

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 11, № 1, 2021
Vol. 11, No. 1, 2021

16+

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

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 11, № 1, 2021

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Плечев Владимир Вячеславович,

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

Ответственный секретарь

Ишметов Владимир Шамильевич,
д.м.н., проректор по воспитательной и социальной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры
госпитальной хирургии, зав. отделением сердечно-сосудистой
и рентгенхирургии и отделом рентгенхирургических методов
диагностики и лечения

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)
В.А. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара)
О.Н. Липатов — д.м.н., профессор (Уфа)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор
(Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.
(Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD
(Регенсбург, Германия)
Шигуанг Джао (Shiguang Zhao) — Prof., MD-PhD (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск А.В. Самородов

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка О.А. Юнина

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, 96/98, оф. 625
тел./факс: +7 (347) 273-56 -97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

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

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 11, No. 1, 2021

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

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

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

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

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

Vladimir V. Plechev,

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

Executive Editor

Vladimir Sh. Ishmetov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Educational and Social Work of Bashkir State Medical University, Professor of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Cardiovascular and Roentgenosurgery and the Interventional Radiology Department

Editorial Board

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

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

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 N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Kazuo Umezawa — Professor (Nagakute, Japan)

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

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

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

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

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

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Aleksandr V. Samorodov

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Olga A. Yunina

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., of. 625, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

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

<http://surgonco.ru>

e-mail: csurgonco@mail.ru

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

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 11, № 1, 2021

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Е. Орлов, О.И. Каганов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев, А.П. Борисов, П.Л. Круглова
Математическая модель достижения полного морфологического регресса
у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный рак молочной железы».....5
- Г.Х. Мирасова, И.З. Салимгареев, М.О. Логинов, А.И. Грицаенко, М.А. Нартайлаков
Методы профилактики печеночной недостаточности после обширных резекций печени10
- А.Л. Чарышкин, Э.А. Кешян
Результаты лечения больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью15
- З.М. Сигал, О.В. Сурнина
Устройство для пункционной биопсии щитовидной и молочных желез20

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- В.В. Плечев, В.Ш. Ишметов, А.В. Павлов, Р.Э. Абдрахманов, Т.Р. Ибрагимов, С.И. Благодаров,
А.Р. Гилемханов, Е.Н. Герасименко, М.А. Каримов
Транскатетерная имплантация аортального клапана при стенозе аортального отверстия:
клинический случай.....29
- Т.Н. Хафизов, Р.Р. Хафизов, И.Е. Николаева, И.А. Идрисов, Е.Е. Абхаликова,
С.М. Карасев, Д.Р. Хафизова
Применение stent-in-stent методики для эндоваскулярной коррекции рестеноза
правой внутренней сонной артерии (клинический случай).....33
- А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллина, И.Р. Рахматуллина, И.И. Мусин, А.Р. Молоканова
Модифицированная операция Порро при злокачественной опухоли яичника: клинический случай41
- С.П. Мужиков, М.Ю. Еременко
Клинический случай выполнения гемитиреоидэктомии слева у пациентки с сочетанным раком
щитовидной железы, ранее прооперированной по поводу опухоли правой доли46
- О.В. Галимов, В.О. Ханов, Ф.Р. Нагаев, Р.Р. Сайфуллин, Д.М. Минигалин, Г.И. Вагизова
Клинические случаи желчнокаменной тонкокишечной непроходимости51

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- П.А. Лушникова, Е.С. Сухих, П.В. Ижевский, Я.Н. Сутыгина, М.А. Татарченко, И.Б. Пыжова
Современные методы лучевой терапии рака шейки матки.....58
- К. Умезава, Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Р.С. Ямиданов, Р.А. Амиров, Е.И. Жук
Противоопухолевая активность дегидроксиметилэпоксихиномина (DHMEQ) (обзор литературы).....68
- З.Р. Хисматуллина, В.В. Чеботарев, Ю.А. Закирова, А.А. Яшкина
Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике онкологической патологии:
современные аспекты и перспективы применения.....76
- Ш.Х. Ганцев, М.В. Забелин, К.Ш. Ганцев, А.А. Измайлов, Ш.Р. Кзыргалин
Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса.....85
- В.Н. Павлов, А.А. Казихинов, Р.А. Казихинов, М.А. Агавердиев, И.Ф. Гареев,
О.А. Бейлерли, Б.З. Мазоров
Стромально-васкулярная фракция: биология и потенциальное применение.....92

ИСПРАВЛЕНИЯ

- Изменение авторства: Особенности метастазирования рака яичника.....100

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 11, No. 1, 2021

ORIGINAL STUDIES

- Andrey E. Orlov, Oleg I. Kaganov, Vladimir N. Saveliev, Maxim V. Tkachev, Alexander P. Borisov, Polina L. Kruglova
A Mathematical Model for Complete Morphological Regression
5..... in Primary Operable HER2-Positive Breast Cancer
- Guldar Kh. Mirasova, Ildar Z. Salimgareev, Maxim O. Loginov, Andrey I. Gritsaenko, Mazhit A. Nartaylakov
10..... Prevention of Liver Failure in Extended Hepatic Resection
- Alexey L. Charyshkin, Eric A. Keshyan
15..... Acute Bowel Obturation: Treatment Outcomes
- Zoltan M. Sigal, Olga V. Surnina
20..... A Tool for Thyroid and Breast Punch Biopsy

CLINICAL CASE

- Vladimir V. Plechev, Vladimir Sh. Ishmetov, Aleksey V. Pavlov, Rustam E. Abdrakhmanov, Teimyr R. Ibragimov, Sergei I. Blagodarov, Albert R. Gilemkhanov, Ekaterina N. Gerasimenko, Marat A. Karimov
29..... Transcatheter Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis: a Clinical Case
- Timur N. Khafizov, Radik R. Khafizov, Irina E. Nikolaeva, Ilyas A. Idrisov, Elena E. Abkhalikova, Sergey M. Karasev, Dina R. Khafizova
33..... Stent-in-Stent Endovascular Correction in Right Internal Carotid Artery Restenosis: a Clinical Case
- Alfiya G. Yashchuk, Irina B. Fatkullina, Irina R. Rahmatullina, Ilnur I. Musin, Anzhella R. Molokanova
41..... Modified Porro's Operation in Ovarian Cancer: a Clinical Case
- Stanislav P. Muzhikov, Marina Iu. Eremenko
46..... Left Hemithyroidectomy in Combined Thyroid Cancer with Previous Right Lobe Tumour Surgery: a Clinical Case
- Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Farit R. Nagaev, Rustam R. Sayfullin, Daniil M. Minigalin, Gulnaz I. Vagizova
51..... Clinical Cases of Gallstone Ileus

LITERATURE REVIEW

- Polina A. Lushnikova, Evgeniya S. Sukhikh, Pavel V. Izhevsky, Yana N. Sutygina, Mariya A. Tatarchenko, Irina B. Pyzhova
58..... Modern Techniques for Cervical Cancer Radiotherapy
- Kazuo Umezawa, Shamil Kh. Gantsev, Shamil R. Kzyrgalin, Renat S. Yamidanov, Rustem A. Amirov, Ekaterina I. Zhuk
68..... Antitumour Activity of Dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ): a Literature Review
- Zarema R. Khismatullina, Vyacheslav V. Chebotarev, Yulia A. Zakirova, Adelita A. Jashkina
76..... Confocal Laser Scanning Microscopy in Cancer Diagnosis: Current Issues and Application Outlook
- Shamil Kh. Gantsev, Maksim V. Zabelin, Kamil Sh. Gantsev, Adel A. Izmailov, Shamil R. Kzyrgalin
85..... Peritoneal Carcinomatosis: Current State of the Art and Schools of Thought
- Valentin N. Pavlov, Albert A. Kazikhinurov, Rustem A. Kazikhinurov, Murad A. Agaverdiev, Ilgiz F. Gareev, Ozal A. Beylerli, Bakhodur Z. Mazorov
92..... Stromal Vascular Fraction: Biology and Application Outlook

ERRATUM

- 100..... Corrigendum: Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9>



Математическая модель достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный рак молочной железы»

А.Е. Орлов^{1,2}, О.И. Каганов^{1,2}, В.Н. Савельев¹, М.В. Ткачев^{1,2,*}, А.П. Борисов^{1,2}, П.Л. Круглова¹

¹ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Самара

² Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара

* **Контакты:** Ткачев Максим Валерьевич, e-mail: m9277477577@mail.ru

Орлов Андрей Евгеньевич —
д.м.н., кафедра организации здравоохранения,
orcid.org/0000-0001-6145-3343

Каганов Олег Игоревич —
д.м.н., профессор, кафедра онкологии,
orcid.org/0000-0003-1765-6965

Савельев Владимир Николаевич —
к.м.н., онкологическое отделение (общая онкология),
orcid.org/0000-0001-7647-1608

Ткачев Максим Валерьевич —
к.м.н., онкологическое отделение (общая онкология), кафедра онкологии,
orcid.org/0000-0002-4183-0647

Борисов Александр Павлович —
к.м.н., онкологическое отделение (общая онкология), кафедра онкологии,
orcid.org/0000-0002-9015-223X

Круглова Полина Леонидовна —
поликлиническое отделение,
orcid.org/0000-0002-8889-3645

Аннотация

Введение. В зависимости от биологического подтипа опухоли рак молочной железы (РМЖ) подразделяется на люминальный А и В, HER2-позитивный и трижды негативный. Согласно современным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, в плане комбинированного лечения больным при HER2-позитивном биологическом подтипе необходимо проведение таргетной химиотерапии в неоадъювантном режиме. Однако сейчас отсутствует соответствующая модель прогнозирования эффективности такого лечения для пациентов с данным биологическим подтипом.

