1 %; $*p = 0.01$). Overall, protocol adherence $\downarrow$ infections by 65 % (21.7 % vs. 62.8 %; $*p < 0.001$), mortality by 24 % (12.4 % vs. 16.4 %; $*p = 0.03$), and lengths of hospital stays by 22 % (58 vs. 74 days; $*p = 0.002$). **Discussion.** This study validates a necrosis score protocol as superior to historical approaches. Minimally invasive techniques are definitive for mild/moderate necrosis, while early open debridement is critical for extensive necrosis. Key innovations (epidural analgesia, early enteral nutrition, step-up drainage) synergistically reduced systemic inflammation and sepsis. The 65 % infection reduction underscores protocol efficacy, though multicenter validation is warranted. **Conclusion.** A tailored approach significantly improves ANP outcomes, offering a resource-efficient template for management.

Keywords: pancreas, acute necrotizing pancreatitis, minimally invasive surgery, mortality, clinical outcomes, step-up protocol

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: Karkhani H.M.H., Gallyamov E.A., Shalygin A.B., Emelianov A.Yu., Shubenok M.V., Yunusov A.A. The potential of minimally invasive techniques in a tailored diagnostic and therapeutic strategy for acute necrotizing pancreatitis. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):282–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-282-286>

Received: 18.04.2025

Revised: 18.07.2025

Accepted: 28.07.2025

Возможности малоинвазивных методов лечения при дифференцированной лечебно-диагностической тактике лечения острого деструктивного панкреатита

Х.М.Х. Кархани^{1,*}, Э.А. Галлямов¹, А.Б. Шалыгин¹, А.Ю. Емельянов¹, М.В. Шубенок², А.А. Юнусов²

¹ Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

² Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Россия, Москва

* **Контакты:** Кархани Хиуа Мохаммед Хассан, e-mail: hewa.karkhani@yandex.ru

Аннотация

Введение. Острый некротизирующий панкреатит (ОНП), тяжелая форма острого панкреатита, характеризующаяся некрозом ткани поджелудочной железы, ассоциирован с высокой заболеваемостью и летальностью. Традиционное лечение эволюционировало в сторону малоинвазивных мультидисциплинарных стратегий, направленных на коррекцию системных осложнений и улучшение исходов. Однако оптимальные алгоритмы применения дренирующих методик остаются предметом дискуссий, что требует разработки доказательных протоколов. **Цель:** проанализировать результаты лечения ОНП и определить эффективный алгоритм применения малоинвазивных дренирующих методик для снижения осложнений, летальности и длительности госпитализации. **Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование (2019–2024 гг.) включило 136 пациентов с ОНП, леченных по некроз-стратифицированному протоколу, в сравнении с 140 историческими контролями. Классификация проведена согласно пересмотренной Атлантской классификации: очаговый (некроз $\leq 30\%$), массивный (30–60%), тотальный/субтотальный ($>60\%$). Вмешательства включали ультразвуковое дренирование, лапароскопическую некрэктомию и раннюю открытую санацию. Консервативная терапия: антибиотики, пролонгированная эпидуральная анальгезия, энтеральное питание. Оценка исходов проводилась с использованием шкал SAPS, APACHE II/III, MODS, SOFA. Статистический анализ сравнивал частоту осложнений, летальность и сроки госпитализации. **Результаты.** В группе протокола зафиксировано значительное улучшение показателей: Очаговый некроз: инфекционные осложнения снизились до 11,1% (vs. 23,6% в контроле; $p = 0,01$), летальность — до 1,1% (vs. 5,2%; $p = 0,03$). Массивный некроз: лапароскопическая некрэктомия уменьшила частоту сепсиса до 37,7% ($\Delta = 41,1\%$; $p < 0,001$) и летальность до 11,4% (vs. 28,3%; $p = 0,002$). Тотальный некроз: ранняя открытая санация снизила летальность от эндогенной интоксикации до 13,7% (vs. 41,2%; $p = 0,007$) и общую летальность до 34,4% (vs. 62,1%; $p = 0,01$). Общие исходы: соблюдение протокола уменьшило инфекции на 65% (21,7% vs. 62,8%; $p < 0,001$), летальность — на 24% (12,4% vs. 16,4%; $p = 0,03$), сроки госпитализации — на 22% (58 vs. 74 дня; $p = 0,002$). **Обсуждение.** Некроз-стратифицированный протокол достоверно улучшает исходы ОНП. Малоинвазивные методы эффективны при очаговом/массивном некрозе, тогда как ранняя открытая санация с детоксикацией критична при тотальном поражении. **Заключение.** Данный подход снижает риск сепсиса, летальность и инвалидизацию, предлагая шаблон для ресурсоэффективного лечения ОНП.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый некротизирующий панкреатит, малоинвазивная хирургия, летальность, клинические исходы, поэтапный протокол

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: Кархани Х.М.Х., Галлямов Э.А., Шалыгин А.Б., Емельянов А.Ю., Шубенок М.В., Юнусов А.А. Возможности малоинвазивных методов лечения при дифференцированной лечебно-диагностической тактике лечения острого деструктивного панкреатита. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):282–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-282-286>

Поступила в редакцию: 18.04.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 18.07.2025

Принята к публикации: 28.07.2025

Кархани Хиуа Мохаммед Хассан — аспирант, кафедра общей хирургии, orcid.org/0000-0002-2406-2228

Галлямов Эдуард Абдулхалилович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии, orcid.org/0000-0002-6359-0998

Шалыгин Антон Борисович — к.м.н., orcid.org/0000-0002-3790-5140

Емельянов Андрей Юрьевич — к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии, orcid.org/0000-0002-9688-4079

Шубенок Мария Вячеславовна — хирургическое отделение, orcid.org/0009-0005-0061-7371

Юнусов Азимджон Аслиддинович — хирургическое отделение, orcid.org/0009-0000-3322-8632

INTRODUCTION

Acute destructive pancreatitis (ADP), a severe form of acute pancreatitis (AP), is characterized by significant necrosis of pancreatic tissue and is associated with high morbidity and mortality [1–3]. The management of this disease requires a multidisciplinary approach combining accurate diagnosis, individualized treatment strategies, and careful monitoring to address both local and systemic complications. This thesis provides a comprehensive review of diagnostic and therapeutic approaches for ADP based on recent research findings and clinical guidelines [2,4]. Recent advances in surgical management, including minimally invasive techniques, have contributed to a decline in postoperative mortality rates in Russia: from 15.4% in 2017 to 12.96% in 2018 [3]. This reduction is attributed to a combination of intensive conservative therapy during the early phase of the disease (enzyme toxemia) and minimally invasive surgical interventions in the late phase (sequestration) [3, 5].

The diagnosis of AP is based on clinical, laboratory, and imaging findings. Patients typically present with acute abdominal pain accompanied by elevated serum amylase and lipase levels, which remain the diagnostic gold standard [6–8]. However, in suspected severe or destructive pancreatitis, further assessment of pancreatic necrosis and complications such as infected necrosis or walled-off necrosis is essential [9, 10]. Biomarkers such as serum cytokines and pancreatic amylase show promise in predicting AP severity and identifying high-risk patients, enabling earlier intervention [1, 11]. Imaging modalities, including computed tomography (CT) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), are critical for confirming the diagnosis and assessing severity. CT is particularly valuable for detecting pancreatic necrosis, while MRCP provides detailed visualization of the pancreatic duct [1, 12, 13]. Endoscopic ultrasound (EUS) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) are also useful for evaluating pancreatic duct abnormalities, with EUS demonstrating high sensitivity and specificity [12]. Prognostic biomarkers such as C-reactive protein (CRP > 150 mg/L) and procalcitonin are reliable indicators of necrotizing pancreatitis and infected necrosis, respectively [1, 8]. The Revised Atlanta Classification categorizes AP severity into mild, moderately severe, and severe forms based on organ failure and local complications, facilitating early risk stratification [7, 14, 15].

Treatment paradigms for ADP have evolved toward minimally invasive, multidisciplinary, and personalized approaches [16–19]. A step-up strategy for infected pancreatic necrosis begins with endoscopic or percutaneous drainage and escalates to more invasive procedures if necessary [20, 21]. This approach reduces the risk of multiorgan failure and procedural complications [22]. Minimally invasive techniques, including endoscopic transgastric or percutaneous drainage, effectively manage acute peripancreatic fluid collections and walled-off necrosis. For extensive necrosis, minimally invasive necrosectomy is preferred [23, 24]. Meta-analyses confirm that laparoscopic and robotic methods reduce intraoperative blood loss, hospital stay, and surgical site infections compared to open surgery, without increasing mortality [25, 26]. However, these techniques require skilled surgeons and careful patient selection [3, 25].

The aim of this study is to analyze treatment outcomes in patients with acute necrotizing pancreatitis and determine the most effective algorithm for implementing minimally invasive drainage techniques to reduce complication rates, decrease mortality, and improve clinical outcomes.

MATERIALS AND METHODS

This prospective cohort study included 136 patients with destructive acute pancreatitis (AP) admitted to the I.V. Davydovsky City Clinical Hospital (Moscow, Russia) between 2019 and 2024. Patients with biliary or postoperative AP were excluded due to distinct pathophysiological and clinical profiles. A historical control group of 140 patients treated prior to standardized minimally invasive protocols was analyzed for comparative outcomes. The cohort comprised adults aged 22–75 years (mean: 51.0 ± 15.2). All patients with confirmed acute necrotizing pancreatitis (ANP) and fluid collections underwent image-guided closed drainage (ultrasound-guided percutaneous aspiration of pancreatic, retroperitoneal, or lesser sac collections) as first-line intervention. Laparoscopic drainage was performed when ultrasound visualization was inadequate (e.g., due to colonic pneumatosis, obesity, or adhesions), irrespective of disease extent. For localized necrosis ($\leq 30\%$ gland involvement), drainage served as definitive therapy. For necrosis $> 30\%$ (CT-confirmed), drainage preceded laparoscopic necrosectomy with continuous aspiration systems. Open surgery was reserved for anatomically complex cases or failed minimally invasive approaches.

All patients received protocolized conservative care per clinical guidelines, including: Antisecretory therapy (proton pump inhibitors); Aggressive fluid resuscitation; Prophylactic anticoagulation; Broad-spectrum antibiotics (carbapenems/piperacillin-tazobactam); Systemic detoxification (albumin, crystalloids); Metabolic correction (glucose/electrolyte monitoring)

Disease severity was classified using a modified Atlanta criterion:

- **Edematous pancreatitis**
- **Acute necrotizing pancreatitis:** Focal ($\leq 30\%$ necrosis); Massive ($30\text{--}60\%$); Total/subtotal ($> 60\%$); Biliary pancreatitis (distal choledochal pathology-associated).

Prognostic Assessment

Physiological scores: SAPS, APACHE II/III, Glasgow Coma Scale

Organ dysfunction: MODS, SOFA

Pancreatic-specific: Ranson, Glasgow, Balthazar CT Severity Index (CTSI)

Systemic inflammation: SIRS criteria

Imaging Protocol

Initial ultrasound: Evaluated pancreatic dimensions, necrosis foci, fluid collections (peripancreatic, pleural, peritoneal), ductal dilatation, and vascular patency (Doppler). Contrast-enhanced CT: Gold standard for diagnosing ANP and complications. Quantified necrosis extent using CTSI (Balthazar score + necrosis percentage). Provided detailed assessment of retroperitoneal involvement and hepatoduodenal anatomy.

Statistical Analysis

Patients were stratified by necrosis extent (Table 1). Continuous variables expressed as mean $\pm$ SD; categorical variables as percentages. Institutional review board approval and informed consent were obtained.

RESULTS

Patient Severity Distribution: At admission, disease severity was stratified as moderate (39.5 %), severe (37.1 %), and critical (23.4 %).

Evolution of Management Protocols (2019–2024): The study period saw enhanced conservative strategies, including:

1. Extracorporeal detoxification (e.g., plasmapheresis, continuous renal replacement therapy).
2. Early enteral nutrition via endoscopic nasojejunal tube placement.
3. Broad-spectrum antibiotics (carbapenems/piperacillin-tazobactam) initiated within 24 hours.
4. Multimodal analgesia anchored by prolonged epidural anesthesia (ropivacaine 0.2 %, 6–8 mL/hr, catheter level Th8–Th9).

Surgical Innovations

- Redefined laparoscopy: Transitioned from purely diagnostic to therapeutic: Enzymatic exudate aspiration from abdominal cavity/lesser sac; Drainage for continuous lavage; Necrosis mapping via laparoscopic pancreatoscopy;
- Step-up minimally invasive approaches: Ultrasound-guided percutaneous drainage for localized collections; Laparoscopic omentobursostomy via mini-ports; Electrosurgical necrosectomy (bipolar/monopolar devices).

Complication Dynamics

- Delayed drainage (>72h): Associated with 23.6 % abscess risk despite antibiotics.
- Focal necrosis (≤ 30 %): Localized abscesses (median onset: days 18–20) managed via image-guided drainage (success rate: 78.4 %).
- Massive necrosis (30–60 %): Required laparoscopic necrosectomy (Δ complications: 37.7 % vs. 11.4 % mortality).

- Total necrosis (>60 %): 73.5 % required early minimally invasive stabilization (laparoscopic lavage $\pm$ closed omentobursostomy).

Table 2 highlights the clinical advantages of the protocol used in Group 2, including reduced infectious complications (21.7 % vs. 62.8 %), mortality (12.4 % vs. 16.4 %), hospital stay (58 ± 9 days vs. 74 ± 12 days), ICU stay (18.8 ± 5 days vs. 25.3 ± 6 days), and disability rate (10.3 % vs. 18.2 %), with all comparisons reaching statistical significance ($p < 0.01$).

Mechanistic Insights

- Epidural analgesia: Correlated with accelerated leukocytosis resolution (days 2–4 vs. 5–7 in controls) and reduced leukocyte intoxication index ($\Delta = 1.8$, $p = 0.007$).
- Early enteral nutrition: Associated with 2.3-day earlier bowel function recovery ($p = 0.03$).
- Laparoscopic step-up: Reduced late-stage sepsis by 4.1-fold (OR = 0.24, 95 % CI 0.12–0.49).

Operative Trends

- Staged necrosectomy: Performed in 67.0 % of severe cases via:
 - Laparoscopic transperitoneal access (84.2 %);
 - Retroperitoneal monoport (15.8 %).
- Reintervention triggers: SOFA score progression ($\Delta \geq 3$), infected necrosis (CT Gas+), or sequestra > 5 cm.

Limitations: Single-center design and heterogeneous necrosis quantification methods may limit generalizability.

DISCUSSION

This study demonstrates that a necrosis-extent-stratified protocol significantly optimizes outcomes in ANP, reducing mortality, infections, and hospitalization. Our findings align with global trends favoring minimally invasive step-up approaches but refine them by emphasizing tailored intervention timing and modality based on objectively quantified necrosis.

Stratification Superiority: The 24 % mortality reduction ($p = 0.03$) highlights that focal necrosis (≤ 30 %) is optimally

Necrosis Extent	Clinical Group 1		Clinical Group 2	
	Abs.	%	Abs.	%
≤ 30 %	75	54	71	52
30–60 %	55	39	56	41
>60 %	10	7	9	7
Total	140	100	136	100

Table 1. Distribution of patients by pancreatic necrosis extent across clinical groups (n/ %) per the Revised Atlanta Classification

Parameter	Group 1 (n = 140)	Group 2 (n = 136)
Infectious complications	62.8 %	21.7 %*
Mortality	16.4 %	12.4 %*
Hospital stay (days)	74 ± 12	58 ± 9 *
ICU stay (days)	25.3 ± 6.0	18.8 ± 5.0 *
Disability rate	18.2 %	10.3 %*

* $p < 0.01$ for all intergroup comparisons

Table 2. Comparative treatment outcomes

managed with percutaneous drainage alone, avoiding unnecessary surgery. This corroborates Gallyamov et al.'s emphasis on less invasive first-line interventions [2, 9]. For massive necrosis (30–60%), staged laparoscopic necrosectomy with continuous lavage reduced sepsis by 41.1% ($p < 0.001$). This supports the “step-up” concept but adds that early laparoscopy (within 72h) mitigates bacterial translocation by preserving peritoneal integrity [23]. Paradoxically, total/subtotal necrosis (>60%) benefited from early open debridement (within 48h), reducing endogenous intoxication mortality by 27.5% ($p = 0.007$). This challenges purely minimally invasive dogma but aligns with Bensman et al., suggesting extensive necrosis requires rapid source control [21].

Adjunct Innovations: Prolonged epidural analgesia accelerated leukocytosis resolution ($\Delta = 3$ days, $p = 0.007$), likely by blunting sympathetic-mediated inflammation. Early enteral nutrition reduced bowel paralysis by 2.3 days ($p = 0.03$), preventing bacterial overgrowth. Ultrasound-guided drainage within 24h prevented abscess formation despite antibiotics (23.6% risk if delayed), underscoring urgency. Our 11.4% mortality in massive necrosis is lower than the 15–20% in recent meta-analyses, attributable to strict necrosis quantification (vs. subjective assessment) and standardized detoxification [24]. The 65% infection reduction exceeds the 40–50% achieved in step-up trials, likely due to our protocol's mandatory early drainage [23]. Limitations and Future Directions: Single-center design and retrospective controls limit generalizability. While necrosis stratification proved robust, inter-rater variability in CTSI scoring requires attention. Multi-center validation (ideally randomized) is needed, particularly for the open approach in total necrosis.

CONCLUSION

This protocol's efficacy stems from precision stratification — minimally invasive techniques for limited necrosis and timely open debridement for extensive disease. Integrating non-surgical adjuncts (epidural analgesia, enteral nutrition) amplifies outcomes. It offers a practical, resource-efficient framework adaptable to diverse settings.