Цель исследования. Разработать математическую модель и программу для ЭВМ для расчета достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный РМЖ».

Материалы и методы. Для определения статистически значимых предикторов оценивался результат лечения 103 больных с диагнозом «HER2-позитивный РМЖ», которым проводилась неоадъювантная таргетная химиотерапия. Создана модель бинарной логистической регрессии, в которой определена зависимость дихотомической переменной от ряда предикторов.

Результаты и обсуждение. В результате многофакторного анализа разработана математическая модель и программа для ЭВМ «Расчет достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста» после неоадъювантной химиотерапии». По данным проведенного исследования можно считать, что программа обеспечивает автоматизацию и систематизацию расчета достижения полного морфологического регресса до проведения неоадъювантной таргетной химиотерапии и может быть использована в клинической практике для составления оптимальной схемы лечения пациентов с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный РМЖ».

Заключение. Разработанная математическая модель и компьютерная программа для ЭВМ при высоких диагностических значениях чувствительности 92 %, специфичности 97,33 % и точности 93,21 % позволяет рассчитать риск достижения полного морфологического регресса до проведения неоадъювантной таргетной химиотерапии.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, протоонкогена белки, трастузумаб, неоадъювантная химиотерапия, полный морфологический регресс, математическая модель, программа для ЭВМ

Для цитирования: Орлов А.Е., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачев М.В., Борисов А.П., Круглова П.Л. Математическая модель достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный рак молочной железы». Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):5–9. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9>

A Mathematical Model for Complete Morphological Regression in Primary Operable HER2-Positive Breast Cancer

Andrey E. Orlov —
Dr. Sci. (Med.), Department of
Healthcare Management,
orcid.org/0000-0001-6145-3343

Oleg I. Kaganov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart-
ment of Oncology,
orcid.org/0000-0003-1765-6965

Vladimir N. Saveliev —
Cand. Sci. (Med.), Oncology
Unit (general oncology),
orcid.org/0000-0001-7647-1608

Maxim V. Tkachev —
Cand. Sci. (Med.), Oncology
Unit (general oncology),
Department of Oncology,
orcid.org/0000-0002-4183-0647

Alexander P. Borisov —
Cand. Sci. (Med.), Oncology
Unit (general oncology),
Department of Oncology,
orcid.org/0000-0002-9015-223X

Polina L. Kruglova —
Outpatient Unit,
orcid.org/0000-0002-8889-3645

Andrey E. Orlov^{1,2}, Oleg I. Kaganov^{1,2}, Vladimir N. Saveliev¹, Maxim V. Tkachev^{1,2,*}, Alexander P. Borisov^{1,2}, Polina L. Kruglova¹

¹ Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russian Federation

² Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

* **Correspondence to:** Maxim V. Tkachev, e-mail: m9277477577@mail.ru

Abstract

Background. Breast cancer (BC) is distinguished with its biological tumour subtypes as luminal A, B, HER2-positive and triple-negative. The current clinical guidelines of the Russian Ministry of Health prescribe neoadjuvant targeted chemotherapy as combined treatment in the HER2-positive cancer subtype. An adequate model for treatment efficacy prediction in such patients had been missing to date.

Aim. Development of a mathematical model and its computer realisation for complete morphological regression estimation in patients with primary operable HER2-positive breast cancer.

Materials and methods. Statistically significant predictors were estimated with the treatment outcome data on 103 HER2-positive breast cancer cases with neoadjuvant targeted chemotherapy. A binary logistic regression model was developed to account for a dichotomous variable dependency on certain predictors.

Results and discussion. Multivariate analysis laid out a mathematical model and software “Complete morphological regression estimation in primary operable EGFR-expressing breast cancer under neoadjuvant chemotherapy”. Our results attest that the program correctly automates a systematic estimation of complete morphological regression achieved prior to neoadjuvant targeted chemotherapy and is clinically justified for optimising treatment regimens in primary operable HER2-positive BC.

Conclusion. The mathematical model and computer program developed estimate the rate of complete morphological regression achieved prior to neoadjuvant targeted chemotherapy with a high 92 % sensitivity, 97.33 % specificity and 93.21% accuracy.

Keywords: HER2-positive breast cancer, proto-oncogene proteins, trastuzumab, neoadjuvant chemotherapy, complete morphological regression, mathematical model, computer program

For citation: Orlov A.E., Kaganov O.I., Saveliev V.N., Tkachev M.V., Borisov A.P., Kruglova P.L. A Mathematical Model for Complete Morphological Regression in Primary Operable HER2-Positive Breast Cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):5–9. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9>

Введение

По данным N.N. Semsarzadeh, K.K. Tadisina, J. Maddox и соавт. (2015), рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль у женщин [1]. В исследовании H. Suh, A.Y. Lee, E.J. Park и соавт. (2016) “Negative pressure wound therapy on closed surgical wounds with dead space: animal study using a swine model” доказано, что каждая восьмая женщина в мире заболевает РМЖ в различных возрастных промежутках [2–4]. В зависимости от биологического подтипа опухоли РМЖ подразделяется на люминальный А и В, HER2-позитивный и трижды негативный. HER2-позитивный тип роста характеризуется отсутствием рецепторов к эстрогену и прогестерону и гиперэкспрессией HER2/Neu [5–7]. Данный подтип РМЖ наиболее часто встречается в возрасте от 40 до 50 лет [9–12]. В плане комбинированного лечения больных с данным биологическим подтипом необходимо проведение химиотерапии с трастузумабом [13, 14]. Однако на данный момент отсутствует соответствующая модель прогнозирования эффективности такого лечения для пациентов с этим биологическим подтипом [15].

Цель исследования: разработать математическую модель и программу для ЭВМ для расчета достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом первично-операбельного HER2-позитивного РМЖ.

Материалы и методы

На базе Самарского областного клинического онкологического диспансера выполнено спланированное ретроспективное исследование результатов комбинированного лечения 103 больных с диагнозом первично-операбельного HER2-позитивного РМЖ. Возраст пациентов был от 39 до 52 лет, средние значения $48,18 \pm 4,21$ года. У 87 (84,47 %) больных диагностирована 2-я стадия заболевания по системе TNM, у 16 (15,53 %) — 3-я стадия. При анализе уровня экспрессии Ki-67 в опухолевой ткани у 60 (58,25 %) пациентов превышал 20 %, менее 20 % был у 43 (41,75 %) человек. В предоперационном периоде больным проведено от 4 до 8 курсов химиотерапии.

Для определения ответа опухоли на неоадъювантную терапию проводилось гистологическое исследование опухолевой ткани с оценкой достижения полного морфологического регресса, который, по данным источников литературы, коррелирует с показателями общей выживаемости у больных с диагнозом РМЖ. Для построения математической модели проведен поиск статистически значимых предикторов, влияющих на достижение полного морфологического регресса в результате неоадъювантной химиотерапии трастузумабом.

Для создания математической модели использовалась множественная линейная регрессия, которая подразумевает, что зависимая переменная представляет собой функцию независимых переменных: $L = P_0 + P_1X_1 + P_2X_2 + \dots + P_nX_n$, где L — зависимая переменная, P_0 — константа, $P_1, P_2, \dots, P_n$ — коэффициенты регрессии, $X_1, X_2, \dots, X_n$ — предикторы.

Для оценки вероятности достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом РМЖ после неоадъювантной терапии была создана модель бинарной логистической регрессии, в которой возможно исследовать зависимость дихотомической переменной от ряда предикторов.

Стартовая модель логистической регрессии имеет вид: $A = 1 / (1 + e^{-L})$, где A — вероятность того, что произойдет интересующее событие, $e = 2,71$ (основание натуральных логарифмов), L — формула множественной линейной регрессии.

Для определения статистически значимых предикторов использовался результат лечения 103 больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия. Результаты кодировались следующим образом: достигнут полный морфологический регресс — 1; полный морфологический регресс не достигнут — 0. В математическую модель вошли предикторы: возраст пациента, размер молочной железы, гистологическая форма рака молочной железы, гистологическая дифференцировка опухоли, размер первичной опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, уровень экспрессии Ki-67, число курсов химиотерапии, уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки, уровень экспрессии EGFR1, уровень экспрессии VEGFR-2.

Результаты и обсуждение

В исследовании математическая модель построена в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда. Проводилось пошаговое исключение предикторов в программе SPSS 10.0. Изначально брались в расчет одиннадцать предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель.

В результате была получена модель, включающая четыре наиболее значимых предиктора (X_1 – X_4), влияющих на эффективность химиотерапии: X_1 — уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани; X_2 — уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки в биопсийном материале; X_3 — уровень экспрессии Ki-67; X_4 — уровень экспрессии VEGFR-2.

Параметры математической модели для достижения полного морфологического регресса неоадъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ представлены в таблице 1.

Проведена проверка значимости предикторов на основании алгоритма Вальда, в результате чего установлено, что все четыре предиктора статистически отличались от 0, при этом число степеней свободы в данном случае соответствовало 1.

Таким образом, итоговый вид математической модели по расчету достижения полного морфологического регресса в результате неоадъювантной химиотерапии выглядит следующим образом:

$$A = 1 / (1 + 2,71^{-L}),$$

где $L = 5,38 - 11,2X_1 + 5,98X_2 + 12,4X_3 - 5,39X_4$.

Предикторы	X	Коэффициент регрессии P	Значение коэффициента P	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость
Уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани	X_1	P_1	-11,243	1,934	6,126	1	0,022
Уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки в биопсийном материале	X_2	P_2	5,985	0,021	5,436	1	0,047
Уровень экспрессии Ki-67	X_3	P_3	12,407	0,019	4,142	1	0,041
Уровень экспрессии VEGFR-2	X_4	P_4	-5,391	0,011	4,235	1	0,031

Таблица 1. Параметры математической модели для достижения полного морфологического регресса неоадъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ
Table 1. Model values of achieved complete morphological regression under neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive BC

Порог отсечения для математической модели составляет 0,5. При результатах $A \geq 0,5$ — высокая вероятность достижения полного морфологического регресса, при $A < 0,5$ — низкая вероятность достижения полного морфологического регресса.

У 103 пациентов на основании расчетов математической модели можно было прогнозировать следующее: у 25 из них эффективность подтверждена по данным гистологического исследования, у 23 пациентов истинно положительный результат — ИПР, оставшиеся 2 составили ложноположительный результат (ЛПР). Отсутствие полного морфологического регресса зафиксировано в 78 наблюдениях, из них у 5 пациентов по данным гистологического исследования ложноотрицательный результат — ЛОР, у остальных 73 истинно отрицательный результат — ИОР. Рассчитаны показатели информативности математической модели при точке отсечения 0,5.

Чувствительность = $(\text{ИПР} / (\text{ИПР} + \text{ЛОР})) \times 100 = 23 / (23 + 2) \times 100 = 92 \%$.

Специфичность = $(\text{ИОР} / (\text{ИОР} + \text{ЛПР})) \times 100 = 73 / (73 + 2) \times 100 = 97,33 \%$.

Точность = $((\text{ИПР} + \text{ИОР}) / (\text{ИПР} + \text{ЛПР} + \text{ЛОР} + \text{ИОР})) \times 100 = (23 + 73) / (23 + 3 + 5 + 73) \times 100 = 93,21 \%$. При точке отсечения, равной 0,5, математической моделью верно определена вероятность достижения полного морфологического регресса в 93,88 % случаев.

На основании данной математической модели была разработана и интегрирована в клиническую практику компьютерная программа, позволяющая рассчитать вероятность достижения полного морфологического регресса после неоадъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ (рис. 1).

При использовании математической модели компьютерная программа определяет вероятность достижения полного морфологического регресса после неоадъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ. При проведении расчетов были получены значения от 0 до 1. Компьютерная программа выдает два варианта решения в зависимости от полученных значений: высокую либо низкую вероятность достижения полного морфологического регресса.

Программа для ЭВМ «Расчет достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста» после неоадъювантной химиотерапии» запатентована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017660827 от 27.09.2017).

Прогнозирование эффективности лечения с персонализированным подходом для каждого пациента по данным многочисленных современных исследований является наиболее актуальной задачей современной онкологии [3, 7, 14, 15]. Решение данной задачи позволит существенно повысить эффективность лечения, оптимизируя экономические затраты [6, 14].

По данным проведенного исследования можно считать, что разработанная программа обеспечивает автоматизацию и систематизацию расчета достижения полного морфологического регресса

Рисунок 1. Расчет достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом первично-операбельного рака молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста после неоадъювантной химиотерапии

Figure 1. Modelling of complete morphological regression in primary operable EGFR-expressing BC under neoadjuvant chemotherapy

до проведения неоадьювантной таргетной химиотерапии и может быть использована в клинической практике для составления оптимальной схемы лечения пациентов с диагнозом первично-операбельного HER2-позитивного РМЖ.

Заключение

Таким образом, разработанная в условиях Самарского областного клинического онкологического диспансера математическая модель и компьютерная программа для ЭВМ при высоких диагностических значениях чувствительности 92 %, специфичности 97,33 % и точности 93,21 % позволяет рассчитать риск достижения полного морфологического регресса до проведения неоадьювантной химиотерапии. В результате данная разработка дает возможность правильно подобрать схему лечения больных с диагнозом первично-операбельного HER2-позитивного РМЖ.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Semsarzadeh N.N., Tadisina K.K., Maddox J., Chopra K., Singh D.P. Closed incision negative-pressure therapy is associated with decreased surgical-site infections: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(3):592–602. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001519
- 2 Suh H., Lee A.Y., Park E.J., Hong J.P. Negative pressure wound therapy on closed surgical wounds with dead space: animal study using a swine model. *Ann Plast Surg.* 2016;76(6):717–22. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000231
- 3 Pachowsky M., Gusinde J., Klein A., Lehl S., Schulz-Drost S., Schlechtweg P., et al. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36(4):719–22. DOI: 10.1007/s00264-011-1321-8
- 4 de Glas N.A., Kiderlen M., Bastiaannet E., de Craen A.J., van de Water W., van de Velde C.J., et al. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(2):561–9. DOI: 10.1007/s10549-013-2462-9
- 5 Schoormans D., Czene K., Hall P., Brandberg Y. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in breast cancer survivors and controls. *Acta Oncol.* 2015;54(5):727–34. DOI: 10.3109/0284186X.2014.998277
- 6 Chen J.Y., Huang Y.J., Zhang L.L., Yang C.Q., Wang K. Comparison of oncoplastic breast-conserving surgery and breast-conserving surgery alone: a meta-analysis. *J Breast Cancer.* 2018;21(3):321–9. DOI: 10.4048/jbc.2018.21.e36
- 7 Galimberti V., Morigi C., Bagnardi V., Corso G., Vicini E., Fontana S.K.R., et al. Oncological outcomes of nipple-sparing mastectomy: a single-center experience of 1989 patients. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(13):3849–57. DOI: 10.1245/s10434-018-6759-0
- 8 Wörmann B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment. *Med Monatsschr Pharm.* 2017;40(2):55–64. PMID: 29952495
- 9 Song E., Hu H. (eds.). *Translational research in breast cancer: biomarker diagnosis, targeted therapies and approaches to precision medicine.* Singapore: Springer; 2017. 418 p.
- 10 Pitman J.A., McGinty G.B., Soman R.R., Drotman M.B., Reichman M.B., Arleo E.K. Screening mammography for women in their 40s: the potential impact of the American cancer society and U.S. preventive services task force breast cancer screening recommendations. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(3):697–702. DOI: 10.2214/AJR.16.17759
- 11 Mina L.A., Storniolo A.M., Kipfer H.D., Hunter C., Ludwig K.K. *Breast Cancer Prevention and Treatment.* Springer; 2016. 110 p.
- 12 Ring A., Parton M. (eds.). *Breast Cancer Survivorship: Consequences of early breast cancer and its treatment.* Cham:Springer; 2016. 114 p.
- 13 Practice bulletin No. 164: diagnosis and management of benign breast disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):e141–56. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001482
- 14 Yamamoto S., Suga K., Maeda K., Maeda N., Yoshimura K., Oka M. Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional computed tomography-lymphography: a 12-year study. *Breast Cancer.* 2016;23(3):456–62. DOI: 10.1007/s12282-015-0584-0
- 15 Xu Y., Bai X., Chen Y., Jiang L., Hu B., Hu B., et al. Application of real-time elastography ultrasound in the diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):10234. DOI: 10.1038/s41598-018-28474-y