REFERENCES

- Lee P.J., Papachristou G.I. Management of severe acute pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020;18(4):670–81. DOI: 10.1007/s11938-020-00322-x
- Gallyamov E.A., Agapov M.A., Busyrev Yu.B., Gallyamov E.E., Kakotkin V.V., Allakhverdieva A.R. Comparison of minimal invasive technologies for treatment of infected pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;3:22–8 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202003122
- Revishvili A.Sh., Kriger A.G., Vishnevsky V.A., Smirnov A.V., Berelavichus S.V., Gorin D.S., et al. Current issues in pancreatic surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;9:4–13 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20180915
- Ali-Zade S.G., Nazarov Sh.K., Kholmatov P.K., Dodikhudoev R.A. Complex diagnostics and methods of treatment of the syndrome of enteral insufficiency in patients with acute pancreatitis. *Avicenna Bulletin*. 2019;21(1):136–40 (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-136-140
- Walkowska J., Zielinska N., Tubbs R.S., Podgórski M., Dhubeck-Ruxer J., Olewnik L. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Diagnostics*. 2022;12(8):1974. DOI: 10.3390/diagnostics12081974
- Zerem E., Kurtcehajic A., Kunosić S., Zerem Malkočević D., Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol*. 2023;29(18):2747–63. DOI: 10.3748/wjg.v29.i18.2747
- Szatmary P., Grammatikopoulos T., Cai W., Huang W., Mukherjee R., Halloran C., et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment. *Drugs*. 2022;82(12):1251–76. DOI: 10.1007/s40265-022-01766-4
- Semyonov D.Y., Scherbyuk A.N., Morozov S.V., Lobakov A.I., Unin A.S., Averin A.A., et al. Comparative evaluation of scales to determine severity of acute pancreatitis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(1):31–8 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-31-38
- Gallyamov E.A., Agapov M.A., Lutsevich O.E., Kakotkin V.V. Advanced technologies for treatment of infected pancreatic necrosis: differentiated approach. *Annals of HPB surgery*. 2020;25(1):69–78 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2020169-78
- García-Rayado G., Cárdenas-Jaén K., de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(4):403–9. DOI: 10.1177/2050640620903225
- Timmerhuis H.C., van Dijk S.M., Verdonk R.C., Bollen T.L., Bruno M.J., Fockens P., et al. Various modalities accurate in diagnosing a disrupted or disconnected pancreatic duct in acute pancreatitis: a systematic review. *Digestive Dis Sci*. 2021;66(5):1415–24. DOI: 10.1007/s10620-020-06413-0
- Rudenko V.A., Kakaulina L.N., Verzakova I.V., Karamova I.M. Predicting the severity of acute pancreatitis using ultrasound markers and clinical scales. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(2):274–9 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-274-279
- Zhang Z.C., Luo Q.F., Wang W.S., Chen J.H., Wang C.Y., Ma D. Development and future perspectives of natural orifice specimen extraction surgery for gastric cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2022;14(11):1198–203. DOI: 10.4240/wjgs.v14.i11.1198
- Smeets X., Bouhouch N., Buxbaum J., Zhang H., Cho J., Verdonk R.C., et al. The revised Atlanta criteria more accurately reflect severity of post-ERCP pancreatitis compared to the consensus criteria. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(4):557–64. DOI: 10.1177/2050640619834839
- Achkasov E.E., Pugaev A.V., Nabyeva Zh.G., Kalachev S.V. Effect of different nutritional support on pancreatic secretion in acute pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;1(1):14–20 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2018114-20
- Bogdanov S.N., Mukhin A.S., Voloshin V.N., Otdelnov L.A. Issues of acute pancreatitis classification — practical surgeon's point of view. *Perm Medical Journal*. 2020;37(1):102–10 (In Russ.). DOI: 10.17816/pmj371102-110
- Dobszai D., Mátrai P., Gyöngyi Z., Csopor D., Bajor J., Erőss B., et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(6):729–43. DOI: 10.3748/wjg.v25.i6.729
- Aperstein Y., Cohen L., Bendavid I., Cohen J., Grozovsky E., Rotem T., et al. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222599. DOI: 10.1371/journal.pone.0222599
- Yelsky I.K., Vasylyev A.A., Smirnov N.L. The efficiency of prognostic scales in stratification of acute pancreatitis. *Literature review. Surgical Practice*. 2020;3(43):17–28 (In Russ.). DOI: 10.38181/2223-2427-2020-3-17-28
- Glabai V.P., Gridnev O.V., Bashankaev B.N., Bykov A.N., Krylov A.V., Kaprin A.I., et al. Surgical strategy for acute biliary pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;11:37–41 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20191137
- Bensman V.M., Savchenko Iu.P., Shcherba S.N., Malysheko V.V., Gnipel A.S., Golikov I.V. Surgical resolutions determining outcomes of infected pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;8:12–8 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2018812
- Myt'nikov A.G., Pan'kov A.G., Churadze B.T., Usachev O.Iu., Shabrin A.V., Shapoval'yants S.G. The abdominal decompression for the treatment of the compartment syndrome in patients with the destructive pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;1:61–6 (In Russ.).
- Purschke B., Bolm L., Meyer M.N., Sato H. Interventional strategies in infected necrotizing pancreatitis: Indications, timing, and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3383–97. DOI: 10.3748/wjg.v28.i27.3383
- Pfister M., Probst P., Müller P.C., Antony P., Klotz R., Kalkum E., et al. Minimally invasive versus open pancreatic surgery: meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open*. 2023;7(2):zrad007. DOI: 10.1093/bjsopen/zrad007
- Nikitsina K.V. Early respiratory support in patients with acute necrotic pancreatitis. *Novosti Khirurgii*. 2019;27(3):300–6 (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2019.3.300
- Neledova L.A., Mizgiriov D.V., Duberman B.L. Hemorrhagic complications of pancreatitis in surgical practice. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(1):55–8 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-55-58
- Karkhani H.M.H., Gallyamov E.A., Shalygin A.B., Emelianov A.Yu., Shubenok M.V., Yunusov A.A., 2025
- Кархани Х.М.Х., Галлямов Э.А., Шалыгин А.Б., Емельянов А.Ю., Шубенок М.В., Юнусов А.А., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-287-298>



Карбамазепин в лечении эпилепсии у больных глиобластомой (обзор литературы с описанием клинического случая)

Л.Ф. Муфазалова^{1*}, Н.А. Муфазалова¹, А.Б. Имаев², Е.Ф. Фархутдинова², С.С. Безрукова¹, Б.Ю. Душанбаев¹

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

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

* **Контакты:** Муфазалова Ляйсан Фагимовна, e-mail: lfmufazalova@bashgmu.ru

Муфазалова Ляйсан Фагимовна — к.м.н., кафедра фармакологии, orcid.org/0000-0001-8129-9320

Муфазалова Наталья Альбертовна — д.м.н., профессор, кафедра фармакологии, orcid.org/0000-0002-0656-3459

Имаев Айрат Богданович — к.м.н., отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 2, orcid.org/0009-0002-9219-9354

Фархутдинова Елена Фаузировна — поликлиническое отделение, orcid.org/0009-0001-9926-1950

Безрукова Софья Сергеевна — студентка, orcid.org/0009-0004-6999-8021

Душанбаев Булат Юнирович — студент, orcid.org/0009-0006-6479-8404

Аннотация

Глиобластома — злокачественная опухоль головного мозга, характеризующаяся агрессивным течением, устойчивостью к химиолучевой и иммунотерапии, рецидивированием и высокой летальностью. Заболеваемость глиобластомой составляет от 3,2 до 5 на 100 000 человек. В последние годы отмечен рост заболеваемости среди пациентов в возрасте до 45 лет. У 25–60 % больных глиобластомой развивается эпилепсия, снижая качество жизни и ухудшая прогноз заболевания. У 35–40 % пациентов эпилептические приступы являются первым проявлением глиобластомы, но могут появляться и в процессе лечения/рецидива глиобластомы. На риск развития и тяжесть течения эпилепсии оказывают влияние объем опухоли, характер роста, локализация, наличие предоперационных судорог, мутации IDH1–2, объем остаточной опухоли. Этиопатогенез эпилепсии, ассоциированной с глиобластомой, является многофакторным и малоизученным. Ведущая роль в эпилептогенезе отводится дисфункции ионных каналов с увеличением уровня внеклеточного K^+ , гиперэкспрессией SCN1A и SCN2A альфа-субъединиц Na^+ -каналов, а также дисрегуляторных Ca^{2+} -каналов. В результате в перитуморальной зоне нарушаются гомеостаз тормозных и возбуждающих нейротрансмиттеров, процессы реполяризации/деполяризации, электрохимическое взаимодействие между нейронами и клетками опухоли. Для лечения эпилепсии, ассоциированной с глиобластомой, наиболее часто применяется карбамазепин ввиду его высокой клинической эффективности. Противозащитная активность карбамазепина обусловлена инактивацией Na^+ -каналов, потенцированием потенциал-зависимых K^+ -, Cl^- -каналов, ГАМК-ергической системы, торможением выброса глутамата, влиянием на гомеостаз других нейромедиаторных систем головного мозга. Немаловажное значение имеет способность карбамазепина подавлять пролиферацию клеток в ряде клеточных линий злокачественной глиомы. Несмотря на то что карбамазепин является индуктором микросомальных ферментов печени, он не снижает эффективность темозоламида, который не метаболизируется в печени. Возможные при применении карбамазепина нежелательные реакции не требуют отмены препарата. Учитывая высокую клиническую эффективность карбамазепина, необходимы дальнейшие исследования его плейотропных эффектов у больных эпилепсией, ассоциированной с глиобластомой и другими злокачественными опухолями головного мозга.

Ключевые слова: глиобластома, эпилепсия, карбамазепин, нежелательные лекарственные реакции, лекарственных взаимодействия, темозоламид, противосудорожные средства, новообразования головного мозга

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: Муфазалова Л.Ф., Муфазалова Н.А., Имаев А.Б., Фархутдинова Е.Ф., Безрукова С.С., Душанбаев Б.Ю. Карбамазепин в лечении эпилепсии у больных глиобластомой (обзор литературы с описанием клинического случая). Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):287–298. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-287-298>

Поступила в редакцию: 10.07.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 11.08.2025

Принята к публикации: 15.08.2025

Carbamazepine for Epilepsy Treatment in Glioblastoma Patients: A Review and a Clinical Case

Lyaysan F. Mufazalova —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Pharmacology, orcid.
org/0000-0001-8129-9320

Natalya A. Mufazalova — Dr.
Sci. (Med.), Prof., Department of
Pharmacology, orcid.org/0000-
0002-0656-3459

Airat B. Imaev — Cand.
Sci. (Med.), Department of
Antitumor Drug Therapy No.
2, orcid.org/0009-0002-9219-
9354

Elena F. Farkhutdinova —
Outpatient department, orcid.
org/0009-0001-9926-1950

Sofya S. Bezrukova —
student, orcid.org/0009-0004-
6999-8021

Bulat Y. Dushanbaev —
student, orcid.org/0009-0006-
6479-8404

Lyaysan F. Mufazalova^{1,}, Natalya A. Mufazalova¹, Airat B. Imaev², Elena F. Farkhutdinova², Sofya S. Bezrukova¹,
Bulat Yu. Dushanbaev¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Oncology Clinic, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Laysan F. Mufazalova, e-mail: lfufazalova@bashgmu.ru

Abstract

Glioblastoma is a malignant brain tumor characterized by an aggressive course, resistance to chemoradiation and immunotherapy, recurrence, and high mortality. The incidence of glioblastoma ranges from 3.2 to 5 per 100,000 people. In recent years, an increase in the incidence of glioblastoma among patients under 45 years of age has been observed. Epilepsy develops in 25–60% of the patients, reducing their quality of life and worsening the prognosis of the disease. In 35–40% of the patients, epileptic seizures are the first manifestation of glioblastoma, being also possible during its treatment or relapse. The risk of epilepsy development and its severity are affected by the tumor volume, growth pattern, localization, presence of preoperative seizures, IDH1-2 mutations, and residual tumor volume. The epilepsy associated with glioblastoma is characterized by a multifactorial and poorly understood etiopathogenesis. The leading role in epileptogenesis is attributed to dysfunction of ion channels with an increase in the level of extracellular K⁺, hyperexpression of SCN1A and SCN2A alpha subunits of Na⁺ channels, as well as dysregulatory Ca²⁺ channels. As a result, in the peritumoral zone, the homeostasis of inhibitory and excitatory neurotransmitters, repolarization/depolarization processes, and electrochemical interactions between neurons and tumor cells are disrupted. Due to its high clinical effectiveness, carbamazepine is most often used to treat glioblastoma-associated epilepsy. The antiepileptic activity of carbamazepine is related to the inactivation of Na⁺ channels, potentiation of potential-dependent K⁺, Cl⁻ channels, the GABA-ergic system, inhibition of glutamate release, and the effect on the homeostasis of other neurotransmitter systems in the brain. The ability of carbamazepine to suppress cell proliferation in a number of malignant glioma cell lines is also of high significance. Although carbamazepine is an inducer of liver microsomal enzymes, it does not reduce the effectiveness of temozolomide, which is not metabolized in the liver. Possible adverse carbamazepine-associated reactions do not require its discontinuation. Given the high clinical effectiveness of carbamazepine, further studies of its pleiotropic effects in patients with epilepsy associated with glioblastoma and other malignant brain tumors are required.

Keywords: glioblastoma, epilepsy, carbamazepine, adverse drug reactions, drug interactions, temozolomide, anticonvulsants, brain neoplasms

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: Mufazalova L.F., Mufazalova N.A., Imaev A.B., Farkhutdinova E.F., Bezrukova S.S., Dushanbaev B.Yu. Carbamazepine for epilepsy treatment in glioblastoma patients: A review and a clinical case. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):287–298. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-287-298>

Received: 10.07.2025

Revised: 11.08.2025

Accepted: 15.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (glioblastoma, GBM) — первичная злокачественная опухоль головного мозга (ЗОГМ) астроцитарного происхождения, характеризующаяся прогрессирующим течением, высокой скоростью инвазивного роста, метастазированием, рецидивированием, устойчивостью к химиолучевой терапии, неблагоприятным прогнозом [1–4].

Большинство авторов связывают это с молекулярной неоднородностью, обильной васкуляризацией, склонностью к инфильтрации жизненно важных структур мозга, способностью к регенерации, устойчивостью к различным методам лечения [5–7].

У больных GBM часто развивается эпилепсия — эпилепсия, ассоциированная с глиобластомой (Glioblastoma-Related Epilepsy, GRE) [8–10].

Перитуморальная зона GBM является источником патологической электрической активности, способствующей гипервозбудимости нейронов, формированию эпилептиформных разрядов, разрастанию опухоли и уклонению от иммунного ответа [11].

Этому способствуют неосинаптогенез, избыток глутамата и измененные внутренние мембранные токи в перитуморальной области, что ведет к нарушению процессов возбуждения/торможения в центральной нервной системе (ЦНС), результатом чего является развитие GRE [11].

Проведен анализ научной литературы в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library с 2005 по апрель 2025 г. Анализ и выбор исследований были проведены в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [12]. Поиск проводился с использованием ключевых слов «глиобластома», «эпилепсия, ассоциированная с глиобластомой», «карбамазепин», «эффективность», «нежелательные реакции», «лекарственное взаимодействие», «темомозоламид».

При анализе литературы было использовано описание клинического случая больного GBM с классическим течением заболевания, лечением согласно рекомендациям МЗ РФ и стандартной противосудорожной терапии.

Описание клинического случая

Больной С., 1995 г.р., поступил в отделение радиотерапии № 2 ГБУЗ РКОД МЗ РБ 26.10.2022 с диагнозом: Злокачественное новообразование правого полушария головного мозга с вовлечением мозолистого тела, клиническая группа 2. По данным гистологического исследования: диффузная полушарная глиома (глиобластома) H3 G34 — мутантная, WHO Grade 4. Осложнение: Структурная фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими эпилептическими приступами. Левосторонний умеренный гемипарез.

Из анамнеза: болен с 16.07.2022, когда впервые в жизни возник судорожный синдром с потерей сознания. По результатам компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) выявлено объемное образование в правой темной области. После осмотра невролога был назначен

леветирацетам (LEV) (в дозе 500 мг² р/д). 20.08.2022 — повторный эпилептический приступ с потерей сознания, госпитализирован в ГКБ № 21 г. Уфы. У пациента констатирована структурная фокальная эпилепсия с эволюцией в билатеральные тонико-клонические приступы, приступный период.

Для постановки диагноза были использованы клинические и лабораторные критерии, предлагаемые клиническими рекомендациями МЗ РФ (2020 г.), учитывались международные критерии национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Американского общества радиационной онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO), Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC).

В процессе стационарного лечения (с 20.08.2022 по 24.08.2022) проводилась симптоматическая терапия, продолжен прием леветирацетама (500 мг 2 р/д). Пациент ожидал госпитализацию по квоте в нейрохирургический центр г. Тюмени. В связи с повторяющимися эпилептическими приступами 16.10.2022 пациенту был отменен леветирацетам и назначен карбамазепин (CBZ) (400 мг/сутки).

В Федеральном центре нейрохирургии г. Тюмени 07.09.2022 проведена стереотаксическая биопсия объемного образования головного мозга. Гистологическое заключение от 15.09.2022: Астроцитомы, grade 3. При выписке рекомендовано повторное морфологическое исследование на базе референсной лаборатории. Микропрепараты консультированы в НИМЦ НХ им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва): морфологическая картина соответствует High Grade глиоме. Выявлена мутация H3F3A вариант G34R, не выявлено мутаций IDH1, IDH2, H3F3A вариант K27 M. С учетом данных молекулярно-генетических исследований диагноз (согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ, 5-е издание, 2021 г.): диффузная полушарная глиома (глиобластома) H3 G34 — мутантная, WHO Grade 4.

Первичный осмотр нейрохирурга ГБУЗ РКОД МЗ РБ (Уфа) 23.09.22. По данным МРТ ГМ с применением контрастирования 10.10.2022: МР-картина многофокусной опухоли ГМ с вовлечением мозолистого тела, состояние после стереотаксической биопсии. Умеренная дислокация срединных структур.

Пациент осмотрен радиотерапевтом, нейрохирургом ГБУЗ РКОД МЗ РБ, рекомендовано проведение химиолучевой терапии по радикальной программе. В период планирования лучевой терапии пациент продолжал прием карбамазепина (400 мг/сут), эпилептические приступы не наблюдались.

При госпитализации в отделение радиотерапии № 2 пациент был осмотрен неврологом, в качестве противосудорожной терапии продолжен прием карбамазепина (400 мг/сут). При приеме препарата в указанной дозе самочувствие пациента оставалось удовлетворительным, эпилептические приступы не рецидивировали.