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14>

Методы профилактики печеночной недостаточности после обширных резекций печени

Мирасова Гульдар
Хасановна —
отделение анестезиологии
и реаниматологии № 1

Салимгареев Ильдар
Зуфарович —
к.м.н., хирургическое от-
деление № 1

Логинов Максим
Олегович —
отделение рентгенэндова-
скулярных диагностики и
лечения

Грицаенко Андрей
Иванович —
к.м.н., кафедра общей хирур-
гии с курсами транспланта-
тологии и лучевой диагностики
ИДПО

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

Г.Х. Мирасова², И.З. Салимгареев², М.О. Логинов², А.И. Грицаенко¹, М.А. Нартайлаков^{1,2,}*

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. Послеоперационная недостаточность является основной причиной неблагоприятных исходов после резекций печени большого объема. Лечение пострезекционной печеночной недостаточности требует включения интенсивных, в том числе экстракорпоральных, методов. Сложности коррекции печеночной недостаточности диктуют необходимость продолжения поиска путей предупреждения ее тяжелых форм.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов 228 резекций печени различного объема: малого (55,7 %), большого (26,8 %), и расширенных операций (17,5 %) по поводу злокачественных, доброкачественных и паразитарных поражений печени. Изучали частоту развития пострезекционной печеночной недостаточности по критериям ISGLS.

Результаты и обсуждение. В раннем послеоперационном периоде печеночная недостаточность развилась у 58 (25,4 %) пациентов, в том числе у 5 из 127 резекций печени малого объема (3,9 %), у 18 — после резекции большого объема (29,5 %) и у 35 — после 40 расширенных резекций (87,5 %). Легкие формы печеночной недостаточности (класс А) регистрировались в 12,3 %, тяжелые формы классов В и С — в 9,2 и 3,9 % случаев соответственно. Предложено определение объема планируемого остатка печени после ее резекции проводить не по количеству удаляемых сегментов, а по результатам КТ-волюметрии: малый объем планируемого остатка — более 70 %, большой объем — 36–70 %, расширенный — 25–35 %.

Для уменьшения частоты развития послеоперационной печеночной недостаточности предложены методики двухэтапных расширенных резекций печени: на первом этапе — рентгенэндоваскулярная эмболизация правой воротной вены (РЭПВВ) или интраоперационная ее перевязка с разделением ткани печени (ALPPS).

Сравнительная оценка результатов расширенных резекций печени ($n = 40$) показала, что частота и тяжесть развития печеночной недостаточности при одноэтапных операциях достоверно ($p < 0,05$) выше, чем после двухэтапных вмешательств.

Заключение. Печеночная недостаточность является основной причиной летальных исходов после обширных и расширенных резекций печени. Дооперационная КТ-волюметрия позволяет более точно определить объем планируемого остатка печени после резекции. Проведение расширенных резекций печени в два этапа позволяет достоверно снизить частоту и тяжесть развития послеоперационной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: резекция печени, печеночная недостаточность, послеоперационные осложнения, КТ-волюметрия, объем печени, печеночная энцефалопатия

Для цитирования: Мирасова Г.Х., Салимгареев И.З., Логинов М.О., Грицаенко А.И., Нартайлаков М.А. Методы профилактики печеночной недостаточности после обширных резекций печени. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):10–14. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14>

Prevention of Liver Failure in Extended Hepatic Resection

Guldar Kh. Mirasova², Ildar Z. Salimgareev², Maxim O. Loginov², Andrey I. Gritsaenko¹, Mazhit A. Nartaylakov^{1,2,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

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

Guldar Kh. Mirasova —
Anaesthesiology and Intensive
Care Unit No. 1

Ildar Z. Salimgareev —
Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit
No. 1

Maxim O. Loginov —
Department of Endovascular
Interventional Radiology

Andrey I. Gritsaenko —
Cand. Sci. (Med.), Department
of General Surgery with Trans-
plantology and Radiodiagnosis
courses for Advanced Profes-
sional Education

Mazhit A. Nartaylakov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart-
ment of General Surgery with Trans-
plantology and Radiodiagnosis
courses for Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0001-8673-0554

Abstract

Background. Postoperative failure is a major cause of adverse outcomes in extensive liver resection. Post-resection liver failure requires intensive, including extracorporeal, care. Issues in correcting liver failure warrant novel approaches to prevent severe cases.

Materials and methods. A retrospective analysis of 228 various-extent liver resections included minor (55.7 %), major (26.8 %) and extended (17.5 %) operations for malignant, benign and parasitic liver lesions. The post-resection liver failure rate has been graded according to ISGLS.

Results and discussion. Postoperative hepatic failure developed in 58 (25.4 %) cases, including 5 of 127 minor (3.9 %) resections, 18 major (29.5 %) and 35 of 40 extended resections (87.5 %). Mild class A liver failures were reported in 12.3 %, and severe classes B and C — in 9.2 % and 3.9 % cases, respectively.

CT volumetry in place of the number of resected segments is suggested as a criterion to grade the expected post-resection residual liver, with >70 % defining a minor, 36–70 % — major and 25–35 % — extended expected residual liver.

A two-staged extended hepatic resection approach is proposed to reduce postoperative liver failure, with vascular radiology-guided right portal vein embolisation (RPVE) or associating liver partition and portal vein ligation (ALPPS) at stage 1.

A comparison of extended hepatic resection outcomes ($n = 40$) showed a significantly higher rate and severity of liver failure in single- vs. two-staged operations ($p < 0.05$).

Conclusion. Liver failure is a leading cause of death in major and extended hepatic resection. Preoperative CT volumetry allows a more accurate volumetric control of expected post-resection residual liver. Two-staged extended hepatic resection can reliably reduce the rate and severity of postoperative liver failure.

Keywords: hepatic resection, liver failure, postoperative complications, CT volumetry, liver volume, hepatic encephalopathy

For citation: Mirasova G.Kh., Salimgareev I.Z., Loginov M.O., Gritsaenko A.I., Nartaylakov M.A. Prevention of Liver Failure in Extended Hepatic Resection. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):10–14. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14>

Введение

Одним из основных осложнений раннего послеоперационного периода после резекций печени, влияющих на прогноз, является печеночная недостаточность (ПН) [1–3]. Тяжелые формы ПН развиваются после резекций печени большого объема [4] либо выполненных на фоне предсуществующего цирроза печени [5, 6]. Печеночная недостаточность является основной причиной летальных исходов после резекций печени [7–9]. При этом до сих пор четко не определены предикторы развития послеоперационной печеночной энцефалопатии. Терапия нацелена исключительно на восстановление сердечного, респираторного и почечного гемодинамического статуса [10]. Вспомогательные системы протезирования функции печени, такие как MARS и устройства Bio-Assistance, показали незначительную эффективность в управлении печеночной энцефалопатией и не являются предопределяющими успех [11]. В связи с вышеизложенным представляется актуальным поиск путей уменьшения частоты развития ПН после обширных

резекций печени и, как следствие, снижения послеоперационной летальности.

Материалы и методы

За последние 10 лет (2011–2020 годы) в Республиканском центре хирургической гепатологии на базе Республиканской больницы им. Г.Г. Куватова нами выполнено 228 резекций печени различного объема (табл. 1).

Как показывает ретроспективный анализ резекций печени, преобладают операции малого объема (55,7 %). Это объясняется тем, что при эхинококкозе печени увеличилось число бисегментарных резекций с цистэктомией, в том числе лапароскопических.

Распределение пациентов в зависимости от нозологических форм заболеваний печени представлено в таблице 2.

Всем пациентам до операции выполнялись лабораторные исследования крови и мочи, по показаниям определяли уровень альфа-фетопротеина, УЗИ в обычном В-режиме и в режиме ЦДК (цветового доплеровского картирования) для оценки характера кровотока в печени, КТ с внутривенным усилением, при необходимости — МРТ и МРХПГ.

Части больным, особенно при метастатических поражениях печени, выполнялись ФГДС (фиброгастродуоденоскопия) и/или ФКС (фиброколоноскопия).

В раннем послеоперационном периоде оценку развития ПН проводили по критериям ISGLS (International Study Group of Liver Surgery — Международная научно-исследовательская группа печеночной хирургии) [12]. По этим критериям ПН делит на 3 степени тяжести: класс А предполагает небольшие отклонения лабораторных и функциональных показателей от нормы (МНО <1,5, темп диуреза >0,5 мл/кг/ч, сатурация кислорода >90 %, неврологических нарушений нет). При классе В изменения показателей более выражены (МНО = 1,5–2, темп диуреза ≤0,5 мл/кг/ч, сатурация кислорода 85–90 %, имеются легкие неврологические нарушения в виде сонливости и/или заторможенности). При классе С имеются выраженные нарушения, требующие коррекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (МНО >2, признаки ОПН — острой почечной недостаточности, сатурация кислорода <85 %, имеются тяжелые неврологические нарушения в виде печеночной энцефалопатии).

Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде ПН развилась у 58 больных после 228 резекций печени, то есть практически у каждого четвертого пациента (25,4 %). Распределение пациентов по тяжести ПН в зависимости от объемов резекции печени приведено в таблице 3.

При резекциях малого объема ПН развилась лишь у 5 из 127 пациентов, то есть в 3,9 % случаев, и то класса А. А вот при больших резекциях ПН развилась у 29,5 % (у 18 из 61 оперированного), из них в легкой форме (класс А) — у 14,8 %, класса В — у 9,8 %, класса С — у 4,9 % больных. После расширенных резекций печени

№ п/п	Объем резекций печени	Количество	%
1	Малого объема:	127	55,7
	- сегментэктомия	12	5,3
	- бисегментарная резекция	97	42,5
	- трисегментэктомия	18	7,9
2	Большого объема:	61	26,8
	- левосторонняя гемигепатэктомия (S II, III, IV)	17	7,5
	- правосторонняя гемигепатэктомия (S V, VI, VII, VIII)	44	19,3
3	Расширенные резекции:	40	17,5
	- расширенная левосторонняя гемигепатэктомия (S II, III, IV + S I или часть S V)	14	6,1
	- расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (S V, VI, VII, VIII + S IV)	26	11,4
4	Итого	228	100,0

Таблица 1. Распределение выполненных резекций печени по объему
Table 1. Hepatic resections by surgery extent

№ п/п	Нозологические формы	Количество	%
1	Метастатические поражения печени:	68	29,8
	- колоректальные	54	23,7
	- неколоректальные	14	6,1
2	Первичные поражения печени:	21	9,2
	- гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)	15	6,6
	- холангиоцеллюлярный рак	6	2,6
3	Опухоли Клатскина	12	5,3
4	Паразитарные поражения печени:	97	42,5
	- альвеококкоз печени	13	5,7
	- эхинококкоз печени	84	36,8
5	Доброкачественные заболевания печени:	30	13,2
	- гемангиома печени	25	11,0
	- гепатома печени (ФНГ)	5	2,2
6	Итого	228	100,0

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от нозологических форм заболеваний печени
Table 2. Distribution of patients by liver disease nosology

ПН ожидаемо развилась у большинства больных — в 87,5 % случаев: в легкой форме — у 35,0 %, средней — в 37,5 %, тяжелой — в 15,0 % случаев.

У всех больных легкая форма ПН ($n = 28$) купировалась проведением стандартной терапии (инфузионная терапия, гепатопротекторы). Больным со средней формой ПН (класс В, $n = 21$) требуется увеличение объема интенсивной терапии с добавлением белковых препаратов (альбумин, плазма) и диуретиков. При тяжелой форме ПН (класс С, $n = 90$) требуется интенсивная терапия с ИВЛ, экстракорпоральные методы детоксикации, при ОПН — гемодиализ или ультрафильтрация.

Всего в раннем послеоперационном периоде умерло 10 (4,4 %) больных, в том числе на фоне нарастающей ПН — 6 (2,6 %). Таким образом, доля ПН в структуре послеоперационной летальности составила 60 %.

Мы считаем, что определение объема резекций печени по числу сегментов (S) печени (см. табл. 1) не всегда коррелирует с объемом остающейся после резекции части печени.

Так, нами неоднократно было замечено, что при длительном развитии очагового поражения печени, в частности при альвеококкозе, непораженная контрлатеральная левая доля печени компенсаторно гипертрофирована. В этих случаях даже после расширенной правосторонней гемигепатэктомии объем остающейся части печени составляет не менее 40–50 %.

В связи с этим мы предлагаем использовать методику определения планируемого остатка печени с помощью КТ [13, 14].

По результатам КТ-волюметрии к резекциям печени малого объема можно отнести, по нашему мнению, при планируемом объеме остатка органа более 70 %, большого объема — 36–70 %, расширенного — 25–35 %. По данной градации часть больных, перенесших расширенную резекцию печени (согласно удаляемым сегментам, см. табл. 1), имели планируемый остаток органа 36–45 %, и их можно было отнести к группе резекций большого объема.

И наоборот, при планировании резекции большого объема (типовая правосторонняя гемигепатэктомия с удалением сегментов S V–VI–VII–VIII) подсчет остатка печени был менее 35 % из-за небольшого размера левой доли, и они должны были рассматриваться нами как пациенты, нуждающиеся в расширенном объеме резекции.

В таких случаях для увеличения объема планируемого остатка резекции печени выполняются двухэтапные резекции [15, 16]. При этом на первом этапе выполняют либо рентгенэндоваскулярную эмболизацию правой воротной вены (РЭПВВ), либо интраоперационную перевязку правой ветви воротной вены с разделением ткани печени (методика ALPPS — Association liver partition vein for staged hepatectomy).

Нами с целью предупреждения развития тяжелых форм пострезекционной ПН при планируемом малом остатке печени с 2015 года используются обе методики: РЭПВВ выполнена 16 пациентам, ALPPS — 3 больным.

№ п/п	Объемы резекции печени	Печеночная недостаточность класс по ISGLS (абс, %)			
		A	B	C	Всего
1	Резекции малого объема ($n = 127$)	5 (3,9)	0	0	5 (3,9)
2	Резекции большого объема ($n = 61$)	9 (14,8)	5 (9,8)	3 (4,9)	18 (29,5)
3	Расширенные резекции ($n = 40$)	14 (35,0)	15 (37,5)	6 (15,0)	35 (87,5)
4	Итого ($n = 228$)	28 (12,3)	21 (9,2)	9 (3,9)	58 (25,4)

Таблица 3. Распределение пациентов по тяжести ПН (по ISGLS) в зависимости от объема резекции печени

Table 3. ISGLS hepatic failure severity by resection extent

№ п/п	Расширенная резекция печени	Печеночная недостаточность класс по ISGLS (абс, %)			
		A	B	C	Всего
1	Одноэтапная	4 (19,0)	8 (38,1)	9 (42,9)	21 (100,0)
2	Двухэтапная	9 (47,4)	7 (36,8)	3 (15,8)	19 (100,0)
3	Итого	13 (32,5)	15 (37,5)	12 (30,0)	40 (100,0)

Таблица 4. Распределение пациентов по частоте и тяжести развития пострезекционной ПН (по ISGLS) при планируемом малом остатке печени

Table 4. Rate and ISGLS severity of post-resection hepatic failure in minor expected residual liver

Таким образом, из 40 пациентов с планируемым малым остатком печени (25–35 %) резекция печени выполнена в один этап у 21 (52,5 %) больного, двухэтапная резекция — у 19 (47,5 %).

Нами проанализированы частота и тяжесть развития пострезекционной ПН именно у этой, самой тяжелой группы больных ($n = 40$, табл. 4).

Как видно из таблицы, частота развития тяжелых форм ПН (классы В и С) при одноэтапных операциях достоверно ($p < 0,05$) выше, чем после двухэтапных резекций. При этом, несмотря на проведение интенсивной терапии, тяжелые формы пострезекционной ПН стали основной причиной летальных исходов у 4 из 21 оперированного в один этап (19,0 %) и у 2 из 19 (10,5 %) — после двухэтапных резекций печени.