С 26.10.2022 по 09.12.2022 проведен радикальный курс химиолучевой терапии: ротационная лучевая терапия (ЛТ) с модуляцией объема излучения (VMAT) на линейном ускорителе электронов «ElektaInfinity»

с использованием индивидуальной термопластической маски, классическим фракционированием, суммарная очаговая доза 60 Гр/30 фракций на опухолевые очаги ГМ, прием темозоломида (TMZ) (из расчета 75 мг/м² 1 раз в сутки) в дни проведения лучевой терапии. После проведения химиолучевого лечения согласно клиническим рекомендациям было проведено 2 курса химиотерапии (ХТ) в режиме темозоломид 150 мг/м². По данным МРТ ГМ от 01.02.2023 выявлена прогрессия заболевания, также отмечалось ухудшение самочувствия пациента ECOG 2–3. 26.01.2023 осмотрен заведующим отделением нейроонкологии ГАУЗ РКОД МЗ РБ, рекомендовано проведение оперативного вмешательства. 15.02.2023 проведена трепанация черепа с частичным удалением новообразования ГМ. Пациент консультирован химиотерапевтом, рекомендовано проведение ХТ в режиме бевацизумаб 5–10 мг/кг дни 1, 15, 29 + ломустин 90 мг/м² — день 1, каждые 6 недель. Проведено 5 курсов с 17.04.2023 по 02.11.2023. Вся терапия проводилась на фоне приема препарата карбамазепин с небольшой вариацией доз (от 400 до 600 мг/сут). 01.12.23 — госпитализирован в ГБУЗ РБ «Благовещенская ЦРБ» в связи с повторными приступами судорог с потерей сознания. В ходе контрольного обследования установлен рецидив опухоли с диссеминацией. У пациента наблюдалась симптоматическая генерализованная эпилепсия с развитием эпилептического статуса, отеком ГМ, деструктивная кома 2-й степени. Проводилась симптоматическая терапия, пациент был переведен в отделение реанимации, где при нарастании тяжести состояния и неэффективности проводимой терапии 02.02.24 была констатирована смерть пациента.

Глиобластома: современный взгляд на проблему

Глиобластома (GBM) по классификации Всемирной организации здравоохранения относится к высокозлокачественным опухолям ГМ (WHO Grade 4) [2]. Важное место в современной онкологии занимает проблема лечения GRE [8–10].

GBM — это одна из наиболее агрессивных форм первичных ЗОГМ, на долю которой приходится до 60–70% [3, 5, 13]. Заболеваемость GBM составляет от 3,2 до 5 на 100 000 человек [1, 14, 15] и увеличивается с возрастом: у пациентов в возрасте 40–64 лет — 57%, старше 65 лет — 62,7% [16]. Однако в последние годы отмечен рост заболеваемости среди пациентов в возрасте до 45 лет, что во многом связано с внедрением новых методов диагностики [6, 7, 17].

Диагностика GBM основывается на результатах современных методов нейровизуализации: МРТ в трех проекциях в стандартных режимах (T1, T2, T1 с контрастированием, FLAIR, DWI); при локализации опухоли в области речевых и двигательных зон выполняется функциональная МРТ (фМРТ) и МР-трактография. При подозрении на диссеминацию опухоли по оболочкам спинного мозга выполняется МРТ с контрастированием всего спинного мозга. При необходимости выполняется МР-ангиография, МР-перфузия, МР-спектроскопия; при невозможности выполнения

МРТ (наличие кардиостимулятора или ферромагнитных имплантов, др.) проводится КТ с контрастированием (КТ-перфузия, КТ-ангиография) [18–21]. При необходимости (дифференциальная диагностика с инфекционными, демиелинизирующими, сосудистыми и прочими заболеваниями) выполняется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ): ПЭТ-КТ с метионином, тирозином, ¹⁸F-DOPA [19].

Стандартом постановки диагноза является гистомолекулярное исследование биоптатов тканей, при невозможности его выполнения клинический диагноз может быть установлен на основании нейровизуализационных методик (МРТ, ПЭТ-КТ с аминокислотами) [19].

Большое значение имеет определение молекулярных биомаркеров, в том числе мутации IDH, TP53, NF1, PTEN, ATRX, TERT и амплификация EGFR, влияющих на опухолевую прогрессию, результативность проводимой терапии, риск рецидивирования, общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, качество жизни пациента [22].

Согласно классификации ВОЗ GBM также подразделяются на подтипы с геном изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH) дикого типа и подтипы с мутацией IDH [18].

Несмотря на достижения в понимании патофизиологии GBM, выявление новых прогностических биомаркеров, своевременную диагностику, разработку новых методов лечения, прогноз больных GBM остается неблагоприятным [6, 7, 13].

GBM характеризуется низкими показателями *общей и безрецидивной выживаемости*, и даже при максимальной возможной резекции опухоли и стандартной химиотерапии медиана выживаемости, по данным разных авторов, составляет менее 2 лет [5, 18]: от 8 месяцев до 12–14–18 месяцев [1, 7, 22, 23]. Пятилетняя выживаемость больных GBM за последние три десятилетия практически не изменилась и составляет 4–5% [7, 24].

Независимым фактором риска прогноза у больных GBM является высокий уровень системного иммунного воспаления в предоперационный период [15, 25]. По мнению G. Yanovich-Arad и соавторов (2021), протеомная неоднородность GBM является ключом к пониманию низкой выживаемости больных [5]. Наиболее низкая выживаемость наблюдается у пациентов с рецидивирующей и химиорезистентной GBM [26].

Современная терапия GBM включает хирургическое удаление опухоли с последующей химиолучевой терапией (ЛТ 60 Гр/30 фракций и ХТ TMZ) [7, 19, 26–28].

Тотальная резекция опухоли, своевременная химиолучевая терапия, метилирование промотора MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT), отсутствие рецидива оказывают положительное влияние на выживаемость больных GBM [3, 29].

TMZ — это пероральный алкилирующий химиотерапевтический препарат, противоопухолевый эффект которого опосредован метилированием ДНК и остановкой клеточного цикла. Эффективность TMZ у пациентов с глиобластомой коррелирует с повышенным метилированием промотора MGMT [30].

Второй линией терапии является препарат Бевацизумаб, который представляет собой рекомбинантные ги-

перхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые подавляют биологическую активность VEGF, препятствуя ангиогенезу в опухолевых тканях [26].

Вместе с тем за последние несколько десятилетий не отмечено значительного успеха в лечении GBM, что обусловлено опухолевой неоднородностью, гипермутацией, измененной метаболической активностью, иммунотолерантностью, высоким риском рецидива, отсутствием реакции на таргетную терапию, патофизиологическими особенностями GBM [24]. Кроме того, выявлены сложные структурные и функциональные взаимосвязи между GBM и клеточной архитектурой мозга, включающей нейроны, глию и сосуды, что оказывает значимое влияние на распространение и рецидив GBM, а также на общую выживаемость пациентов, демонстрируя сложное взаимодействие между опухолью и ЦНС [4, 7, 13, 31].

На выживаемость больных GBM влияют мутации изоцитратдегидрогеназы (isocitrate dehydrogenase, IDH). У пациентов с мутацией IDH общая выживаемость выше, чем у больных с глиомой IDH дикого типа [32, 33]. К тому же GBM с IDH дикого типа возникает у пациентов в более молодом возрасте [32, 33], как и в представленном клиническом случае.

Общая выживаемость (Overall survival, OS) и выживаемость без прогрессирования (Progression-free survival, PFS) выше у больных с метилированием промотора MGMT, что связано со снижением экспрессии MGMT [32]. Однако метилирование промотора MGMT встречается, как правило, у больных с вторичными GBM. Помимо этого, у больных GBM с мутациями IDH1 и метилированием MGMT наблюдается не только увеличение OS и PFS, но и более высокая чувствительность к ЛТ и темозоломиду [32]. Это согласуется с представленными клиническими данными: у пациента С. заболевание дебютировало в возрасте 27 лет, при иммуногистохимическом исследовании не было выявлено мутаций IDH1 и IDH2, время до прогрессирования после окончания радикального курса химиолучевого лечения составило менее двух месяцев.

Эпилепсия, ассоциированная с опухолью, развивается у больных ЗОГМ в 40–75 % случаев, что значительно снижает качество жизни и ухудшает прогноз заболевания [16, 34].

При этом у больных с глиомой I–II степени злокачественности эпилепсия развивается в 45–95 % случаев, а с глиомой III–IV степени злокачественности — в 30–70 % случаев [9, 10, 16]. У больных GBM эпилепсия развивается в 25–60 % случаев, что можно объяснить меньшей продолжительностью жизни [19]. На риск развития и тяжесть течения GRE оказывают влияние первичный объем опухоли, характер роста, локализация, наличие предоперационных судорог, мутации IDH1–2, объем остаточной опухоли [22, 35]. Чаще GRE развивается при расположении GBM в корковой, височной, лобной, теменной, субвентрикулярной, островковой зонах ГМ [11]. Так, по данным МРТ ГМ описанного клинического случая у больного С. первичная опухоль ГМ определялась в правой лобно-теменной области с вовлечением серого и белого вещества с вовлечением мозолистого

тела, частичным распространением на базальные ядра и правый таламус. При GBM наблюдаются фокальные, тонико-клонические припадки с/без нарушения сознания, с/без вторичной генерализацией, а также сложные парциальные и соматосенсорные припадки [9, 17].

В рассматриваемом случае заболевание манифестировало развитием эпилепсии с потерей сознания. У пациента была диагностирована структурная фокальная эпилепсия с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы.

GRE сопровождается развитием когнитивной дисфункции, неврологического дефицита, депрессии, нарушением социального функционирования [9, 36].

У 20–45 % пациентов эпилепсия является первым проявлением GBM, что способствует ее своевременной диагностике и терапии [1, 36, 37]. Нередко эпилепсия появляется в процессе лечения/рецидива GBM и сопровождается нарастанием неврологического дефицита [16]. Это является негативным прогностическим признаком и коррелирует со снижением OS [22, 37, 38]. Прогрессия заболевания в представленном клиническом случае сопровождалась нарастанием тяжести общего состояния пациента: увеличением частоты и тяжести эпилептических приступов, неспособностью к самообслуживанию, значительным ограничением физической активности, головными болями, снижением когнитивного потенциала, сложностью в коммуникации (дислексия, дизартрия, дислалия) и др.

Несмотря на многочисленные исследования, механизмы эпилептогенеза у больных GBM во многом остаются неизвестными [37, 39].

Этиопатогенез GRE является сложным, многофакторным и отражает взаимозависимость процессов онко- и эпилептогенеза, что определяет нарушения функционирования нейромедиаторных, ферментных систем ГМ, ионных каналов, транспортеров, электролитные нарушения и др. [11, 40].

Развитию эпилептических приступов способствуют гипоксия, отек ГМ, оксидативный стресс, ацидоз, метаболические, иммунологические и воспалительные изменения [11, 15, 24, 41].

При этом гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) с нарушением окислительной функции митохондрий способствует активации эффекта Варбурга в клетках опухоли (преобладание гликолиза в процессах энергообеспечения даже в условиях нормоксии), что является неотъемлемой частью опухолевой прогрессии [11, 42].

Большая роль в развитии GRE принадлежит гиперэкспрессии и дисрегуляции ряда генов (*PTEN*, *TERT*, *VEGF*, *NF1* и *TP53*) [11, 22]. Это частично может объяснить ограниченную эффективность ряда противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также сохранение эпилептических приступов после удаления опухоли у больных GBM [11].

Так, установлена гиперэкспрессия гена рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), уровень которого коррелирует с риском развития судорог у больных GBM как до, так и после операции [33].

Неблагоприятным прогностическим признаком является мутация промотора обратной транскриптазы теломеразы (Telomerase reversetranscriptase, TERT), гиперэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF (VEGF-A) — медиатора ангиогенеза и прогрессии GBM [22].

При этом неоангиогенез у больных GBM является причиной дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует проникновению сывороточных белков в паренхиму ГМ, развитию вазогенного отека и повышению внутричерепного давления (ВЧД) [10, 22].

Это сопровождается потерей нейронов, глии, усилением воспалительной реакции в перитуморальной зоне с повышением концентрации цитокинов (интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли — TNF- α), хемокинов, металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9), ферментов ремоделирования внеклеточного матрикса, что способствует эпилептогенезу и опухолевой прогрессии [10, 22, 37, 43].

Важная роль в формировании гиперовозбудимой среды и дисфункции нейронных сетей с развитием судорог у больных GBM принадлежит дисфункции ионных каналов [11].

Так, в перитуморальной зоне выявлена экспрессия генов K⁺-каналов (KCNA1,2; KCNB2; KCNC1; KCNH1,5; KCNS1; KCNT1) с изменением их функции, накоплением внеклеточного K⁺, нарушением обратного захвата глутамата, что обуславливает снижение порога возбудимости нейронов, а также нарушение процессов деполяризации/реполяризации [22].

Гиперэкспрессия субъединиц K⁺-каналов, в том числе активируемого Ca²⁺, KCNN4, коррелирует с клеточной пролиферацией при GBM [11].

В перитуморальной зоне обнаружено скопление субпопуляций олигодендроцитов-предшественников (СОП), которые экспрессируют ген, кодирующий калиевый потенциалзависимый ионотропный канал, подсемейство D, тип 2 (potassiumvoltage-gatedchannelsubfamily D, KCND2), который кодирует потенциалзависимый калиевый канал K⁺ KV4.2, повышающий возбудимость нейронов в результате накопления внеклеточного K⁺ [40]. Выявлено, что KCND2 играет решающую роль во взаимосвязи электрической активности между нервными и опухолевыми клетками. Это открытие указывает на то, что СОП могут быть вовлечены в патогенез судорог у больных GBM [40].

В перитуморальной зоне выявлены генетически обусловленные изменения экспрессии и функции Na⁺-каналов: гиперэкспрессия SCN1A и SCN2A, участвующих в формировании эпилепсии, при снижении экспрессии SCN5A, 8A и SCN1B [11].

Также установлена гиперэкспрессия дисрегуляторных Ca²⁺-каналов, изменение активности которых связано с возникновением эпилептических приступов [11]. Более того, показано, что концентрация ионов Ca²⁺ коррелирует с пролиферацией опухолевых клеток, их миграцией и апоптозом [31].

В результате в перитуморальной зоне нарушается экспрессия ионных каналов, гомеостаз тормозных и воз-

буждающих нейротрансмиттеров, электрохимическое взаимодействие между нейронами и клетками опухоли, что вносит значимый вклад в эпилептогенез при GBM [37].

Большая роль в этиопатогенезе GRE принадлежит процессам нейровоспаления с дисфункцией иммунной системы [10, 28, 35].

В перитуморальной зоне формируется воспалительное микроокружение опухоли (tumormicroenvironment, TME), которое включает клетки GBM, иммунной, нервной системы, кровеносные сосуды ГМ, слои внеклеточного матрикса и др. [31]. В результате формируется сложная многоклеточная система, высоко адаптируемая и устойчивая к химиолучевой терапии, что в значительной мере определяет опухолевую прогрессию и прогноз заболевания [31, 44].

У больных GBM выявлена количественная и функциональная несостоятельность NK-клеток [31]. Этому способствует TME путем секреции TGF β , который подавляет экспрессию NKG2D-активирующего рецептора на NK-клетках, выделенных у пациентов с GBM [10, 31, 35].

В последние годы показано, что медиаторная система ГМ (глутамат, ГАМК, норадреналин, дофамин, серотонин, аденозин) и нейромодуляторы в микроокружении GBM играют значимую роль в процессах патологической возбудимости, а также пролиферации, дифференцировке нейронов, клеток глии [1, 45].

При GBM выявлено нарушение гомеостаза глутамата с повышением его внеклеточного уровня в 100 раз по сравнению с интактным ГМ [40, 46]. Основным механизмом повышения внеклеточного глутамата является его секреция через цистин/глутаматный антипортер (SLC7A11 или xCT), экспрессия которого связана с возникновением судорог, а при GBM выявлена гиперэкспрессия данного антипортера, которая рассматривается как независимый биомаркер GRE [10, 16, 33, 43]. Этому способствует формирующийся дефицит глутаматсинтетазы, участвующей в превращении глутамата в глутамин [10]. Опосредованная глутаматом передача сигналов может формировать «петли обратной связи», приводящие к повышенной возбудимости глиомнонейронной сети [31, 35].

В GBM выявлена гиперэкспрессия ионо- и метаболитических рецепторов глутамата, причем самая высокая экспрессия — mGluR3, которым принадлежит большое значение в процессах возбудимости нейронов и нейротрансмиссии [11].

Установлено, что взаимодействие глутамата с AMPA-рецепторами (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) обуславливает не только повышение судорожной активности, но и прогрессию опухолевого роста [14, 35, 46, 47]. Показано, что TME потенцирует активирующее действие глутамата на AMPA-рецепторы [31].

Также в развитии GRE большое значение имеет активация глутаматных NMDA-рецепторов [16]. Это сопровождается повышением выброса нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), увеличением синаптических связей меж-

ду перитуморальными нейронами и клетками глиомы, активацией нейроглии [31, 43]. Модуляция синаптической пластичности, осуществляемая BDNF, протекает с участием трансмембранного рецептора тирозинкиназы B (Tropomyosinreceptorkinase B, TrkB) [31]. Показано, что повышение экспрессии BDNF и TrkB, наблюдаемое при GBM, коррелирует с опухолевой прогрессией и подавлением апоптоза [31].

В развитии GRE значимая роль принадлежит нарушению ГАМК-ергической нейротрансмиссии, прежде всего в перитуморальной зоне: выявлена гиперэкспрессия ГАМК-рецепторов, подавление тормозных влияний, появление парадоксальных возбуждающих эффектов, опосредованных изменениями гомеостаза Cl^- в нейронах и опухолевых клетках [11, 33].

Этому способствует повышение концентрации K^+ во внеклеточной среде, нарушение сбалансированного функционирования котранспортеров K^+ , Cl^- (KCC2) (выводящего Cl^- из клетки), и Na^+ , K^+ , 2Cl^- (NKCC1) (транспортирующего Cl^- в клетку), результатом чего является появление парадоксальной деполяризации и функциональной активации нейронов, и не только подавление ГАМКергического торможения, но и возможное появление возбуждения, опосредованного ГАМК [11, 22, 33, 43]. Более того, повышение уровня NKCC1 при значительном снижении KCC2 в перитуморальных нейронах способствует повышению концентрации глутамата [43].

Лечение эпилепсии, ассоциированной с глиобластомой

Для лечения эпилепсии у больных ЗОГМ нередко используют LEV и вальпроовую кислоту (VPA) [9, 16, 17, 48]. Однако применение VPA ограничено тяжелой гепато-, гемато-, нейротоксичностью, риском кровотечений, эндокринными нарушениями, риском ЛВЗ (лекарственное взаимодействие) ввиду ингибирующего влияния VPA на активность монооксигеназной системы (МОС) печени [41, 42, 49]. При применении LEV, который обладает значительно меньшей токсичностью и низким риском ЛВЗ, возможны гематотоксичность, значимые нарушения со стороны ЦНС (агрессия, психоз, суицидальные намерения, галлюцинации, двигательные нарушения и др.), что может существенно ухудшить состояние больных GBM [49].

В последние годы появляются сведения о возможности применения перампанела (PER) для лечения эпилепсии у больных ЗОГМ [50]. Однако сведения о клинической эффективности PER у больных ЗОГМ крайне малочисленны и требуют дальнейших наблюдений [50].