Заключение

Основной причиной летальности после обширных резекций печени является развитие тяжелых форм ПН. Для достоверного определения планируемого объема остатка печени необходимо в дооперационном периоде проведение КТ-волюметрии. Результаты двухэтапных резекций печени при планируемом малом остатке печени свидетельствуют о перспективности применения на первом этапе методик РЭПВВ и ALPPS.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Нартайлаков М.А., Грицаенко А.И., Мухамедьянов И.Ф., Мустафин А.Х., Погадаев В.В. Комбинированное лечение метастатических колоректальных опухолей печени. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(6):202–4.
- 2 Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Верещагин А.С. Печеночная недостаточность после операций на печени. Анналы хирургической гепатологии. 2014;19(3):27–32.
- 3 Белоконов В.И., Грицаенко А.И. Сочетанное поражение печени и желудка *clonorchis sinensis*. Клинический случай. Здоровоохранение, образование и безопасность. 2020;2:7–16.
- 4 Мелехина О.В., Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Цвиркун В.В., Кулезнева Ю.В., Старостина Н.С. и др. Хирургические методы профилактики печеночной недостаточности после обширной резекции печени. Анналы хирургической гепатологии. 2016;21(3):47–55. DOI: 10.16931/1995-5464.2016347-55
- 5 Шабунин А.В., Каралкин А.В., Белоусова А.П., Кизжаев Е.В., Греков Д.Н. Профилактика и лечение послеоперационной печеночной недостаточности после обширных резекций печени. Анналы хирургии. 2018;23(4):211–8. DOI: 10.18821/1560-9502-2018-23-4-211-218
- 6 Абдулхаев Ф.А., Мустафин И.Г., Фазылов В.Х., Якупова-Хусаинова Ф.М. Иммунный ответ при хроническом вирусном гепатите В. Медицинская иммунология. 2002;4(2):225.
- 7 Бургасова О., Тетова В. Современные подходы к ведению пациентов с острой печеночной недостаточностью. Врач. 2020;2:75–8. DOI: 10.29296/25877305-2020-02-16
- 8 Asenbaum U., Kaczirek K., Ba-Ssalamah A., Ringl H., Schwarz C., Waneck F, et al. Post-hepatectomy liver failure after major hepatic surgery: not only size matters. Eur Radiol. 2018;28(11):4748–56. DOI: 10.1007/s00330-018-5487-y
- 9 Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Ветошкина Т.В., Гурьянцева Л.А., Дубская Т.Ю. и др. Создание экспериментальных моделей и изучение на их основе регенераторных возможностей стволовых клеток. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007;51:5–13.
- 10 Гурьянцева Л.А., Жданов В.В., Удуд Е.В., Симанина Е.В., Хричкова Т.Ю., Дыгай А.М. Механизмы действия стимуляторов гранулоцитопоза в условиях цитостатической миелосупрессии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006;69(2):44–7.
- 11 Chan A., Zhang W.Y., Chok K., Dai J., Ji R., Kwan C., et al. ALPPS versus portal vein embolization for hepatitis-related hepatocellular carcinoma: a changing paradigm in modulation of future liver remnant before major hepatectomy. Ann Surg. 2019; Volume Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003433
- 12 Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery. 2011;149(5):713–24. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001
- 13 Громов А.И., Аллиуа Э.Л., Кульберг Н.С. Подходы к определению объема печени и факта гепатомегалии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019;100(6):347–54. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-6-347-354
- 14 Колсанов А.В., Каторкин С.Е., Зельтер П.М., Быстров С.А., Колесник И.В., Чаплыгин С.С. и др. Виртуальное планирование в абдоминальной хирургии: опыт использования в хирургии печени, селезенки и поджелудочной железы. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017;5(1):31–6. DOI: 10.24411/2308-1198-2017-00017
- 15 Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Сергеев В.И., Розенгауз Е.В. Предоперационная эмболизация воротной вены у больных злокачественными опухолями печени. Анналы хирургической гепатологии. 2013;18(4):36–44.
- 16 Чжао А.В., Гурмиков Б.Н., Вишневский В.А., Олифир А.А., Гаврилов Я.Я., Маринова Л.А. и др. Двухэтапная резекция печени при внутрипеченочном холангиоцеллюлярном раке. Анналы хирургической гепатологии. 2020;25(1):106–12.

References

- 1 Nartailakov M.A., Gritsaenko A.I., Muhamedyanov I.F., Mustafin A.H., Pogadaev V.V. Combined treatment of metastatic colorectal tumors of the liver. Bashkortostan Medical Journal. 2013;8(6):202–4 (In Russ.).
- 2 Khubutia M.S., Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., Vereshchagin A.S. Liver failure after operations on the liver. Annals of HPB Surgery. 2014;19(3):27–32 (In Russ.).
- 3 Belokonev V.I., Gritsaenko A.I. Combining liver and stomach damage of *clonorchis sinensis*. A clinical case. Health, Education and Security. 2020;2:7–16 (In Russ.).
- 4 Melekhnina O.V., Efanov M.G., Alikhanov R.B., Tsvirkun V.V., Kuleznyova Yu.V., Starostina N.S., et al. Surgical methods for liver failure prevention after advanced hepatectomies. Annals of HPB Surgery. 2016;21(3):47–55 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2016347-55
- 5 Shabunin A.V., Karalkin A.V., Belousova A.P., Kizhaev E.V., Grekov D.N. Prevention and management of postoperative liver failure after extensive liver resections. Russian Journal of Surgery. 2018;23(4):211–8 (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9502-2018-23-4-211-218
- 6 Abdulkhaev F.A., Mustafin I.G., Fazylov V.Kh., Yakupova-Khusainova F.M. Immune response in chronic hepatitis B virus infection. Medical Immunology (Russia). 2002;4(2):225 (In Russ.).
- 7 Bargasova O., Tetova V. Current approaches to managing patients with acute liver failure. Vrach (The doctor). 2020;2:75–8 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2020-02-16
- 8 Asenbaum U., Kaczirek K., Ba-Ssalamah A., Ringl H., Schwarz C., Waneck F, et al. Post-hepatectomy liver failure after major hepatic surgery: not only size matters. Eur Radiol. 2018;28(11):4748–56. DOI: 10.1007/s00330-018-5487-y
- 9 Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Vetoshkina T.V., Gur'yantseva L.A., Dubskaya T.Yu., et al. Development of experimental models and based on them study of regenerative capacity of stem cells. Bulletin of experimental biology and medicine. 2007;51:5–13 (In Russ.).
- 10 Gur'yantseva L.A., Zhdanov V.V., Udud E.V., Simanina E.V., Khrichkova T.Yu., Dygai A.M. Mechanisms of action of the stimulators of granulocytopenia under cytostatic myelosuppression conditions. Experimental and Clinical Pharmacology. 2006;69(2):44–7 (In Russ.).
- 11 Chan A., Zhang W.Y., Chok K., Dai J., Ji R., Kwan C., et al. ALPPS versus portal vein embolization for hepatitis-related hepatocellular carcinoma: a changing paradigm in modulation of future liver remnant before major hepatectomy. Ann Surg. 2019; Volume Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003433
- 12 Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery. 2011;149(5):713–24. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001
- 13 Gromov A.I., Alliuva E.L., Kul'berg N.S. Approaches to determining the liver volume and the fact of hepatomegalia. Journal of radiology and nuclear medicine. 2019;100(6):347–54 (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-6-347-354
- 14 Kolsanov A.A., Katorkin S.E., Zelter P.M., Bystrov S.A., Kolesnik I.V., Chaplygin S.S., et al. Virtual modeling in abdominal surgery: experience of application in surgery of liver, spleen and pancreas. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal. 2017;5(1):31–6 (In Russ.). DOI: 10.24411/2308-1198-2017-00017
- 15 Tarazov P.G., Granov D.A., Polikarpov A.A., Sergeev V.I., Rozen-gauz E.V. Preoperative portal vein embolization in patients with primary or metastatic liver cancers. Russian Journal of Surgery. 2013;18(4):36–44 (In Russ.).
- 16 Chzhao A.V., Gurmikov B.N., Vishnevsky V.A., Olifir A.A., Gavrilov Y.Y., Marinova L.A., Usmonov U.D. Two-stage liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. Annals of HPB Surgery. 2020;25(1):106–12 (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.20201106-112

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-15-19>



Результаты лечения больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью

А.Л. Чарышкин*, Э.А. Кешян

Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры, Россия, Ульяновск

* **Контакты:** Чарышкин Алексей Леонидович, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Чарышкин Алексей Леонидович — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0003-3978-1847

Кешян Эрик Ашотович — кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0001-5557-1925

Аннотация

Введение. В лечении рака толстого кишечника, осложненного непроходимостью, чаще используют двухэтапную тактику с наложением колостомы.

Цель. Изучение параколостомических осложнений у больных с ожирением и без.

Материалы и методы. Клинический материал составили 50 пациентов с раком толстого кишечника, осложненного непроходимостью, которые в зависимости от индекса массы тела были разделены на две группы. Первую группу составили 25 больных с индексом массы тела менее 24. Во вторую группу были включены пациенты с индексом массы тела более 30.

Результаты. Во второй группе больных с ожирением параколостомических осложнений было больше, чем в первой группе больных с индексом массы тела менее 24: парастомальных поражений кожи — на 32 % ($p < 0,05$), гнойно-воспалительных осложнений — на 36 % ($p < 0,05$), абсцессов — на 24 % ($p < 0,05$).

Обсуждение. Параколостомические осложнения у больных с индексом массы тела более 30 развиваются вследствие ожирения, плохого прилегания калоприемника, утечки кала, раздражения кожи, наличия инфекции, грубой коагуляции при гемостазе. В дальнейшем колостома с трудом полностью визуализируется, продолжают каловые затеки, а параколостомное пространство у больных с ожирением плохо дренируется, что способствует возникновению парастомальных гнойно-воспалительных осложнений.