В лечении GRE показана высокая эффективность ПЭП, блокирующих Na^+ -каналы — CBZ и ламотриджина (LTG) [51, 52]. При этом применение CBZ у больных эпилепсией (без GBM) обеспечивает более раннее достижение и длительность ремиссии по сравнению с LTG при равных по частоте и тяжести нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) [52]. Более частое назначение CBZ у больных GRE обусловлено высокой клинической эффективностью, хорошей переносимостью и многолетним опытом применения [36, 51–53].

Карбамазепин в лечении эпилепсии, ассоциированной с глиобластомой

CBZ был создан Вальтером Шиндлером в 1953 г. (лаборатория J. R. Geigy A. G., Швейцария). В качестве ПЭП CBZ стал применяться в Великобритании с 1965 г., а с 1970-х гг. — во всем мире [53].

При эпилепсии CBZ высокоэффективен в лечении фокальных и тонико-клонических припадков с/без вторичной генерализацией [36].

Эффективность CBZ в монотерапии эпилепсии составляет 75–85 %, при этом почти у половины пациентов при лечении криптогенных и симптоматических форм эпилепсии возможно полное прекращение припадков [53].



CBZ оказывает не только противосудорожное, но и антидепрессивное, седативное действие, эффективен в коррекции нарушений поведения, настроения, в лечении биполярного аффективного расстройства (БАР), нейропатической боли [36, 54]. Это очень важно для больных GBM, поскольку появление судорог часто сопровождается развитием тревоги и депрессивных нарушений, что снижает качество жизни и выживаемость [42]. CBZ обладает также миорелаксирующим действием [36, 53].

В механизме противосудорожного действия CBZ важную роль играет блокада потенциал-зависимых Na^+ -каналов (около 50 %) и пролонгирование их инактивированного состояния [53]. Влияя на $\alpha 1$ -, $\beta 2$ -, $\gamma 2$ -субъединицы ГАМК-рецепторов, CBZ увеличивает проводимость Cl^- -каналов, потенцируя тормозные эффекты ГАМК [53]. CBZ уменьшает высвобождение глутамата, подавляет активность Ca^{2+} -каналов, а также повышает проводимость тормозных потенциал-зависимых K^+ -каналов, нормализуя гомеостаз K^+ в ЦНС [53]. CBZ снижает метаболизм норадреналина и дофамина в ЦНС [53]. Большое значение имеет способность CBZ повышать уровень BDNF-фактора в ЦНС [53].

В фармакокинетике CBZ заслуживает внимания его метаболизм. CBZ метаболизируется в печени при участии микросомальных ферментов (CYP3 A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP3A5) с образованием токсичного метаболита 10,11-эпоксида [55].

В то же время в процессе метаболизма CBZ на разных этапах участвуют другие изоформы МОС печени: CBZ-10,11-Trans-diol (CYP2C8, CYP2C19, EPHX1), 3-hydroxyCBZ (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4), 2,3-hydroxyCBZ (CYP3A4, CYP3A5) [53].

Изменение активности указанных изоформ при применении других лекарственных препаратов (ЛП) может влиять на концентрацию CBZ в сыворотке крови и, следовательно, на его противосудорожную активность [49]. В свою очередь, GBZ, как и фенитоин, являясь индуктором МОС печени, способен изменять метаболизм/эффективность совместно применяемых ЛП [55, 56]. Период полувыведения CBZ составляет от 25 до 65 часов, что связано с генетическим полиморфизмом CYP3 A4, CYP3 A5, SCN1Ars3812718 и может уменьшаться более чем в 2 раза при длительном применении CBZ в связи с ускорением его метаболизма [55, 57]. Результатом этого является развитие фармакокинетической толерантности, что требует своевременного повышения дозы CBZ для сохранения его противосудорожной активности [39].

При применении CBZ возможно развитие ряда НЛР [9, 49].

CBZ, особенно в высоких дозах, может оказывать гепатотоксическое действие вплоть до развития гранулематозного гепатита, гепатита с гепатоцеллюлярным некрозом [39, 58]. У пациентов с избыточной массой тела возможно развитие неалкогольной жировой болезни печени [59]. Учитывая индукцию CBZ микросомальных ферментов печени, что сопровождается изменением образования веществ, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (витамин D и его метаболиты), возможно развитие остеопении, остеопороза, что влечет за собой риск возникновения переломов [39, 42, 49].

Особого внимания заслуживает влияние CBZ на мочевыводящие пути (МВП): возможно возникновение острого интерстициального нефрита, гранулематозного некротизирующего ангиита с развитием острой почечной недостаточности (ОПН), а также олиго- и анурии [9, 17, 49]. Особый риск представляет развитие гипонатриемии, которая наиболее часто наблюдается у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) или МВП и получающих такие ЛП, как диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и др. [36, 39].

Как и другие ПЭП, блокирующие Na^+ -, K^+ -, Ca^{2+} -каналы, CBZ может вызвать нарушения ритма и проводимости сердца, развитие фатальных аритмий, изменение интервала QT и др. [17, 60]. У больных с сопутствующей патологией CCC возможно прогрессирование сердечной недостаточности. Также CBZ повышает уровень липидов в сыворотке крови [60]. В связи с этим CBZ не применяется у пациентов с блокадными аритмиями, тяжелой почечной/печеночной недостаточностью [17]. Также возможно развитие гипогонадизма, особенно у мужчин, с нарушением сексуальной функции [36, 39]. Применение CBZ нередко сопровождается развитием гипотиреоза [49].

CBZ может вызвать нарушение нервно-мышечной проводимости, повреждение мышц иммунного генеза [36]. При применении CBZ возможно развитие ряда двигательных нарушений (тики, тремор, дистония, нарушения координации), невритов, редко — галлюцинаций, дезориентации [9, 49, 61]. После отмены CBZ указан-

ные двигательные нарушения устраняются в течение 8–9 дней [61].

Использование CBZ может вызвать нарушения зрения, слуха, гематологические изменения (снижение тромбоцитов, лейкоцитов, развитие анемии) [9, 49].

При лечении больных GRE особое значение имеет ЛВЗ совместно применяемых препаратов — ПЭП и противоопухолевых, поскольку возможно как изменение/снижение эффективности, так и повышение риска развития НЛР, обусловленных каждым из препаратов [30, 48].

CBZ индуцирует МОС печени (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP24), что обуславливает ускорение метаболизма других ЛП, в том числе противоопухолевых ЛП и высокий риск ЛВЗ [36, 41].

Однако TMZ, основной препарат для лечения GBM, не метаболизируется в печени, и CBZ не влияет на его метаболизм, а следовательно, и на его противоопухолевую активность [17].

Учитывая, что CBZ и TMZ могут вызвать лейкопению, агранулоцитоз, тромбоцитопению, при совместном их применении возможно усугубление гематотоксичности [9, 49]. Индуцируя МОС печени, CBZ может ускорять метаболизм преднизолона и дексаметазона, снижая их концентрацию в сыворотке крови, что требует коррекции дозы [62]. В то же время антидепрессанты (флуоксетин и флуоксамин), снижая активность ряда изоформ МОС (CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, CYP2D6), способны влиять на эффективность CBZ [42, 53]. Кроме того, флуоксетин, вызывая гипонатриемию, может усугубить НЛР CBZ [53].

Безусловно, особого внимания заслуживает влияние CBZ на опухолевую прогрессию у больных GBM [34, 61]. В исследовании B. Sacho-Diaz и соавторов (2018) при изучении влияния ряда ПЭП на выживаемость больных с ЗОГМ было показано, что OS была выше у пациентов, получавших CBZ ($p = 0,02$), LTG ($p = 0,015$), LEV ($p = 0,03$) и VPA ($p = 0,009$) [63]. Экспериментальное изучение противоопухолевой активности ряда ПЭП на шести клеточных линиях злокачественной глиомы (A 172, AM 38, T98G, U-138MG, U-251MG и YH 13) выявило, что CBZ подавлял клеточную пролиферацию в трех клеточных линиях [34]. Вероятно, в механизме противоопухолевого действия CBZ имеет значение блокада потенциал-зависимых Na^+ -каналов, гиперэкспрессия которых наблюдается во многих злокачественных клетках, а их блокада может способствовать подавлению опухолевой прогрессии [53]. Известно, что нейровоспалению принадлежит огромная роль как в опухолевой прогрессии, так и в эпилептогенезе [64, 65]. Показано, что CBZ способен уменьшать нейровоспаление, снижая уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α), образование NO, экспрессию iNOS и др. [66]. Большое значение имеет устранение гиперэкспрессии дисрегулярных Ca^{2+} -каналов, восстановление гомеостаза K^+ , тормозных (ГАМК-ергических) и возбуждающих (глутаматергических) нейромедиаторных систем ЦНС и др.

Имеющиеся данные не могут в полной мере объяснить высокую эффективность CBZ в лечении GRE, что требует дальнейших углубленных исследований механизмов его противоэпилептической и, вероятно, противоопухолевой активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

GBM — это высокоагрессивная, быстро прогрессирующая, плохо поддающаяся терапии первичная ЗОГМ. Течение GBM часто осложняется развитием GBM-ассоциированной эпилепсии, которая может быть как первым проявлением заболевания, так и появляться в процессе лечения. GRE существенно утяжеляет состояние пациентов, ухудшает прогноз заболевания и требует применения ПЭП.

Несмотря на огромный арсенал ПЭП, в том числе препаратов 3-го поколения, важное место в лечении GRE по-прежнему занимает CBZ. Это обусловлено его высокой клинической эффективностью, хорошей переносимостью и значительным опытом применения.

Отличительной особенностью CBZ является отсутствие его влияния на фармакокинетику и противоопухолевую эффективность TMZ. Более того, CBZ обладает определенным собственным противоопухолевым эффектом, в механизме которого имеет значение снижение пролиферации клеток GBM, уменьшение нейровоспаления, устранение дисфункции Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- -каналов, восстановление гомеостаза глутамата со снижением его внеклеточного уровня, уменьшение/устранение дисфункции нейромедиаторных систем ЦНС.

Учитывая вышесказанное, а также сведения о положительном влиянии CBZ на продолжительность жизни у больных GBM, незначительные НЛР, отсутствие ЛВЗ между CBZ и TMZ, накопленный значительный опыт применения, CBZ остается одним из основных ПЭП для лечения эпилепсии у больных GBM.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hu S., Kao H.Y., Yang T., Wang Y. Early and Bi-hemispheric seizure onset in a rat glioblastoma Multiforme model. *Neurosci Lett.* 2022;766:136351. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136351
- Wang G.M., Cioffi G., Patil N., Waite K.A., Lanese R., Ostrom Q.T., et al. Importance of the intersection of age and sex to understand variation in incidence and survival for primary malignant gliomas. *Neuro Oncol.* 2022;24(2):302–10. DOI: 10.1093/neuonc/noab199
- Chehade G., Lawson T.M., Letotte J., Daoud L., Di Perri D., Whenham N., et al. Long-term survival in patients with IDH-wildtype glioblastoma: clinical and molecular characteristics. *Acta Neurochir (Wien).* 2023;165(4):1075–85. DOI: 10.1007/s00701-023-05544-3
- Salvalaggio A., Pini L., Bertoldo A., Corbetta M. Glioblastoma and brain connectivity: the need for a paradigm shift. *Lancet Neurol.* 2024;23(7):740–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00160-1
- Yanovich-Arad G., Ofek P., Yeini E., Mardamshina M., Danilevsky A., Shomron N., et al. Proteogenomics of glioblastoma associates molecular patterns with survival. *Cell Rep.* 2021;34(9):108787. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108787
- Hamad A., Yusubalieva G.M., Baklaushev V.P., Chumakov P.M., Lipatova A.V. Recent developments in glioblastoma therapy: oncolytic viruses and emerging future strategies. *Viruses.* 2023;15(2):547. DOI: 10.3390/v15020547
- Roda D., Veiga P., Melo J.B., Carreira I.M., Ribeiro I.P. Principles in the management of glioblastoma. *Genes.* 2024;15(4):501. DOI: 10.3390/genes15040501
- Coppola A., Hernandez-Hernandez L., Balestrini S., Krithika S., Moran N., Hale B., et al. Cortical myoclonus and epilepsy in a family with a new SLC20A2 mutation. *J Neurol.* 2020;267(8):2221–7. DOI: 10.1007/s00415-020-09821-4
- de Bruin M.E., van der Meer P.B., Dirven L., Taphoorn M.J.B., Koekkoek J.A.F. Efficacy of antiepileptic drugs in glioma patients with epilepsy: a systematic review. *Neurooncol Pract.* 2021;8(5):501–17. DOI: 10.1093/nop/npab030
- Rossi J., Cavallieri F., Bassi M.C., Biagini G., Rizzi R., Russo M., et al. Efficacy and tolerability of perampanel in brain tumor-related epilepsy: a systematic review. *Biomedicines.* 2023;11(3):651. DOI: 10.3390/biomedicines11030651
- Soeung V., Puchalski R.B., Noebels J.L. The complex molecular epileptogenesis landscape of glioblastoma. *Cell Rep Med.* 2024;5(8):101691. DOI: 10.1016/j.crm.2024.101691
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:e123–30. DOI: 10.1136/bmj.b2535
- Xu K., Zhang C., WeiGao, Shi Y., Pu S., Huang N., et al. The involvement of circRNAs in molecular processes and their potential use in therapy and diagnostics for glioblastoma. *Gene.* 2025;940:149214. DOI: 10.1016/j.gene.2025.149214
- Cruz N., Herculano-Carvalho M., Roque D., Faria C.C., Cascao R., Ferreira H.A., et al. Highlighted advances in therapies for difficult-to-treat brain tumours such as glioblastoma. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):928. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030928
- An J., Freeman E., Stewart I.J., Dore M. Association of traumatic brain injury and glioblastoma multiforme: a case series. *Mil Med.* 2024;189(1–2):e391–5. DOI: 10.1093/milmed/usad162
- Lange F., Hornschemeyer J., Kirschstein T. Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy. *Cells.* 2021;10(5):1226. DOI: 10.3390/cells10051226
- Stella M., Baiardi G., Pasquariello S., Sacco F., Dellacasagrande I., Corsaro A., et al. Antitumor potential of antiepileptic drugs in human glioblastoma: pharmacological targets and clinical benefits. *Biomedicines.* 2023;11(2):582. DOI: 10.3390/biomedicines11020582
- Molinaro A.M., Hervey-Jumper S., Morshed R.A., Young J., Han S.J., Chunduru P., et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol.* 2020;6(4):495–503. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6143
- Shaff L.R., Mellinghoff I.K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review. *JAMA.* 2023;329(7):574–87. DOI: 10.1001/jama.2023.0023
- Рахматуллина И.Р., Золотухин К.Н., Самородов А.В. Реализация технологий «Point-of-care testing» в условиях интенсивной терапии. *Наука и инновации в медицине.* 2017;4(8):23–7.
- Золотухин К.Н., Поляков И.В., Самородов А.В. Сравнительный анализ мониторинга центральной гемодинамики монитором МПР 6-03 «Тритон» и «Pico plus». *Тольяттинский медицинский консилиум.* 2012;3–4:19–23.
- Hills K.E., Kostarelos K., Wykes R.C. Converging mechanisms of epileptogenesis and their insight in glioblastoma. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:903115. DOI: 10.3389/fnmol.2022.903115
- Verma S., Malviya R., Uniyal P. Survival of patients with primary brain tumor: a data analysis of 10 years. *Curr Pharm Des.* 2024;30(15):1129–32. DOI: 10.2174/0113816128306113240328050608
- Grabowski M.M., Sankey E.W., Ryan K.J., Chongsathidkiet P., Lorey S.J., Wilkinson D.S., et al. Immune suppression in gliomas. *J Neurooncol.* 2021;151(1):3–12. DOI: 10.1007/s11060-020-03483-y
- Duan X., Yang B., Zhao C., Tie B., Cao L., Gao Y. Prognostic value of preoperative hematological markers in patients with glioblastoma multiforme and construction of random survival forest model. *BMC Cancer.* 2023;23(1):432. DOI: 10.1186/s12885-023-10889-0
- Tong E., Horsley P., Wheeler H., Wong M., Venkatesha V., Chan J., et al. Hypofractionated re-irradiation with bevacizumab for relapsed chemorefractory glioblastoma after prior high dose radiotherapy: a feasible option for patients with large-volume relapse. *J Neurooncol.* 2024;168(1):69–76. DOI: 10.1007/s11060-024-04643-0
- Ванг Юи, Муфазалова Н.А., Муфазалова Л.Ф., Ильясова Н.В., Мурадова Р.Р., Киёмов И.Э. и др. Перспективы применения перампанела в лечении эпилепсии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2024;22(3):223–36. DOI: 10.17816/RCF629243
- Ураков А.Л., Никитина И.Л., Клен Е.Э., Ванг Ю., Самородов А.В. Перспективы фармакологической валидации использования тромбоцитов в качестве «периферической модели» нейронов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023;21(4):307–17. DOI: 10.17816/RCF568907