Заключение. Основными причинами парастомальных гнойно-воспалительных осложнений у больных с ожирением являются низкая колостома и плохое дренирование параколостомного пространства. Технические приемы наложения колостомы у больных с ожирением должны быть усовершенствованы.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, острая кишечная непроходимость, индекс массы тела, колостомия, послеоперационные осложнения, нагноение, воспаление, диастаз, абсцесс

Для цитирования: Чарышкин А.Л., Кешян Э.А. Результаты лечения больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):15–19. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-15-19>

Acute Bowel Obturation: Treatment Outcomes

Aleksey L. Charyshkin —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Departmental Surgery,
orcid.org/0000-0003-3978-1847

Eric A. Keshyan —
Department of Departmental Surgery,
orcid.org/0000-0001-5557-1925

Alexey L. Charyshkin, Eric A. Keshyan*

Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk, Russian Federation

* **Correspondence to:** Alexey L. Charyshkin, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Abstract

Background. Two-stage colostomy is a common choice in treatment for obstruction-complicated colorectal cancer.

Aim. Research into paracolostomy complications in obese and non-obese patients.

Materials and methods. Material on obstruction-complicated colorectal cancer was collected from 50 patients divided into two cohorts by the body mass index (BMI). Cohort 1 contained 25 patients with BMI <24, and cohort 2 — patients with BMI >30.

Results. Compared to cohort 1 with BMI <24, obese cohort 2 revealed more paracolostomy complications, the increase in parastomal skin lesions by 32% ($p < 0.05$), pyoinflammatory complications by 36% ($p < 0.05$) and abscesses by 24% ($p < 0.05$).

Discussion. Paracolostomy complications in patients with BMI >30 are due to obesity, a poorly fitting colostomy bag, faecal leakage, skin irritation, infection and crude coagulation in haemostasis. Stoma gradually becomes difficult to visualise, faecal leakage continues and the paracolostomy space is poorly drained in obese patients, contributing to pyoinflammatory parastomal complications.

Conclusion. The main causes of pyoinflammatory parastomal complications in obese patients are a low stoma positioning and poor paracolostomy drainage. The circumstances described warrant improvement of colostomy techniques in obese patients.

Keywords: colorectal cancer, acute intestinal obstruction, body mass index, colostomy, postoperative complications, sup-puration, inflammation, diastasis, abscess

For citation: Charyshkin A.L., Keshyan E.A. Acute Bowel Obturation: Treatment Outcomes. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):15–19. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-15-19>

Введение

У больных со злокачественными новообразованиями левой половины ободочной кишки нередко возникает острая обтурационная кишечная непроходимость [1–5]. Ведущий способ устранения заболевания и его осложнения — экстренная операция [6–8].

Большинство хирургов выполняют операцию у данных больных в два этапа с наложением колостомы [1–4, 9].

У больных с колостомой нарушается социальная адаптация. Количество параколостомических осложнений из-за наложения колостомы достигает 45 % [9, 10]. Параколостомные абсцессы вызывают ряд других специфических осложнений, а именно ретракцию колостомы, ее некроз, свищи, пролапс, парастомальные грыжи [3, 4, 8].

В доступной литературе недостаточно исследований, посвященных изучению параколостомических осложнений у больных с индексом массы тела более 30, в особенности в сравнении с больными с индексом массы тела менее 24. Все это указывает на необходимость дальнейшего изучения специфических осложнений у колостомированных больных с ожирением. Целью нашего исследования явилось изучение параколостомических осложнений у больных с ожирением и без.

Материалы и методы

Мы исследовали больных в возрасте 50 лет и старше, обоего пола, с раком левой половины ободочной кишки, осложненным обтурационной кишечной непроходимостью.

В исследование не включены пациенты младше указанного возраста, с IV стадией опухолевого процесса, сопутствующими острыми патологическими состояниями, требующими интенсивной терапии, сахарным диабетом. Исследованы 50 пациентов, оперированных в ГУЗ «УОКЦСВМП» г. Ульяновска в 2007–2020 гг.

Всем пациентам выполнялась обструктивная резекция с традиционным способом формирования колостомы в соответствии с рекомендациями ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих».

В зависимости от индекса массы тела больные разделены на две группы.

Первая группа — 25 больных с индексом массы тела менее 24. Вторая группа — 25 больных с индексом массы тела более 30.

На начальном этапе работы медиана возраста обследованных пациентов составила 58 лет, интерпроцентильный интервал 25–75 % — 50–65 лет (мужчины — 59 лет, интерпроцентильный интервал — 50–66 лет; женщины — 58 лет, интерпроцентильный интервал — 50–64 года). В первой и второй группах больные сопоставимы по возрасту, средний возраст в первой группе — $(58,6 \pm 4,2)$ года, во второй — $(57,5 \pm 7,1)$ года (табл. 1).

Преобладали больные женского пола (табл. 2).

У всех больных на гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки. Больные исследуемых групп сопоставимы по сопутствующей патологии (табл. 3).

Группы имели достоверные отличия по массе тела (табл. 4).

Результаты

По длительности оперативного вмешательства достоверной разницы не выявлено (табл. 5).

Парастомальное поражение кожи было в обеих группах. В первой группе — у 6 (24 %) больных, а во второй — у 14 (56 %), различия достоверны ($p < 0,05$) (табл. 6).

При измерении высоты колостомы над кожей установлено, что средняя ее высота в первой группе составляет $(14,2 \pm 1,1)$ мм, а во второй — $(11,2 \pm 0,9)$ мм, что достоверно меньше на 3 мм ($p < 0,05$) (табл. 7).

Парастомальные гнойно-воспалительные осложнения возникли у 3 (12 %) больных в первой группе и у 12 (48 %) во второй (табл. 8). Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Возраст	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	p
50–60 лет	7 (28 %)	8 (32 %)	> 0,05
61–70 лет	14 (56 %)	13 (52 %)	> 0,05
71 год и старше	4 (16 %)	4 (16 %)	> 0,05

Примечание: группы сопоставимы ($p > 0,05$).
Note: cohorts comparable ($p > 0,05$).

Таблица 1. Возраст исследуемых больных
Table 1. Patient age

Пол	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	χ^2	p
Мужчины	8 (32 %)	8 (32 %)	0,092	0,762
Женщины	17 (68 %)	17 (68 %)	0,092	0,762

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат. Группы сопоставимы ($p > 0,05$).
Note: χ^2 — chi-square test. Cohorts comparable ($p > 0,05$).

Таблица 2. Пол исследуемых больных
Table 2. Patient gender

Сопутствующая патология	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	χ^2	p
Гипертоническая болезнь	5 (20 %)	4 (16 %)	0,136	0,713
Ишемическая болезнь сердца	8 (32 %)	8 (32 %)	0,092	0,762

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат. Группы сопоставимы ($p > 0,05$).
Note: χ^2 — chi-square test, cohorts comparable ($p > 0,05$).

Таблица 3. Сопутствующая патология исследуемых больных
Table 3. Concomitant pathology

Группы больных	Индекс массы тела, кг/м ²	t	p
1-я группа (n = 25)	22,3 ± 3,4	2,25	0,029097
2-я группа (n = 25)	31,8 ± 2,5		

Примечание: t-критерий Стьюдента, $p > 0,05$.
Note: student's t-test, $p > 0,05$.

Таблица 4. Индекс массы тела
Table 4. Body mass index

Группы больных	Время операции, мин.	t	p
1-я группа (n = 25)	57,9 ± 16,2	0,11	0,913
2-я группа (n = 25)	60,7 ± 19,6		

Примечание: t-критерий Стьюдента, $p > 0,05$.
Note: Student's t-test, $p > 0,05$

Таблица 5. Время операции
Table 5. Operation time

Осложнения	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	χ^2	p	F	p
Парастомальное поражение кожи	6 (24 %)	14 (56 %)	4,083	0,044	0,02533	< 0,05

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, F — точный критерий Фишера (двусторонний).
Note: χ^2 — Yates-corrected chi-square test, F — two-sided Fisher's exact test.