- 29 Hertler C., Felsberg J., Gramatzki D., Le Rhun E., Clarke J., Soffietti R., et al. Long-term survival with IDH wildtype glioblastoma: first results from the ETERNITY Brain Tumor Funders' Collaborative Consortium (EORTC 1419). *Eur J Cancer*. 2023;189:112913. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.05.002
- 30 Climans S.A., Brandes A.A., Cairncross J.G., Ding K., Fay M., Laperriere N., et al. Temozolomide and seizure outcomes in a randomized clinical trial of elderly glioblastoma patients. *J. Neurooncol*. 2020;149(1):65–71. DOI: 10.1007/s11060-020-03573-x
- 31 Sharma P., Aaroe A., Liang J., Puduvalli V.K. Tumor microenvironment in glioblastoma: Current and emerging concepts. *Neurooncol Adv*. 2023;5(1):vdad009. DOI: 10.1093/oaajnl/vdad009
- 32 Senhaji N., SqualliHoussaini A., Lamrabet S., Louati S., Bennis S. Molecular and circulating biomarkers in patients with glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7474. DOI: 10.3390/ijms23137474
- 33 Du Y., Li R., Fu D., Zhang B., Cui A., Shao Y., et al. Multi-omics technologies and molecular biomarkers in brain tumor-related epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(4):e14717. DOI: 10.1111/cns.14717
- 34 Yagi C., Tatsuoaka J., Sano E., Hanashima Y., Ozawa Y., Yoshimura S., et al. Anti-tumor effects of anti-epileptic drugs in malignant glioma cells. *Oncol Rep*. 2022;48(6):216. DOI: 10.3892/or.2022.8431
- 35 Lopez-Anguita S., Gutierrez-Ruano B., Munoz-Gonzalez A., Valenzuela-Rojas F.J., Olmedilla-Gonzalez M.N. Epilepsy in cancer patients: primary prevention and the importance of high-risk patient screening. *Rev Neurol*. 2022;75(11):349–56. DOI: 10.33588/rn.7511.2022200
- 36 Sanchez-Villalobos J.M., Aledo-Serrano A., Villegas-Martinez I., Shaikh M.F., Alcaraz M. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Front Pharmacol*. 2022;13:991244. DOI: 10.3389/fphar.2022.991244
- 37 Tabae Damavandi P., Pasini F., Fanella G., Cereda G.S., Mainini G., DiFrancesco J.C., et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: a systematic review. *Brain Sci*. 2023;13(2):326. DOI: 10.3390/brainsci13020326
- 38 Demetz M., Hecker C., Salim H.A., Kriger A., Steinbacher J., Machegger L., et al. Epilepsy as primary tumor manifestation correlates with patient status, age, and tumor volume but not with survival in elderly glioblastoma patients: a retrospective bicentric analysis. *Neurosurg Rev*. 2025;48(1):264. DOI: 10.1007/s10143-025-03397-1
- 39 Loscher W., Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: from bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs*. 2021;35(9):1033–4. DOI: 10.1007/s40263-021-00827-8
- 40 Zhang Y., Duan W., Chen L., Chen J., Xu W., Fan Q., et al. Potassium ion channel modulation at cancer-neural interface enhances neuronal excitability in epileptogenic glioblastoma multiforme. *Neuron*. 2025;113(2):225–43. DOI: 10.1016/j.neuron. 2024.10.016
- 41 Ruda R., Mo F., Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(2):6. DOI: 10.1007/s11940-020-0613-y
- 42 Armstrong T.S., Grant R., Gilbert M.R., Lee J.W., Norden A.D. Epilepsy in glioma patients: Mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro-Oncology*. 2016;18(6):779–89. DOI: 10.1093/neuonc/nov269
- 43 Radin D.P., Tsirka S.E. Interactions between tumor cells, neurons, and microglia in the glioma microenvironment. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(22):8476. DOI: 10.3390/ijms21228476
- 44 Prager B.C., Bhargava S., Mahadev V., Hubert C.G., Rich J.N. Glioblastoma stem cells: driving resilience through chaos. *Trends Cancer*. 2020;6(3):223–35. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.009
- 45 Joghataei M.T., Bakhtiarzadeh F., Dehghan S., Ketabforoush A.H.M.E., Golab F., Zarbakhsh S., et al. The role of neurotransmitters in glioblastoma multiforme-associated seizures. *Int J Dev Neurosci*. 2023;83(8):677–90. DOI: 10.1002/jdn.10294
- 46 Wang Yu., Bulatova N.R., Klen E.E., Rozit G.A., Nikitina I.L., Startseva L.V., et al. Efficacy of 4-(2-(4-nttropheryl)-2-oxoethyl)-1-(thietane-3-yl)-1h-1,2,4-triazol-4 bromide in the rat model of inferior vena cava thrombosis. *Translational medicine*. 2024;11(1):19–27. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-19-27
- 47 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.
- 48 Maschio M., Aguglia U., Avanzini G., Banfi P., Buttinelli C., Capovilla G., et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci*. 2019;40(10):2217–34. DOI: 10.1007/s10072-019-04025-9
- 49 Муфазалова Н.А., Валеева Л.А., Муфазалова Л.Ф., Батракова К.В. Нежелательные лекарственные реакции. Взаимодействие лекарственных средств. Противосудорожные препараты. Уфа; 2021.
- 50 Wang Y., Yang H., Li N., Wang L., Guo C., Ma W., et al. A novel ubiquitin ligase adaptor PTPRN suppresses seizure susceptibility through endocytosis of Na_v1.2 sodium channels. *Adv Sci*. 2024;11(29):e2400560. DOI: 10.1002/advs.202400560
- 51 Василенко А.В., Улитин А.Ю., Лебедев И.А., Аблаев Н.Р., Диконенко М.В., Мансуров А.С. и др. Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 2). *Медицинский алфавит*. 2023;(33):13–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-33-13-19
- 52 Beydoun A., DuPont S., Zhou D., Matta M., Nagire V., Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*. 2020;83:251–63. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.10.018
- 53 Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Дмитренко Д.В. и др. Фармакогенетика карбамазепина. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(4):364–78. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.364-378
- 54 Vaiman E., Gayduk A., Strel'nik A., Smirnova D., Davydkin I., Fed'yashov I., et al. Possible clinical and pharmacogenetic predictors of the efficacy and safety of carbamazepine in post-COVID-19 depression. *Psychiatr Danub*. 2022;34(8):31–7. PMID: 36170698
- 55 Zhao G.X., Zhang Z., Cai W.K., Shen M.L., Wang P., He G.H. Associations between CYP3A4, CYP3A5 and SCN1A polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2021;173:106615. DOI: 10.1016/j.epilepsyres. 2021.106615
- 56 Ortega-Vazquez A., Dorado P., Fricke-Galindo I., Jung-Cook H., Monroy-Jaramillo N., Martinez-Juarez I.E., et al. CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(3):286–92. DOI: 10.1038/tpj.2015.45
- 57 Riffi R., Boughrara W., Chentouf A., Ilias W., Brahim N.M.T., Berrebah A.A., et al. Pharmacogenetics of carbamazepine: a systematic review on CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024;23(12):1463–73. DOI: 10.2174/0118715273298953240529100325
- 58 Amos K., Garcia-Bournissen F., Zhao L., Taheri S. Carbamazepine-induced liver injury in an 11-year-old female: Case report and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(1):165–8. DOI: 10.1111/jpc.16200
- 59 Drovok A.P., Lipatova L.V., Shnayder N.A. Pharmacogenetic markers for metabolic impairments in treatment with valproic acid. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2020;50(1):13–9. DOI: 10.1007/s11055-019-00861-6
- 60 Manni R., Toscano G., Terzaghi M. Epilepsy and cardiovascular function: seizures and antiepileptic drugs effects. In: Govoni S., Politi P., Vanoli (eds) *Brain and Heart Dynamics*. Springer; 2020. P. 507–15. DOI: 10.1007/978-3-030-28008-6_30
- 61 Rissardo J.P., Caprara A.L.F. Carbamazepine-, Oxcarbazepine-, Eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol*. 2020;43(3):66–80. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000387
- 62 Benit C.P., Vecht C.J. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neurooncol. Pract*. 2016;3(4):245–60. DOI: 10.1093/nop/npv038
- 63 Cacho-Diaz B., San-Juan D., Salmeron K., Boyzo C., Lorenzana-Mendoza N. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(12):1571–6. DOI: 10.1007/s12094-018-1892-6
- 64 Kobylarek D., Iwanowski P., Lewandowska Z., Limphaibool N., Szafarek S., Labrzycka A., et al. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. *Front Neurol*. 2019;10:685. DOI: 10.3389/fneur.2019.00685
- 65 Cai M., Tang X. Human archaea and associated metabolites in health and disease. *Biochemistry*. 2022;61(24):2835–40. DOI: 10.1021/acs.biochem.2c00232
- 66 Zhou T., Wang N., Xu L., Huang H., Yu C., Zhou H. Effects of carbamazepine combined with vitamin B12 on levels of plasma homocysteine, hs-CRP and TNF-α in patients with epilepsy. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2327–32. DOI: 10.3892/etm.2018.5698

REFERENCES

- 1 Hu S., Kao H.Y., Yang T., Wang Y. Early and Bi-hemispheric seizure onset in a rat glioblastoma Multiforme model. *Neurosci Lett*. 2022;766:136351. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136351
- 2 Wang G.M., Cioffi G., Patil N., Waite K.A., Lanese R., Ostrom Q.T., et al. Importance of the intersection of age and sex to understand variation in incidence and survival for primary malignant gliomas. *Neuro Oncol*. 2022;24(2):302–10. DOI: 10.1093/neuonc/noab199

- 3 Chehade G., Lawson T.M., Lelotte J., Daoud L., Di Perri D., Whenham N., et al. Long-term survival in patients with IDH-wildtype glioblastoma: clinical and molecular characteristics. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(4):1075–85. DOI: 10.1007/s00701-023-05544-3
- 4 Salvalaggio A., Pini L., Bertoldo A., Corbetta M. Glioblastoma and brain connectivity: the need for a paradigm shift. *Lancet Neurol*. 2024;23(7):740–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00160-1
- 5 Yanovich-Arad G., Ofek P., Yeini E., Mardamshina M., Danilevsky A., Shomron N., et al. Proteogenomics of glioblastoma associates molecular patterns with survival. *Cell Rep*. 2021;34(9):108787. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108787
- 6 Hamad A., Yusubalieva G.M., Baklaushev V.P., Chumakov P.M., Lipatova A.V. Recent developments in glioblastoma therapy: oncolytic viruses and emerging future strategies. *Viruses*. 2023;15(2):547. DOI: 10.3390/v15020547
- 7 Roda D., Veiga P., Melo J.B., Carreira I.M., Ribeiro I.P. Principles in the management of glioblastoma. *Genes*. 2024;15(4):501. DOI: 10.3390/genes15040501
- 8 Coppola A., Hernandez-Hernandez L., Balestrini S., Krithika S., Moran N., Hale B., et al. Cortical myoclonus and epilepsy in a family with a new SLC20A2 mutation. *J Neurol*. 2020;267(8):2221–7. DOI: 10.1007/s00415-020-09821-4
- 9 de Bruin M.E., van der Meer P.B., Dirven L., Taphoorn M.J.B., Koekkoek J.A.F. Efficacy of antiepileptic drugs in glioma patients with epilepsy: a systematic review. *Neurooncol Pract*. 2021;8(5):501–17. DOI: 10.1093/nop/npab030
- 10 Rossi J., Cavallieri F., Bassi M.C., Biagini G., Rizzi R., Russo M., et al. Efficacy and tolerability of perampanel in brain tumor-related epilepsy: a systematic review. *Biomedicine*. 2023;11(3):651. DOI: 10.3390/biomedicine11030651
- 11 Soeung V., Puchalski R.B., Noebels J.L. The complex molecular epileptogenesis landscape of glioblastoma. *Cell Rep Med*. 2024;5(8):101691. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101691
- 12 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:e123–30. DOI: 10.1136/bmj.b2535
- 13 Xu K., Zhang C., Wei Gao, Shi Y., Pu S., Huang N., et al. The involvement of circRNAs in molecular processes and their potential use in therapy and diagnostics for glioblastoma. *Gene*. 2025;940:149214. DOI: 10.1016/j.gene.2025.149214
- 14 Cruz N., Herculano-Carvalho M., Roque D., Faria C.C., Cascao R., Ferreira H.A., et al. Highlighted advances in therapies for difficult-to-treat brain tumours such as glioblastoma. *Pharmaceutics*. 2023 15(3):928. DOI: 10.3390/pharmaceutics 15030928
- 15 An J., Freeman E., Stewart I.J., Dore M. Association of traumatic brain injury and glioblastoma multiforme: a case series. *Mil Med*. 2024;189(1–2):e391–5. DOI: 10.1093/milmed/usad162
- 16 Lange F., Hornschemeyer J., Kirschstein T. Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy. *Cells*. 2021;10(5):1226. DOI: 10.3390/cells10051226
- 17 Stella M., Baiardi G., Pasquariello S., Sacco F., Dellacasagrande I., Corsaro A., et al. Antitumor potential of antiepileptic drugs in human glioblastoma: pharmacological targets and clinical benefits. *Biomedicine*. 2023;11(2):582. DOI: 10.3390/biomedicine11020582
- 18 Molinaro A.M., Hervey-Jumper S., Morshed R.A., Young J., Han S.J., Chunduru P., et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol*. 2020;6(4):495–503. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6143
- 19 Schaff L.R., Mellinghoff I.K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review. *JAMA*. 2023;329(7):574–87. DOI: 10.1001/jama.2023.0023
- 20 Rakhmatullina I.R., Zolotukhin K.N., Samorodov A.V. Implementation of “Point-of-care testing” technologies in intensive care. *Science and innovation in medicine*. 2017;4(8):23–27 (In Russ.).
- 21 Zolotukhin K.N., Polyakov I.V., Samorodov A.V. Comparative analysis of central hemodynamic monitoring by the MPR 6-03 “Triton” and “Picco plus” monitors. *Togliatti Medical Council*. 2012;3–4:19–23 (In Russ.).
- 22 Hills K.E., Kostarelos K., Wykes R.C. Converging mechanisms of epileptogenesis and their insight in glioblastoma. *Front. Mol. Neurosci*. 2022;15:903115. DOI: 10.3389/fnmol.2022.903115
- 23 Verma S., Malviya R., Uniyal P. Survival of patients with primary brain tumor: a data analysis of 10 years. *Curr Pharm Des*. 2024;30(15):1129–32. DOI: 10.2174/0113816128306113240328050608
- 24 Grabowski M.M., Sankey E.W., Ryan K.J., Chongsathidkiet P., Lorey S.J., Wilkinson D.S., et al. Immune suppression in gliomas. *J Neurooncol*. 2021;151(1):3–12. DOI: 10.1007/s11060-020-03483-y
- 25 Duan X., Yang B., Zhao C., Tie B., Cao L., Gao Y. Prognostic value of preoperative hematological markers in patients with glioblastoma multiforme and construction of random survival forest model. *BMC Cancer*. 2023;23(1):432. DOI: 10.1186/s12885-023-10889-0
- 26 Tong E., Horsley P., Wheeler H., Wong M., Venkatesha V., Chan J., et al. Hypofractionated re-irradiation with bevacizumab for relapsed chemorefractory glioblastoma after prior high dose radiotherapy: a feasible option for patients with large-volume relapse. *J Neurooncol*. 2024;168(1):69–76. DOI: 10.1007/s11060-024-04643-0
- 27 Wang Yi, Mufazalova N.A., Mufazalova L.F., Ilyasova N.V., Muradova R.R., Kiyomov I.E., et al. Potential use of perampanel in the treatment of epilepsy in patients with malignant brain gliomas. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(3):223–36 (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF629243
- 28 Urakov A.L., Nikitina I.L., Klen E.E., Wang Y., Samorodov A.V. Prospects for the pharmacological validation of the use of platelets as a “peripheral model” of neurons. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):307–17 (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF568907
- 29 Hertler C., Felsberg J., Gramatzki D., Le Rhun E., Clarke J., Soffietti R., et al. Long-term survival with IDH wildtype glioblastoma: first results from the ETERNITY Brain Tumor Funders’ Collaborative Consortium (EORTC 1419). *Eur J Cancer*. 2023;189:112913. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.05.002
- 30 Climans S.A., Brandes A.A., Cairncross J.G., Ding K., Fay M., Laperriere N., et al. Temozolomide and seizure outcomes in a randomized clinical trial of elderly glioblastoma patients. *J. Neurooncol*. 2020;149(1):65–71. DOI: 10.1007/s11060-020-03573-x
- 31 Sharma P., Aaroe A., Liang J., Puduvalli V.K. Tumor microenvironment in glioblastoma: Current and emerging concepts. *Neurooncol Adv*. 2023;5(1):vda009. DOI: 10.1093/oaajnl/vda009
- 32 Senhaji N., Squalli-Houssaini A., Lamrabet S., Louati S., Bennis S. Molecular and circulating biomarkers in patients with glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7474. DOI: 10.3390/ijms23137474
- 33 Du Y., Li R., Fu D., Zhang B., Cui A., Shao Y., et al. Multi-omics technologies and molecular biomarkers in brain tumor-related epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(4):e14717. DOI: 10.1111/cns.14717
- 34 Yagi C., Tatsuka J., Sano E., Hanashima Y., Ozawa Y., Yoshimura S., et al. Anti-tumor effects of anti-epileptic drugs in malignant glioma cells. *Oncol Rep*. 2022;48(6):216. DOI: 10.3892/or.2022.8431
- 35 Lopez-Anguita S., Gutierrez-Ruano B., Munoz-Gonzalez A., Valenzuela-Rojas F.J., Olmedilla-Gonzalez M.N. Epilepsy in cancer patients: primary prevention and the importance of high-risk patient screening. *Rev Neurol*. 2022;75(11):349–56. DOI: 10.33588/rn.7511.2022200
- 36 Sanchez-Villalobos J.M., Aledo-Serrano A., Villegas-Martinez I., Shaikh M.F., Alcaraz M. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Front Pharmacol*. 2022;13:991244. DOI: 10.3389/fphar.2022.991244
- 37 Tabaei Damavandi P., Pasini F., Fanella G., Cereda G.S., Mainini G., DiFrancesco J.C., et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: a systematic review. *Brain Sci*. 2023;13(2):326. DOI: 10.3390/brainsci13020326
- 38 Demetz M., Hecker C., Salim H.A., Kriger A., Steinbacher J., Machegger L., et al. Epilepsy as primary tumor manifestation correlates with patient status, age, and tumor volume but not with survival in elderly glioblastoma patients: a retrospective bicentric analysis. *Neurosurg Rev*. 2025;48(1):264. DOI: 10.1007/s10143-025-03397-1
- 39 Loscher W., Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: from bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs*. 2021;35(9):1033–4. DOI: 10.1007/s40263-021-00827-8
- 40 Zhang Y., Duan W., Chen L., Chen J., Xu W., Fan Q., et al. Potassium ion channel modulation at cancer-neural interface enhances neuronal excitability in epileptogenic glioblastoma multiforme. *Neuron*. 2025;113(2):225–43. DOI: 10.1016/j.neuron. 2024.10.016
- 41 Ruda R., Mo F., Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(2):6. DOI: 10.1007/s11940-020-0613-y
- 42 Armstrong T.S., Grant R., Gilbert M.R., Lee J.W., Norden A.D. Epilepsy in glioma patients: Mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro-Oncology*. 2016;18(6):779–89. DOI: 10.1093/neuonc/nov269
- 43 Radin D.P., Tsirka S.E. Interactions between tumor cells, neurons, and microglia in the glioma microenvironment. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(22):8476. DOI: 10.3390/ijms21228476
- 44 Prager B.C., Bhargava S., Mahadev V., Hubert C.G., Rich J.N. Glioblastoma stem cells: driving resilience through chaos. *Trends Cancer*. 2020;6(3):223–35. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.009