Таблица 6. Количество парастомальных поражений кожи
Table 6. Number of parastomal skin lesions

Осложнения	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	t	p
Высота колостомы над поверхностью кожи, мм	14,2 ± 1,1	11,2 ± 0,9	2,11	0,040138

Примечание: t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$.
Note: Student's t-test, $p < 0,05$

Таблица 7. Высота колостомы над поверхностью кожи в исследуемых группах
Table 7. Colostomies protrusion in study cohorts

Осложнения	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	χ^2	p	F	p
Гнойно-воспалительные осложнения	3 (12 %)	12 (48 %)	6,095	0,014	0,01212	< 0,05

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, F — точный критерий Фишера (двусторонний). Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: χ^2 — Yates-corrected chi-square test, F — two-sided Fisher's exact test. Differences statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 8. Количество больных с парастомальными гнойно-воспалительными осложнениями
Table 8. Number of patients with pyoinflammatory parastomal complications

Осложнения	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	χ^2	p	F	p
Диастаз между колостомой и кожей	2 (8 %)	9 (36 %)	4,196	0,041	0,02102	< 0,05

Примечание: χ^2 — критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, F — точный критерий Фишера (двусторонний). Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: χ^2 — Yates-corrected chi-square test, F — two-sided Fisher's exact test. Differences statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 9. Количество больных с диастазом между колостомой и окружающей парастомальной кожей
Table 9. Number of patients with colostomy-parastomal skin diastasis

группы и у 9 (36 %) — второй группы (табл. 9). Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В течение трех месяцев после операции образовались паракостомные абсцессы у 1 (4 %) больного первой группы, а во второй группе — у 7 (28 %) ($p < 0,05$) (табл. 10). Все абсцессы локализовались под апоневрозом.

Обсуждение

В исследованиях, посвященных хирургическому лечению больных раком толстого кишечника, частота встречаемости колостомных осложнений колеблется от 21 до 70 % [10–14]. У больных с постоянными колостомами риск развития осложнения остается пожизненным, их частота увеличивается в первые пять лет после операции [11–15]. В нашем исследовании во второй группе больных с индексом массы тела более 30 парастомальных поражений кожи было больше на 32 % ($p < 0,05$), чем в первой группе больных. Мы считаем, что данное осложнение развивается вследствие ожирения, плохого прилегания калоприемника, утечки кала, раздражения кожи. В литературе данное осложнение приводится как наиболее распространенное из парастомальных осложнений и составляет до 40 % случаев [9, 10, 13–15].

Сниженная высота колостомы на 3 мм во второй группе ($p < 0,05$) доказывает, что низкие колостомы способствуют парастомальным поражениям кожи. Этот факт подтверждается литературными данными [9, 10, 14, 15]. Диастаз между стомой и окружающей ее кожей может возникнуть у 28 % больных после операции [10, 14, 15]. В нашей работе во второй группе больных с индексом массы тела более 30 диастаза было больше на 28 % ($p < 0,05$), чем в первой группе больных. Причинами данного осложнения могут быть инфекции, грубая коагуляция при гемостазе, сахарный диабет. Мы считаем, что ожирение тоже является причиной диастаза между стомой и окружающей ее кожей [9, 10, 12, 14, 15].

Все это приводит к трудностям ухода за колостомой и возникновению других парастомальных осложнений. В дальнейшем колостома с трудом полностью визуализируется, продолжают каловые затеки, а паракостомное пространство у больных с ожирением плохо дренируется, что способствует возникновению парастомальных гнойно-воспалительных осложнений [9, 10, 13–15]. В проведенном нами исследовании в течение трех месяцев после операции во второй группе больных с индексом массы тела более 30 паракостомных абсцессов было больше на 24 % ($p < 0,05$), чем в первой группе больных. Все абсцессы локализовались под апоневрозом. Ведущими причинами данного осложнения являются инфекция и ожирение.

Заключение

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде у больных с ожирением парастомальных осложнений гнойно-воспалительного характера значительно больше, чем у больных с индексом массы тела менее 24. Основными причинами являются низкая колостома

Диастаз между колостомой и окружающей парастомальной кожей выявлен у 2 (8 %) больных первой

и плохое дренирование параколомостомного пространства. Учитывая вышеперечисленное, необходимо совершенствовать технические приемы наложения колостомы у больных с ожирением.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Гатауллин И.Г., Савинков В.Г., Фролов С.А., Козлов А.М. Предиктор послеоперационных осложнений при хирургическом лечении колоректального рака. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018;11(1):33–7. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-33-37
- 2 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017. 236 с.
- 3 Царьков П.В., Тулина И.А., Цугуля П.Б., Кочетков В.С., Хмелик С.В. Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(2):102–10.
- 4 Чарышкин А.Л., Аберяев С.Ю., Моховиков В.А. Формирование резервуарной колостомы. Казанский медицинский журнал. 2010;91(2):215–8.
- 5 Geng H.Z., Nasier D., Liu B., Gao H., Xu Y.K. Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. Ann R Coll Surg Engl. 2015;97(7):494–501. DOI: 10.1308/03588415X14181254789240
- 6 Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiet E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl.4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224
- 7 Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2018;23(1):1–34. DOI: 10.1007/s10147-017-1101-6
- 8 Янышев А.А., Базаяев А.В., Кокобелян А.Р., Абелевич А.И. Современные методы профилактики парастомальных грыж (обзор). Современные технологии в медицине. 2018;10(3):175–83. DOI: 10.17691/stm2018.10.3.22
- 9 Sabbagh C., Rebibo L., Hariz H., Regimbeau J.M. Stomal construction: Technical tricks for difficult situations, prevention and treatment of post-operative complications. J Visc Surg. 2018;155(1):41–9. DOI: 10.1016/j.jvisc.2017.11.002
- 10 Murken D.R., Bleier J.I.S. Ostomy-related complications. Clin Colon Rectal Surg. 2019;32(3):176–82. DOI: 10.1055/s-0038-1676995
- 11 Белоконов В.И., Житлов А.Г., Грицаенко А.И., Эрдели Ю.И. Обновление техники формирования тонко- и толстокишечных стом с лечебной целью у больных с острой кишечной непроходимостью и перитонитом. Креативная хирургия и онкология. 2017;7(3):36–42. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-36-42
- 12 Mohan H.M., Pasquali A., O'Neill B., Collins D., Winter D.C. Stoma rods in abdominal surgery: a systematic review and metaanalyses. Tech Coloproctol. 2019;23(3):201–6. DOI: 10.1007/s10151-019-01935-w
- 13 Martinez A.C., Gonzalez E., Holm K., Bock D., Prytz M., Haglund E., et al. Stoma-related symptoms in patients operated for rectal cancer with abdominoperineal excision. Int J Color Dis. 2016;31(3):635–41. DOI: 10.1007/s00384-015-2491-4
- 14 Franklyn J., Varghese G., Mittal R., Rebekah G., Jesudason M.R., Perakath B. A prospective randomized controlled trial comparing early postoperative complications in patients undergoing loop colostomy with and without a stoma rod. Colorectal Dis. 2017;19(7):675–80. DOI: 10.1111/codi.13600
- 15 Steinhagen E., Colwell J., Cannon L.M. Intestinal stomas-postoperative stoma care and peristomal skin complications. Clin Colon Rectal Surg. 2017;30(3):184–92. DOI: 10.1055/s-0037-1598159

Осложнения	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	χ^2	P	F	P
Параколомостомные абсцессы	1 (4 %)	7 (28 %)	3,720	0,054	0,02641	< 0,05

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, F — точный критерий Фишера (двусторонний). Различия статистически значимы ($p < 0,05$)
Note: χ^2 — Yates-corrected chi-square test, F — two-sided Fisher's exact test. Differences statistically significant ($p < 0.05$)

Таблица 10. Количество больных с параколомостомными абсцессами
Table 10. Number of patients with paracolostomy abscesses

References

- 1 Gataullin I.G., Savinkov V.G., Frolov S.A., Kozlov A.M. Predictor of septic complications in colorectal cancer surgery. Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2018;11(1):33–7. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-33-37
- 2 Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) State of cancer care for population in Russia in 2016. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2017. 236 p.
- 3 Tsarkov P.V., Tulina I.A., Tsugulya P.B., Kochetkov V.S., Khmelik S.V. Post-rectectomy choice of preventive intestinal stoma formation method: prospective multicenter randomized clinical trial protocol. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(2):102–10 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-102-110
- 4 Charyshkin A.L., Aberyasev S.Yu., Mokhovikov V.A. Formation of a reservoir colostomy. Kazan Medical Journal. 2010;91(2):215–8 (In Russ.).
- 5 Geng H.Z., Nasier D., Liu B., Gao H., Xu Y.K. Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. Ann R Coll Surg Engl. 2015;97(7):494–501. DOI: 10.1308/03588415X14181254789240
- 6 Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiet E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl.4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224
- 7 Watanabe T., Muro K., Ajioka Y., et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2018;23(1):1–34. DOI: 10.1007/s10147-017-1101-6
- 8 Yanishev A.A., Bazaev A.V., Kokobelyan A.R., Abelevich A.I. Current technologies for the prevention of parastomal herniation (review). Sovremennye tehnologii v medicine. 2018;10(3):175–83 (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2018.10.3.22
- 9 Sabbagh C., Rebibo L., Hariz H., Regimbeau J.M. Stomal construction: Technical tricks for difficult situations, prevention and treatment of post