- 45 Joghataei M.T., Bakhtiarzadeh F., Dehghan S., Ketabforoush A.H.M.E., Golab F., Zarbakhsh S., et al. The role of neurotransmitters in glioblastoma multiforme-associated seizures. *Int J Dev Neurosci.* 2023;83(8):677–90. DOI: 10.1002/jdn.10294
- 46 Wang Yu., Bulatova N.R., Klen E.E., Rozit G.A., Nikitina I.L., Startseva L.V., et al. Efficacy of 4-(2-(4-nttropheryl)-2-oxoethyl)-1-(thietane-3-yl)-1h-1,2,4-triazol-4 bromide in the rat model of inferior vena cava thrombosis. *Translational medicine.* 2024;11(1):19–27. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-19-27
- 47 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.
- 48 Maschio M., Aguglia U., Avanzini G., Banfi P., Buttinelli C., Capovilla G., et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci.* 2019;40(10):2217–34. DOI: 10.1007/s10072-019-04025-9
- 49 Mufazalova N.A., Valeeva L.A., Mufazalova L.F., Batrakova K.V. Adverse drug reactions. *Drug Interactions. Anticonvulsants.* Ufa; 2021 (In Russ.).
- 50 Wang Y., Yang H., Li N., Wang L., Guo C., Ma W., et al. A novel ubiquitin ligase adaptor PTPRN suppresses seizure susceptibility through endocytosis of Na_v1.2 sodium channels. *Adv Sci.* 2024;11(29):e2400560. DOI: 10.1002/adv.202400560
- 51 Vasilenko A.V., Ulitin A.Yu., Lebedev I.A., Ablaev N.R., Dikonenko M.V., Mansurov A.S., et al. Epilepsy in patients with glioblastoma: mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 2). *Medical alphabet.* 2023;(33):13–9 (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-33-13-19
- 52 Beydoun A., DuPont S., Zhou D., Matta M., Nagire V., Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure.* 2020;83:251–63. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.10.018
- 53 Shnayder N.A., Bochanova E.N., Dmitrenko D.V., Nasyrova R.F. Pharmacogenetics of carbamazepine. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019;11(4):364–78 (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.364-378
- 54 Vaiman E., Gayduk A., Strelnik A., Smirnova D., Davydkin I., Fed-yashov I., et al. Possible clinical and pharmacogenetic predictors of the efficacy and safety of carbamazepine in post-COVID-19 depression. *Psychiatr Danub.* 2022;34(8):31–7. PMID: 36170698
- 55 Zhao G.X., Zhang Z., Cai W.K., Shen M.L., Wang P., He G.H. Associations between CYP3A4, CYP3A5 and SCN1A polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2021;173:106615. DOI: 10.1016/j.epilepsyres. 2021.106615
- 56 Ortega-Vazquez A., Dorado P., Fricke-Galindo I., Jung-Cook H., Monroy-Jaramillo N., Martinez-Juarez I.E., et al. CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(3):286–92. DOI: 10.1038/tpj.2015.45
- 57 Riffi R., Boughrara W., Chentouf A., Ilias W., Brahimi N.M.T., Berrebbah A.A., et al. Pharmacogenetics of carbamazepine: a systematic review on CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024;23(12):1463–73. DOI: 10.2174/0118715273298953240529100325
- 58 Amos K., Garcia-Bournissen F., Zhao L., Taheri S. Carbamazepine-induced liver injury in an 11-year-old female: Case report and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2023;59(1):165–8. DOI: 10.1111/jpc.16200
- 59 Drovkov A.P., Lipatova L.V., Shnayder N.A. Pharmacogenetic markers for metabolic impairments in treatment with valproic acid. *Neuroscience and behavioral physiology.* 2020;50(1):13–9. DOI: 10.1007/s11055-019-00861-6
- 60 Manni R., Toscano G., Terzaghi M. Epilepsy and cardiovascular function: seizures and antiepileptic drugs effects. In: Govoni S., Politi P., Vanoli (eds) *Brain and Heart Dynamics.* Springer; 2020. P. 507–15. DOI: 10.1007/978-3-030-28008-6_30
- 61 Rissardo J.P., Caprara A.L.F. Carbamazepine-, Oxcarbazepine-, Eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(3):66–80. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000387
- 62 Benit C.P., Vecht C.J. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neurooncol. Pract.* 2016;3(4):245–60. DOI: 10.1093/nop/npv038
- 63 Cacho-Diaz B., San-Juan D., Salmeron K., Boyzo C., Lorenzana-Mendoza N. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(12):1571–6. DOI: 10.1007/s12094-018-1892-6
- 64 Kobylarek D., Iwanowski P., Lewandowska Z., Limphaibool N., Szafarek S., Labrzycka A., et al. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:685. DOI: 10.3389/fneur.2019.00685
- 65 Cai M., Tang X. Human archaea and associated metabolites in health and disease. *Biochemistry.* 2022;61(24):2835–40. DOI: 10.1021/acs.biochem.2c00232
- 66 Zhou T., Wang N., Xu L., Huang H., Yu C., Zhou H. Effects of carbamazepine combined with vitamin B12 on levels of plasma homocysteine, hs-CRP and TNF- α in patients with epilepsy. *Exp Ther Med.* 2018;15(3):2327–32. DOI: 10.3892/etm.2018.5698

© Муфазалова Л.Ф., Муфазалова Н.А., Имаев А.Б., Фархутдинова Е.Ф., Безрукова С.С., Душанбаев Б.Ю., 2025

© Муфазалова Л.Ф., Муфазалова Н.А., Имаев А.Б., Фархутдинова Е.Ф., Безрукова С.С., Душанбаев Б.Ю., 2025

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-299-307>

Химиолучевое лечение глиомы ствола мозга. Особенности физико-дозиметрического планирования (клинический случай)

Я.О. Никульшина*, М.И. Клиновицкая, Л.С. Бакутина

Воронежский областной научно-клинический онкологический центр, Россия, Воронеж

* **Контакты:** Никульшина Яна Олеговна, mail@vokod.zdrav36.ru

Никульшина Яна Олеговна — радиотерапевтическое отделение № 1 / дневной стационар, orcid.org/0000-0003-1853-0643

Клиновицкая Марина Игоревна — физико-радиологическое отделение, orcid.org/0009-0003-1140-5943

Бакутина Лилия Сергеевна — радиотерапевтическое отделение № 1 / дневной стационар, orcid.org/0009-0005-1180-4770

Аннотация

Введение. При глиомах ствола мозга медиана общей выживаемости составляет от 6 до 16 месяцев. Существующие подходы к лечению глиом стволовой локализации не показали значимого улучшения выживаемости, поэтому особенно актуален вопрос поиска новых лечебных стратегий. **Материалы и методы.** В радиотерапевтическом отделении № 1 БУЗ ВО «ВОНКОЦ» проходила лечение пациентка с диагнозом: глиома grade 4 правого таламуса, заднего бедра внутренней капсулы, правой ножки мозга. Диагноз выставлен клинко-рентгенологически. Тактика лечения: лучевая терапия до СОД 60 Гр: РОД 2 Гр с темозоломидом. **Результаты.** Проведен курс химиолучевого лечения: дистанционная лучевая терапия по методике IMRT совместно с приемом темозоломида 75 мг/м²/сут. Предписанная доза для пораженной области вне ствола составила 60 Гр, для области, включающей ствол мозга, — 56 Гр. Переносимость лечения была удовлетворительной. Явлений токсичности и прогрессирования неврологического дефицита не отмечалось. **Обсуждение.** По данным большинства научных исследований, лучевая терапия с СОД 54 Гр — проверенный терапевтический вариант при лечении глиом стволовой локализации. Есть исследования, показывающие, что максимальная толерантная доза на ствол мозга может быть увеличена до 64 или 69,59 Гр. Таким образом, выбор предписанной дозы в рассмотренном клиническом случае выглядит несколько заниженным. Однако в процессе планирования была поставлена задача добиться однородного дозового распределения. В дальнейшем при первичных образованиях ствола мозга видится целесообразным использование 58 Гр в качестве предписанной дозы при соблюдении прочих необходимых критериев. **Заключение.** В рассмотренном клиническом случае становится возможным подведение суммарной дозы 56–60 Гр на значительный объем опухоли ствола мозга с учетом имеющихся критериев толерантности с достижением удовлетворительного покрытия дозой и отсутствием развития серьезных неврологических осложнений у пациента в ходе лечения.

Ключевые слова: глиома ствола мозга, диффузная срединная глиома, глиобластома, лучевая терапия, химиотерапия, лучевой терапии доза, лучевая терапия с модуляцией интенсивности

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: Никульшина Я.О., Клиновицкая М.И., Бакутина Л.С. Химиолучевое лечение глиомы ствола мозга. Особенности физико-дозиметрического планирования (клинический случай). Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):299–307. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-299-307>

Поступила в редакцию: 22.04.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 30.05.2025

Принята к публикации: 16.06.2025

Chemoradiation Treatment of Brainstem Glioma. Features of Physical and Dosimetric Planning (A Clinical Case)

Yana O. Nikulshina —
Radiotherapy Unit No. 1 / Day
Hospital, orcid.org/0000-0003-1853-0643

Marina I. Klinovitskaya —
Physico-Radiology Unit, orcid.org/0009-0003-1140-5943

Liliya S. Bakutina —
Radiotherapy Unit No. 1 / Day
Hospital, orcid.org/0009-0005-1180-4770

Yana O. Nikulshina*, Marina I. Klinovitskaya, Liliya S. Bakutina

Voronezh Regional Scientific and Clinical Oncology Center, Voronezh, Russian Federation

* **Correspondence to:** Yana O. Nikulshina, e-mail: mail@vokod.zdrav36.ru

Abstract

Introduction. Brainstem gliomas are associated with the median overall survival of 6–16 months. The available treatment approaches have not shown significant improvement in survival rate, which makes the search for improved strategies particularly relevant. **Materials and methods.** In Radiotherapy Unit No. 1 of the Voronezh Regional Scientific and Clinical Oncology Center, a patient with a clinical and radiological diagnosis of glioma grade 4 of the right thalamus, posterior limb of the internal capsule, and right cerebral peduncle was treated. Treatment strategy: conventional radiotherapy to 60 Gy with temozolomide 75 mg/m²/day. **Results.** The prescribed dose for the affected area outside the brainstem was 60 Gy, including the brainstem — 56 Gy. The treatment was tolerated well. No toxicity or neurological deficit progression was observed. **Discussion.** According to most scientific publications, radiation therapy with 54 Gy is a confirmed therapeutic option in the treatment of brainstem gliomas. Some studies showed the possibility of increasing the maximum tolerant dose to the brainstem to 64 or 69.59 Gy. Therefore, the selected prescribed dose in the considered clinical case appears underestimated. However, during the planning process, the task was set to achieve a uniform dose distribution. In the future, in cases of primary brainstem formations, it seems advisable to use 58 Gy as the prescribed dose. **Conclusion.** In the clinical case under consideration, the delivery of the prescribed 56–60 Gy dose to the main volume of brainstem glioma is possible, taking into account the existing tolerance criteria with the achievement of satisfactory dose coverage and the absence of development of serious neurological complications.

Keywords: brainstem glioma, diffuse midline glioma, glioblastoma, radiotherapy, chemotherapy, radiotherapy dosage, intensity-modulated radiotherapy

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

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

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions. The authors contributed equally to this article.

For citation: Nikulshina Ya.O., Klinovitskaya M.I., Bakutina L.S. Chemoradiation treatment of brainstem glioma. Features of physical and dosimetric planning (A clinical case). *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):299–307. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-299-307>

Received: 22.04.2025

Revised: 30.05.2025

Accepted: 16.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) в мире — 25,34 на 100 тысяч населения [1]. В России в 2023 году заболеваемость среди мужчин и женщин составила 6,3 и 5,7 на 100 тысяч населения соответственно [2]. Среди первичных опухолей ЦНС преобладают глиомы, составляя 35,5 % [1]. Глиомы ствола мозга встречаются сравнительно редко, составляя 1,5–2,5 % всех глиом. Хотя опухоли данной локализации могут диагностироваться в любом десятилетии жизни, в основном они встречаются у пациентов старше 40 лет [3] и, как правило, имеют низкую степень злокачественности (WHO grade I–II) [1, 4]. При этом при инфильтративных глиомах ствола мозга у взрослых высокой степени злокачественности (WHO grade III–IV) медиана общей выживаемости составляет от 6 до 16 месяцев [4].

Глиомы ствола мозга чаще всего локализуются в мосту (60 %), реже в продолговатом (25 %) и среднем мозге (12–15 %). Гистологически глиомы ствола мозга могут быть астроцитарными, олигодендроглиальными или смешанными [4, 5]. Среди глиом ствола в отдельную группу выделяют диффузную глиому ствола. В данную группу входят глиальные опухоли низкой (grade I–II) и высокой (grade III–IV) степени злокачественности — диффузные глиомы, характеризующиеся быстрым ростом, неблагоприятным клиническим прогнозом и резистентностью к лекарственному лечению [5–7]. До 90 % диффузных глиом ствола содержат патогномичную мутацию в генах H3F3A (до 65 % опухолей) и HIST1H3B (до 25 % опухолей) [8].

Опухоли ствола мозга характеризуются альтернирующей неврологической симптоматикой и на поздних стадиях — внутричерепной гипертензией. Опухоли задней черепной ямки проявляются нарушением функций вовлеченных в процесс черепных нервов, а также признаками сдавления мозжечка, ствола мозга и внутричерепной гипертензии [8]. Иногда клиническое ухудшение может предшествовать рентгенологическому прогрессированию [5, 8].

В большинстве случаев при глиомах ствола мозга хирургическое лечение невозможно в связи с инфильтративным характером роста в пределах стволовых структур. В некоторых случаях возможно проведение стереотаксической биопсии для морфологической верификации и определения молекулярно-генетического статуса опухоли [7, 8]. Однако материал, полученный при стереотаксической биопсии, зачастую не отражает гистологическую и молекулярно-генетическую гетерогенность опухоли. По этой причине в ряде случаев диагноз глиальных опухолей ствола выставляется клинико-рентгенологически [4, 7].

Наиболее эффективным методом лечения злокачественной глиомы ствола мозга с учетом невозможности и нецелесообразности тотальной хирургической резекции является химиолучевое лечение. Стандартный подход в лучевой терапии глиом ствола мозга — это традиционное (конвенциональное) фракционирование до суммарной очаговой дозы 54–60 Гр с разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр за фракцию в течение 5–6 недель

[7, 8]. Согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации стратегия послеоперационного лечения глиом высокой степени злокачественности предусматривает химиолучевое лечение: лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования (2 Гр за фракцию) в суммарной очаговой дозе 60 Гр совместно с приемом темозоломида в дозе 75 мг/м²/сутки на весь период лечения с последующим приемом темозоломида в адъювантном режиме (8–12 курсов). При лечении глиом ствола мозга рекомендуется применение стереотаксической техники облучения до СОД 54 Гр за 30 фракций [9].

При планировании лучевой терапии в процессе оконтуривания врач-радиотерапевт определяет оптимальные целевые объемы облучения (GTV, CTV, PTV) и отграничивает анатомические структуры, расположенные рядом с опухолью. Несмотря на большое число исследований в данной области, нет единого мнения относительно оптимальных границ целевых объемов для глиом высокой степени злокачественности, в том числе стволовой локализации [10]. Хотя Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) и Ассоциация терапевтической радиационной онкологии (RTOG) использовали различные подходы к определению целевых объемов при глиомах высокой степени злокачественности, обе группы исследователей рекомендовали отступ от GTV на 2 см для формирования CTV для охвата области потенциальной микроскопической опухолевой инфильтрации [10–12]. GTV, в свою очередь, определяется как зона послеоперационных изменений, а также любая остаточная опухоль, имеющая, как правило, гиперинтенсивный МР-сигнал на постконтрастных T1-взвешенных изображениях, без учета зоны перитуморального отека [11–14]. Хотя нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что включение перитуморального отека в зону CTV достоверно улучшает результаты лечения, зоны гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 и T2-Flair могут свидетельствовать о наличии опухолевой инфильтрации и определяться как область инфильтративно-отечных изменений [11, 13–20].

Объем PTV формируется за счет отступа 3–5 мм от CTV в соответствии с характеристиками аппарата лучевой терапии, системы фиксации и навигации с поправкой на критические структуры. Tinkle и соавт. проанализировали случаи прогрессирования глиом стволовой локализации у пациентов, получавших лечение со стандартными (1 см) или расширенными (2–3 см) отступами на CTV. Из 93 пациентов у 87 % наблюдалось локальное прогрессирование. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость существенно не отличались в зависимости от величины отступа на CTV. Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение отступа на CTV более чем на 1 см неоправданно, учитывая отсутствие очевидной клинической пользы и высокий риск повреждения критических структур [21]. Использование перфузионно- и диффузионно-взвешенной МРТ и аминокислотных ПЭТ-индикаторов MET, FET и FDOPA может помочь в выявлении областей

опухолевой инфильтрации, выходящих за рамки обычной МРТ [22–24].

В случае первичного химиолучевого лечения глиом ствола мозга с темозоломидом 9-месячная выживаемость пациентов, согласно имеющимся данным, составляет 56 %, 1-летняя — 35 %, 2-летняя — 17 %, медиана общей выживаемости — 9,5 месяца [7, 25]. В настоящее время нет разницы в стандартах лечения глиом головного мозга с мутацией H3K27-M и без нее. Поэтому при прогрессировании злокачественной диффузной глиомы ствола используются те же лекарственные препараты, что и при прогрессировании любой глиомы высокой степени злокачественности [7, 25]. Вариантом выбора при прогрессировании злокачественной диффузной глиомы ствола является бевацизумаб — лекарственный препарат на основе антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Также используются препараты из группы производных нитрозомочевины: ломустин, кармустин и фотемустин [7, 25, 26].

Несмотря на недавние достижения в области медицины, включая молекулярные, визуализационные и терапевтические аспекты, лечение глиом ствола остается одной из самых сложных проблем в онкологии. На сегодняшний день многочисленные клинические испытания изучили потенциальные терапевтические возможности при глиомах ствола и не показали значимого улучшения выживаемости, поэтому особенно актуален вопрос поиска новых лечебных стратегий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В радиотерапевтическое отделение № 1/дневной стационар БУЗ ВО «ВОНКОЦ» поступила на лечение пациентка 1977 г.р. с диагнозом: глиома grade 4 правого таламуса, заднего бедра внутренней капсулы, правой ножки мозга. На протяжении 3 месяцев пациентка отмечала прогрессирующую слабость в левой руке и ноге, нарушение координации движений, приступы панического страха. Гистологическое исследование операционного материала не проводилось, т.к. в соответствии с заключением онкоконсилиума в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко проведение стереотаксической биопсии сопряжено с высоким риском развития тяжелых неврологических осложнений: параличи и па-

резы, бульбарный синдром (расстройства дыхания, глотания, сердечной деятельности, тонуса сосудов), нарушение речи, летальный исход. Было принято решение провести лечение без хирургической верификации и расценить опухоль как глиобластому (глиому grade 4) по клинко-рентгенологическим данным. По данным МРТ головного мозга определяются МР-признаки внутримозгового солидного образования правой гемисферы головного мозга, вовлекающего ножку мозга, таламус, тело и хвост хвостатого ядра, наиболее вероятно, злокачественного генеза (рис. 1). Представленные МРТ-исследования выполнялись в отделении лучевой диагностики БУЗ ВО «ВОНКОЦ» на аппаратах: магнитно-резонансный томограф Philips Ingenia 1.5T и Philips Ingenia Ambition 1,5 T.

В соответствии с решением онкоконсилиума в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выработана тактика лечения: лучевая терапия на опухоль ствола мозга до СОД 60 Гр: РОД 2 Гр с темозоломидом 75 мг/м² на весь период лучевой терапии.

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

- GTV = зона опухоли, соответствующая области накопления контрастного вещества на постконтрастных T1-взвешенных изображениях, распространяющаяся на ножку мозга, таламус, тело и хвост хвостатого ядра;
 - CTV = зона перифокального гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 и T2 Flair взвешенных изображениях, окружающая область накопления контрастного вещества (GTV), соответствующая инфильтративно-отечным изменениям;
 - PTV = CTV + 2 мм в соответствии с характеристиками аппарата лучевой терапии, системы фиксации и навигации с поправкой на критические структуры.
- Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях Varian Halcyon с энергией 6 мэВ.

В процессе физико-дозиметрического планирования основной проблемой было соблюдение ограничений для ствола мозга при предписанной дозе в 60 Гр, поскольку в соответствии с критериями толерантности дозы QUANTEC имеются следующие ограничения для конвенционального фракционирования (≤ 2 Гр за фракцию) при условии вероятности возникновения тяжелой неврологической токсичности или лучевого некроза менее 5%:

- 1) весь ствол мозга может получить дозу не более 54 Гр;
 - 2) объем 1–10 см³ может получить дозу не более 59 Гр;
 - 3) максимально допустимая доза в точке (< 1 см³) 64 Гр.
- После оконтуривания целевых объемов и критических структур врачом-радиотерапевтом физико-дозиметрический расчет осуществлялся медицинским физиком с использованием системы планирования лучевой терапии Eclipse (версия 16.1) от Varian Medical Systems, входящей в состав Siemens Healthineers. Лечение пациента проводилось на линейном ускорителе электронов Varian Halcyon с энергией 6 МВ.

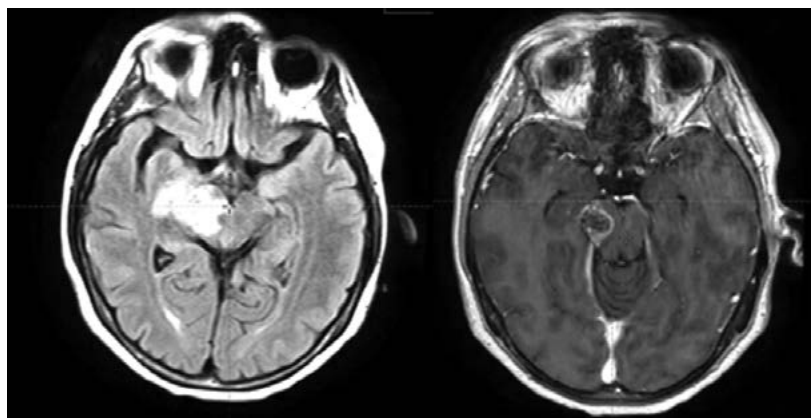


Рисунок 1. МРТ головного мозга: импульсные последовательности T2 Flair и T1 с контрастированием
Figure 1. Brain MRI: T2 Flair and T1 pulse sequences with contrast

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом текущих критериев толерантности критических структур, было принято компромиссное решение ограничить область пересечения всего облучаемого объема и объема лечения, включающего ствол мозга, дозой 59 Гр, а максимальную дозу в контуре PRV (отступ от ствола мозга изотропно 2 мм) для учета геометрической неопределенности снизить до 60 Гр. Выполнение указанных критериев сопоставимо с методикой одновременного интегрированного буста (simultaneous-integrated boost, SIB), т.к. в одном объеме облучения появляются две области с разной предписанной дозой. Эмпирическим путем было установлено, что 56 Гр является оптимальной суммарной дозой для облучения объема ствола мозга, подлежащего лечению. Такая величина дозы одновременно позволяет небольшие гетерогенности распределения дозы и в то же время обеспечивает достаточную однородность и гомогенность покрытия, исключая значительные «горячие» и «холодные» островки в дозовом распределении. Ключевые критерии для мишеней, гарантирующие их покрытие и гомогенность:

- 1) $V_{98\%} > 95\%$ (допускается 93%) — 98% предписанной дозы должно покрывать не менее 95% (93%) объема мишени;
- 2) $V_{107\%} < 2\%$ — 107% предписанной дозы не должно покрывать более 2% объема мишени;
- 3) $D_{max} < 110\%$ — максимальное значение дозы во всем объеме лечения не должно превышать 110% от наибольшей предписанной дозы, т.е. от 60 Гр.

Для планирования были созданы следующие объемы мишеней:

- 1) mp_PTV60 , mp_GTV60 — объемы мишени, исключая PRV ствола мозга, с предписанной дозой 60 Гр;
- 2) mp_PTV56 , mp_GTV56 — объемы мишени, охватывающие ствол мозга, с предписанной дозой 56 Гр.

Здесь и далее все структуры, содержащие в начале названия mp (сокр. от medical physicist), являются контурами медицинского физика.

Итоговый план, реализованный на ускорителе электронов Halcyon (Varian) с энергией фотонов 6 МВ, содержит 11 полей IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) (рис. 2, 3).

В результате планирования удалось выполнить критерии для ствола мозга и PRV объема ствола мозга (рис. 4): максимальная доза в точке для ствола мозга не превышает 59 Гр, для PRV объема ствола мозга — меньше 60 Гр.

Проведен курс химиолучевой терапии: дистанционная лучевая терапия по методике IMRT на опухоль ствола мозга РОД 2 Гр; СОД 60 Гр за 30 фракций + темозоломид 75 мг/м²/сут на весь период проведения лучевой терапии на фоне симптоматической противоотечной терапии: Sol. Dexamethazoni 12 мг в/м ежедневно. Переносимость лечения была удовлетворительной, без необходимости в вынужденных перерывах. Явлений токсичности и прогрессирования неврологического дефицита не отмечалось. В настоящее время пациентка продолжает лечение: проходит курс адъювантной лекарственной терапии темозоломидом в монорежиме.

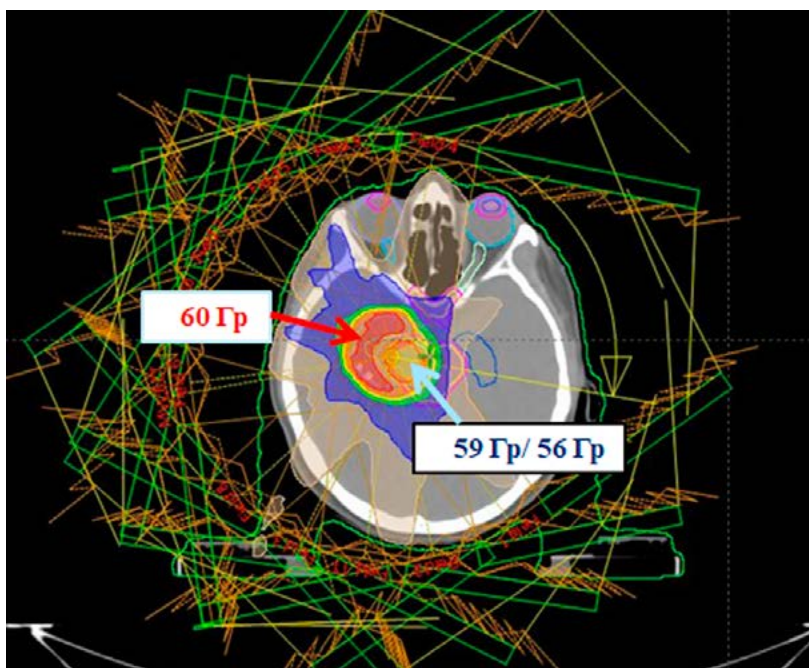


Рисунок 2. Объемы облучения: область ствола (59 Гр/эмпирически 56 Гр): mp_PTV56 , mp_GTV56 (голубая стрелка) и пораженная область вне стволочной локализации (60 Гр) mp_PTV60 , mp_GTV60 (красная стрелка); красным цветом обозначена область, получающая 60 Гр, оранжевым — 59 Гр, желтым — 56 Гр, зеленым — 44,8 Гр (80% от 56 Гр), синим — 28 Гр (50% от 56 Гр)

Figure 2. Irradiation volumes: stem area (59 Gy/empirically 56 Gy): mp_PTV56 , mp_GTV56 (blue arrow) and the affected area outside the stem localization (60 Gy) mp_PTV60 , mp_GTV60 (red arrow); red indicates the area receiving 60 Gy, orange — 59 Gy, yellow — 56 Gy, green — 44.8 Gy (80% of 56 Gy), blue — 28 Gy (50% of 56 Gy)

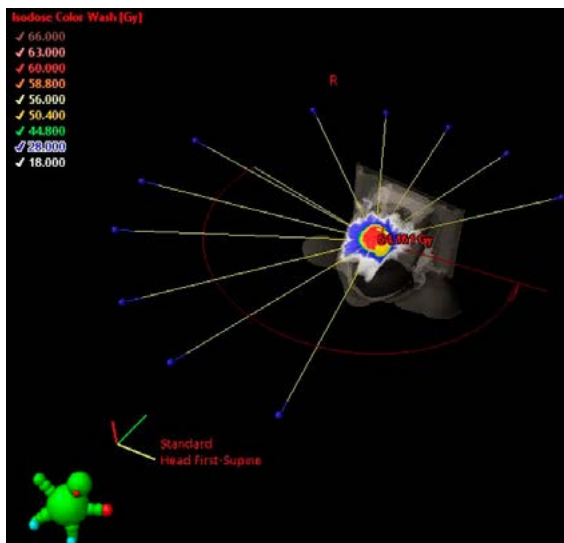


Рисунок 3. Расположение 11 полей IMRT в конечном варианте расчета

Figure 3. Localization of the 11 IMRT fields in the final calculation version

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным актуальных научных публикаций, посвященных лечению глиом стволочной локализации, фотонная лучевая терапия в стандартном режиме фракционирования в рамках химиолучевой терапии с СОД 54 Гр остается проверенным терапевтическим вариантом при первичном лечении глиом стволочной локализации [5, 6, 9, 23–25]. Так, общая выживаемость при таком

Total Dose			60,000 Gy
Clinical Goal Summary			2 0 34
● mp_GTV56	P1	V 56.00 Gy > 90.0 %	93.30 %
	P1	Dmax < 103.0 %	98.89 %
● mp_GTV60	P1	Dmin > 95.0 %	98.42 %
	P1	V 98.0 % > 95.0 %	100.00 %
● mp_PTV56	P1	V 54.88 Gy > 95.0 %	95.38 %
	P1	V 53.20 Gy > 95.0 %	99.21 %
● mp_PTV60	P1	V 60.00 Gy > 80.0 %	85.99 %
	P1	V 58.80 Gy > 95.0 %	95.12 %
	P1	V 57.00 Gy > 98.0 %	98.72 %
	P1	V 63.00 Gy ≤ 5.0 %	0.54 %
	P1	V 64.20 Gy < 2.0 %	0.00 %
● BODY	P1	D 0.1 cm ³ < 107.0 %	105.84 %
	P1	Dmax < 107.0 %	106.94 %
● BrainStem	P2	Dmax < 59.00 Gy	58.39 Gy
	P2	D 1.0 cm ³ < 59.00 Gy	56.83 Gy
	P2	D 10.0 cm ³ < 59.00 Gy	55.73 Gy
● Chiasm	P2	Dmax < 54.00 Gy	52.74 Gy
● Cochlea_L	P2	Dmax < 9.00 Gy	5.72 Gy
	P2	Dmean < 6.00 Gy	4.60 Gy
● Cochlea_R	P2	Dmax < 25.00 Gy	17.95 Gy
	P2	Dmean < 10.00 Gy	8.21 Gy
● Eye_L	P2	Dmax < 18.00 Gy	11.75 Gy
	P2	Dmax < 23.00 Gy	15.38 Gy
● Eye_R	P2	Dmax < 30.00 Gy	13.94 Gy
	P2	Dmax < 12.00 Gy	21.62 Gy
● Hippocampus_L	P2	V 7.20 Gy < 40.0 %	100.00 %
	P2	D 2.0 % < 21.00 Gy	19.31 Gy
	P2	D 98.0 % < 11.00 Gy	8.57 Gy
● Lens_L	P3	Dmax < 6.00 Gy	5.07 Gy
● Lens_R	P3	Dmax < 6.00 Gy	5.36 Gy
● mp_PRVBrainstem	P2	D 10.0 cm ³ < 59.00 Gy	55.99 Gy
	P2	Dmax < 60.00 Gy	59.63 Gy
● mp_PRVChiasm	P2	D 1.0 cm ³ < 59.00 Gy	57.83 Gy
	P2	Dmax < 57.80 Gy	56.72 Gy
● OpticNerve_L	P2	Dmax < 15.00 Gy	13.78 Gy
● OpticNerve_R	P2	Dmax < 30.00 Gy	26.18 Gy

Рисунок 4. Итоговые результаты планирования: 1 столбец — наименование критической структуры; 2 столбец — приоритет выполнения критерия (от P1 до P3 уменьшается значимость); 3 столбец — критерии оценки плана; 4 столбец — актуальное значение критерия (зеленый цвет обозначает выполнение критерия, красный — невыполнение)

Figure 4. Final planning results: Column 1 — name of the critical structure; Column 2 — priority of criterion fulfillment (from P1 to P3, the importance decreases); Column 3 — plan evaluation criteria; Column 4 — current criterion value (green color indicates fulfillment of the criterion, red — non-fulfillment)

подходе не изменилась за последние 20 лет и составляет от 11,5 до 15 месяцев. С учетом крайне неблагоприятного прогноза исследованы различные подходы к лучевой терапии, включающие использование как гиперфракционированного (6-дневный курс, РОД 1,17 Гр 2 раза в день до СОД 70,2 Гр), так и гипофракционированного (РОД 3 Гр, 5-дневные курсы до СОД 39 Гр) режимов. При первом подходе медиана выживаемости достигает 7,8 месяца, при втором — 8 месяцев [7, 26, 27]. Повторное облучение может быть вариантом выбора при прогрессировании заболевания, хотя в редких случаях оно приводит к увеличению риска развития неврологической токсичности. Таким образом, альтернативные схемы фракционирования для диффузной глиомы

ствол, включая гиперфракционированные, ускоренные и гипофракционированные режимы, не улучшают выживаемость, со значительно повышенным риском неврологической токсичности при достижении СОД >64 Гр [26, 27].

В исследовании Panagiotis et al. была рассмотрена роль химиолучевого лечения пациентов с глиомами ствола мозга grade III и IV. Результаты показали, что добавление химиотерапии к лучевой терапии улучшает результаты лечения при глиомах grade IV, но достоверно не улучшает показатели выживаемости при глиомах grade III [28]. Другая ретроспективная серия клинических исследований глиом стволовой локализации продемонстрировала улучшение выживаемости пациентов с глиомами grade III и IV степени по классификации ВОЗ, получавших химиолучевое лечение с последующим адъювантным лечением темозоломидом, по сравнению с пациентами, получавшими только лучевую терапию [29]. Следует отметить, что при НЗ-K27M-мутантной диффузной глиоме ствола IV степени по ВОЗ промотор MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза), являющийся признанным прогностическим биомаркером, обычно неметилирован, что указывает на меньшую эффективность алкилирующей химиотерапии темозоломидом [28, 29].

В рассмотренном клиническом случае в ходе физико-дозиметрического планирования удалось выполнить все поставленные критерии, за исключением ряда ограничений для левого гиппокампа, который достаточно близко прилегает к объему облучения (см. рис. 3): максимальная доза в точке для ствола мозга не превышает 59 Гр, для PRV объема ствола мозга — меньше 60 Гр. Оба критерия для гиппокампа приведены в работе Bisello et al. [30]. В свою очередь, критерий Dmax < 12 Гр неявным образом отображается в исследовании Raun et al. [31] при тотальном облучении всего головного мозга с обходом гиппокампов (Hippocampal Avoidance Whole Brain Radiation Therapy, далее HA-WBRT). В приведенной работе сравниваются 2 режима фракционирования — 30 Гр в 15 фракций (2 Гр/фр) и 35 Гр в 14 фракций (2,5 Гр/фр). Авторы данной работы не дают четкого ограничения ни для одного режима, однако для обоих фигурирует средняя доза в 12 Гр, а не максимальная. В любом случае можно сделать «поправку» на неконвенциональный режим фракционирования, воспользовавшись формулой линейно-квадратичной модели, приняв параметр a/b равным 2 Гр и 10 Гр, как и предлагают авторы работы выше. Тогда максимальная (или средняя) доза для конвенционального фракционирования, с учетом того что 12 Гр можно расценивать как ограничение для облучения 2,5 Гр/фр, увеличивается до 12,5 Гр при a/b = 10 Гр и 13,5 Гр при a/b = 2 Гр, что, однако, в конечном итоге все равно не выполняется (рис. 3). Помимо указанного максимального значения, существует также критерий Dmax < 16 Гр для режима HA-WBRT с интегральной дозой 30 Гр и разовыми дозами 2,5 Гр/фр или 3 Гр/фр. В пересчете на стандартное фракционирование максимальная доза для 2,5 Гр/фр и 3 Гр/фр равна 18 Гр и 20 Гр для a/b = 2 Гр и 16,7 Гр и 17,4 Гр для a/b = 10 Гр соответственно.

Ни одно из указанных дозовых ограничений для гиппокампов, в том числе $V_{7.2\text{ Гр}} < 40\%$, полученное в работах с первичными опухолями ЦНС [32], в текущем плане не выполняется, по мнению авторов, по следующим причинам:

- анатомическая близость к облучаемому объему;
- большая предписанная доза (интегральная доза для WBRT в конвенциональном фракционировании не превышает 40 Гр).

В качестве решения или как минимум улучшения дозового распределения, в частности по гиппокампам, можно предположить лечение на аппарате с возможностью поворота стола. В таком случае целесообразно использование некомпланарных ротационных полей, что позволяет более гибко обходить критические структуры, в то же время обеспечивая выполнение заданных критериев для покрытия мишени. Из-за отсутствия такой возможности при создании данного плана предпочтение было отдано методике IMRT, так как статические поля создают больший спад дозы, чем ротационная методика без поворота стола, несмотря на некоторую угловатость дозового распределения (см. рис. 2, 3).

Что касается дозовых ограничений для ствола мозга, то с середины прошлого века и до текущего момента они претерпели ряд изменений как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Одной из первых работ, резюмировавшей и объединившей отдельные исследования, считается работа В. Emami et al. [33]. Изначально в ней были введены следующие дозовые ограничения для стандартного фракционирования и 5%-ной вероятности возникновения некроза в течение 5 лет, так называемый критерий TD5/5 (сокр. от tolerance dose):

- для 1/3 объема органа пороговая доза 60 Гр,
- для 2/3 объема органа пороговая доза 53 Гр,
- для 3/3, т.е. всего объема органа, пороговая доза 50 Гр.

В исследовании С. Mayo et al 2010 г. [34], на которое ссылаются QUANTEC [35] и В. Emami [33], величина толерантной дозы для облучения всего объема ствола мозга может быть увеличена до 54 Гр, максимальная — до 64 Гр. В свою очередь, к объему 1–10 см³ может быть подведено 59 Гр, где 10 см³ можно представить в виде 1/3 объема среднестатистического ствола мозга. Одна из последних работ по лучевой терапии плоскоклеточного рака носоглотки [36] и вовсе показывает, что максимальная доза для ствола мозга, при соответствии критерию TD5/5, может быть увеличена до 69,59 Гр.

Таким образом, выбор предписанной дозы для покрытия PTV со стволом мозга (mp_PTV56) в текущем случае выглядит несколько заниженным. Однако, как и было сказано, в процессе планирования была поставлена задача добиться однородного и гомогенного дозового распределения. В последующем при первичных образованиях ствола мозга видится целесообразным и перспективным использование суммарной дозы 58 Гр в качестве предписанной дозы при соблюдении прочих необходимых критериев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевая терапия играет важную роль в лечении глиом ствола мозга. Учитывая ограниченную продол-

жительность жизни пациентов с глиомами данной локализации, лучевая терапия может использоваться для достижения временной стабилизации заболевания, уменьшения явлений неврологического дефицита и улучшения качества жизни. В рассмотренном клиническом случае благодаря высокой квалификации медицинского персонала, наличию современного оборудования, позволяющего осуществить сложный физико-дозиметрический расчет с применением методики IMRT, становится возможным подведение суммарной дозы 56–60 Гр на значительный объем опухоли ствола мозга с учетом всех имеющихся критериев толерантности с достижением удовлетворительного покрытия дозой и отсутствием развития серьезных неврологических осложнений у пациента в ходе лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Price M., Ballard C., Benedetti J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro-Oncology*. 2024;26(6):1–85. DOI: 10.1093/neuonc/noae145
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024.
- Reyes-Botero G., Mokhtari K., Martin-Duverneuil N., Delatre J.Y., Laigle-Donadey F. Adult brainstem gliomas. *Oncologist*. 2012;17(3):388–97. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0335
- Leibetseder A., Leitner J., Mair M.J., Meckel S., Hainfellner J.A., Aichholzner M., et al. Prognostic factors in adult brainstem glioma: a tertiary care center analysis and review of the literature. *J Neurol*. 2022;269:1574–90. DOI: 10.1007/s00415-021-10725-0
- Guillamo J.S., Monjour A., Taillandier L., Devaux B., Varlet P., Haie-Meder C., et al. Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain*. 2001;124(12):2528–39. DOI: 10.1093/brain/124.12.2528. PMID: 11701605
- Oronsky B., Reid T.R., Oronskey A., Sandhu N., Knox S.J. A review of newly diagnosed glioblastoma. *Front Oncol*. 2021;10(10):842–7. DOI: 10.3389/fonc.2020.574012
- Крянев А.М., Розанов И.Д., Лебедев С.С., Греков Д.Н., Титов К.С., Якушева Т.А. и др. Диффузная срединная глиома ствола головного мозга: генетические особенности, сложности и перспективы лечения. *Опухоли головы и шеи*. 2024;14(1):49–55. DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55
- Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. (ред.) Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
- Измайлов Т.Р., Усачев Д.Ю., Крылов В.В., Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Бекашев А.А. и др. (сост.) Первичные опухоли центральной нервной системы: Клинические рекомендации. М.; 2022.
- Niyazi M., Brada M., Chalmers A.J., Combs S.E., Erridge S.C., Fiorentino A., et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):35–42. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.003
- Oppitz U., Maessen D., Zunterer H., Richter S., Flentje M. 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radiother Oncol*. 1999;53(1):53–7. DOI: 10.1016/S0167-8140(99)00117-6
- Gebhardt B.J., Döbelbower M.C., Ennis W.H., Bag A.K., Markert J.M., Fiveash J.B. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide. *Radiat Oncol*. 2014;9:130. DOI: 10.1186/1748-717X-9-130
- Navarria P., Pessina F., Franzese C., Tomatis S., Perrino M., Cozzi L., et al. Hypofractionated radiation therapy (HFRT) versus conventional fractionated radiation therapy (CRT) for newly diagnosed glioblastoma patients. A propensity score matched analysis. *Radiother. Oncol*. 2018;127(1):108–13. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.006
- Azoulay M., Chang S.D., Gibbs I.C., Hancock S.L., Pollom E.L., Harsh G.R., et al. A phase I/II trial of 5-fraction stereotactic radiosurgery with 5-mm margins with concurrent temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: primary outcomes. *Neuro-Oncol*. 2020;22(8):1182–9. DOI: 10.1093/neuonc/noaa019

- 15 Guram K., Smith M., Ginader T., Bodeker K., Pelland D., Pennington E., et al. Using smaller-than-standard radiation treatment margins does not change survival outcomes in patients with high-grade gliomas. *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(1):16–23. DOI: 10.1016/j.prro.2018.06.001
- 16 Minniti G., Tini P., Giraffa M., Capone L., Raza G., Russo I., et al. Feasibility of clinical target volume reduction for glioblastoma treated with standard chemoradiation based on patterns of failure analysis. *Radiother Oncol.* 2023;181:109435. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.11.024
- 17 Kumar N., Kumar R., Sharma S.C., Mukherjee A., Khandelwal N., Tripathi M., et al. Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. *Neurooncol Pract.* 2020;7(1):86–93. DOI: 10.1093/nop/npz024
- 18 Karschnia P., Young J.S., Dono A., Häni L., Sciortino T., Bruno F., et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro-Oncol.* 2023;25(5):940–54. DOI: 10.1093/neuonc/noac193
- 19 Hayes A.R., Jayamanne D., Hsiao E., Schembri G.P., Bailey D.L., Roach P.J., et al. Utilizing 18F-fluoroethyltyrosine (FET) positron emission tomography (PET) to define suspected nonenhancing tumor for radiation therapy planning of glioblastoma. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(4):230–8. DOI: 10.1016/j.prro.2018.01.006
- 20 Fleischmann D.F., Unterrainer M., Schön R., Corradini S., Maihöfer C., Bartenstein P., et al. Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through 18F-fluoroethyltyrosine PET? — A recurrence pattern analysis. *Radiother Oncol.* 2020;145:49–55. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.12.005
- 21 Tinkle C.L., Duncan E.C., Doubrovina M., Han Y., Li Y., Kim H., et al. Evaluation of 11C-methionine PET and anatomic MRI associations in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Nuclear Med.* 2019;60(3):312–9. DOI: 10.2967/jnumed.118.212514
- 22 Brat D.J., Aldape K., Colman H., Holland E.C., Louis D.N., Jenkins R.B., et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):805–10. DOI: 10.1007/s00401-018-1913-0
- 23 Tesileanu C.M.S., Dirven L., Wijnenga M.M.J., Koekkoek J.A.F., Vincent A.J.P.E., Dubbink H.J., et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-Oncol.* 2020;22(4):515–23. DOI: 10.1093/neuonc/noz200
- 24 Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncol.* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
- 25 Ferrat D., Murat B., Omer S., Selcuk D., Bora U., Hakan G., et al. Review of dose fractionation schemes for pontine glioma irradiation. *J Surg Res.* 2020;6(1):73–8. DOI: 10.17352/2455-2968.000101
- 26 Паншин Г.А. К вопросу о современной радиотерапии глиом ствола головного мозга у взрослых пациентов. Трудный пациент. 2021;19(2):54–6. DOI: 10.24412/2074-1995-2021-2-54-56
- 27 Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхлеташвили Д.Р. и др. Первичные опухоли центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2-1):183–211. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-10
- 28 Panagiotis P., Goyal A., Lu V.M., Alvi M.A., Bydon M., Kizilbash S.H., et al. The role of radiation and chemotherapy in adult patients with high-grade brainstem gliomas: results from the National Cancer Database. *J Neurooncol.* 2020;146(2):303–10. DOI: 10.1007/s11060-019-03374-x
- 29 Theeler B.J., Ellezam B., Melguizo-Gavilanes I., de Groot J.F., Mahajan A., Aldape K.D., et al. Adult brainstem gliomas: Correlation of clinical and molecular features. *J Neurol Sci.* 2015;353(1-2):92–7. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.014
- 30 Biselo S., Cilla S., Benini A., Cardano R., Nguyen N.P., Deodato F., et al. Dose-volume Constraints for oRganS At risk In Radiotherapy (CORSAIR): An “All-in-One” multicenter-multidisciplinary practical summary. *Curr Oncol.* 2022;29(10):7021–50. DOI: 10.3390/curroncol29100552
- 31 Paun A., Fox J., Balloy V., Chignard M., Qureshi S.T., Has-ton C.K. Combined Tlr2 and Tlr4 deficiency increases radiation-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1198–205. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.065
- 32 Kharofa J., Cohen E.P., Tomic R., Xiang Q., Gore E. Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):238–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.013
- 33 Emami B., Lyman J., Brown A., Cola L., Goitein M., Munzenrider J. E., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109–122. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-y
- 34 Mayo C., Yorke E., Merchant T.E. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S36–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.078
- 35 Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):36–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- 36 Fan X., Huang Y., Xu P., Min Y., Li J., Feng M., et al. Dosimetric analysis of radiation-induced brainstem necrosis for nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT. *BMC Cancer.* 2022;22:178. DOI: 10.1186/s12885-022-09213-z

REFERENCES

- 1 Price M., Ballard C., Benedetti J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro-Oncology.* 2024;26(6):1–85. DOI: 10.1093/neuonc/noae145
- 2 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) State of cancer care for population in Russia in 2023. Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2024 (In Russ.).
- 3 Reyes-Botero G., Mokhtari K., Martin-Duverneuil N., Delatre J.Y., Laigle-Donadey F. Adult brainstem gliomas. *Oncologist.* 2012;17(3):388–97. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0335
- 4 Leibetseder A., Leitner J., Mair M.J., Meckel S., Hainfellner J.A., Aichholzner M., et al. Prognostic factors in adult brainstem glioma: a tertiary care center analysis and review of the literature. *J Neurol.* 2022;269:1574–90. DOI: 10.1007/s00415-021-10725-0
- 5 Guillemau J.S., Monjour A., Taillandier L., Devaux B., Varlet P., Haie-Meder C., et al. Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain.* 2001;124(12):2528–39. DOI: 10.1093/brain/124.12.2528. PMID: 11701605
- 6 Oronsky B., Reid T.R., Oronsky A., Sandhu N., Knox S.J. A review of newly diagnosed glioblastoma. *Front Oncol.* 2021;10(10):842–7. DOI: 10.3389/fonc.2020.574012
- 7 Kryanev A.M., Rozanov I.D., Lebedev S.S., Grekov D.N., Titov K.S., Yakusheva T.A., et al. Diffuse midline glioma of the brainstem: genetic features, complications and treatment prospects. *Head and Neck Tumors.* 2024;14(1):49–55 (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55
- 8 Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. (eds.) Neurology: national guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (In Russ.).
- 9 Izmailov T.R., Usachev D.Yu., Krylov V.V., Kobaykov G.L., Absalyamova O.V., Bekyashev A.A. et al. (comp.) Primary central nervous system tumors: clinical guidelines. Moscow; 2022 (In Russ.).
- 10 Niyazi M., Brada M., Chalmers A.J., Combs S.E., Erridge S.C., Fiorentino A., et al. ESTRO-ACROP guideline «target delineation of glioblastomas». *Radiother Oncol.* 2016;118(1):35–42. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.003
- 11 Oppitz U., Maessen D., Zunterer H., Richter S., Flentje M. 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radiother Oncol.* 1999;53(1):53–7. DOI: 10.1016/s0167-8140(99)00117-6
- 12 Gebhardt B.J., Döbelbower M.C., Ennis W.H., Bag A.K., Markert J.M., Fiveash J.B. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide. *Radiat Oncol.* 2014;9:130. DOI: 10.1186/1748-717X-9-130
- 13 Navarria P., Pessina F., Franzese C., Tomatis S., Perrino M., Cozzi L., et al. Hypofractionated radiation therapy (HFRT) versus conventional fractionated radiation therapy (CRT) for newly diagnosed glioblastoma patients. A propensity score matched analysis. *Radiother. Oncol.* 2018;127(1):108–13. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.006
- 14 Azoulay M., Chang S.D., Gibbs I.C., Hancock S.L., Pollom E.L., Harsh G.R., et al. A phase I/II trial of 5-fraction stereotactic radiosurgery with 5-mm margins with concurrent temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: primary outcomes. *Neuro-Oncol.* 2020;22(8):1182–9. DOI: 10.1093/neuonc/noaa019
- 15 Guram K., Smith M., Ginader T., Bodeker K., Pelland D., Pennington E., et al. Using smaller-than-standard radiation treatment margins does not change survival outcomes in patients with high-grade gliomas. *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(1):16–23. DOI: 10.1016/j.prro.2018.06.001
- 16 Minniti G., Tini P., Giraffa M., Capone L., Raza G., Russo I., et al. Feasibility of clinical target volume reduction for glioblastoma treated with standard chemoradiation based on patterns of failure analysis. *Radiother Oncol.* 2023;181:109435. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.11.024

- 17 Kumar N., Kumar R., Sharma S.C., Mukherjee A., Khandelwal N., Tripathi M., et al. Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. *Neurooncol Pract.* 2020;7(1):86–93. DOI: 10.1093/nop/npz024
- 18 Karschnia P., Young J.S., Dono A., Häni L., Sciortino T., Bruno F., et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro-Oncol.* 2023;25(5):940–54. DOI: 10.1093/neuonc/noac193
- 19 Hayes A.R., Jayamanne D., Hsiao E., Schembri G.P., Bailey D.L., Roach P.J., et al. Utilizing 18F-fluoroethyltyrosine (FET) positron emission tomography (PET) to define suspected nonenhancing tumor for radiation therapy planning of glioblastoma. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(4):230–8. DOI: 10.1016/j.pro.2018.01.006
- 20 Fleischmann D.F., Unterrainer M., Schön R., Corradini S., Maihöfer C., Bartenstein P., et al. Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through 18F-fluoroethyltyrosine PET? — A recurrence pattern analysis. *Radiother Oncol.* 2020;145:49–55. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.12.005
- 21 Tinkle C.L., Duncan E.C., Doubrovin M., Han Y., Li Y., Kim H., et al. Evaluation of 11C-methionine PET and anatomic MRI associations in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Nuclear Med.* 2019;60(3):312–9. DOI: 10.2967/jnumed.118.212514
- 22 Brat D.J., Aldape K., Colman H., Holland E.C., Louis D.N., Jenkins R.B., et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):805–10. DOI: 10.1007/s00401-018-1913-0
- 23 Tesileanu C.M.S., Dirven L., Wijnenga M.M.J., Koekkoek J.A.F., Vincent A.J.P.E., Dubbink H.J., et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-Oncol.* 2020;22(4):515–23. DOI: 10.1093/neuonc/noz200
- 24 Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncol.* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
- 25 Ferrat D., Murat B., Omer S., Selcuk D., Bora U., Hakan G., et al. Review of dose fractionation schemes for pontine glioma irradiation. *J Surg Res.* 2020;6(1):73–8. DOI: 10.17352/2455-2968.000101
- 26 Panshin G.A. On the issue of modern radiotherapy of brain stem gliomas in adult patients. *Difficult Patient.* 2021;19(2):54–6 (In Russ.). DOI: 10.24412/2074-1995-2021-2-54-56
- 27 Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., Kobayakov G.L., Matsko M.V., Naskhletashvili D.R., et al. Primary central nervous system tumors. 2024;14(3s2-1):183–211 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-10
- 28 Panagiotis P., Goyal A., Lu V.M., Alvi M.A., Bydon M., Kizilbash S.H., et al. The role of radiation and chemotherapy in adult patients with high-grade brainstem gliomas: results from the National Cancer Database. *J Neurooncol.* 2020;146(2):303–10. DOI: 10.1007/s11060-019-03374-x
- 29 Theeler B.J., Ellezam B., Melguizo-Gavilanes I., de Groot J.F., Mahajan A., Aldape K.D., et al. Adult brainstem gliomas: Correlation of clinical and molecular features. *J Neurol Sci.* 2015;353(1–2):92–7. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.014
- 30 Bisello S., Cilla S., Benini A., Cardano R., Nguyen N.P., Deodato F., et al. Dose-volume Constraints for oRganS At risk In Radiotherapy (CORSAIR): An “All-in-One” multicenter-multidisciplinary practical summary. *Curr Oncol.* 2022;29(10):7021–50. DOI: 10.3390/curroncol29100552
- 31 Paun A., Fox J., Balloy V., Chignard M., Qureshi S.T., Has-ton C.K. Combined Tlr2 and Tlr4 deficiency increases radiation-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1198–205. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.065
- 32 Kharofa J., Cohen E.P., Tomic R., Xiang Q., Gore E. Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):238–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.013
- 33 Emami B., Lyman J., Brown A., Cola L., Goitein M., Munzenrider J. E., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109–22. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-y
- 34 Mayo C., Yorke E., Merchant T.E. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S36–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.078
- 35 Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):36–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- 36 Fan X., Huang Y., Xu P., Min Y., Li J., Feng M., et al. Dosimetric analysis of radiation-induced brainstem necrosis for nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT. *BMC Cancer.* 2022;22:178. DOI: 10.1186/s12885-022-09213-z

© Никульшина Я.О., Клиновицкая М.И., Бакутина Л.С., 2025

© Nikulshina Ya.O., Klinovitskaya M.I., Bakutina L.S., 2025

Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Усл. п. л. 9,5. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 23.09.2025. Дата выхода: 29.09.2025. Свободная цена.
16+
Отпечатано в издательстве «Триада»
Россия, 170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >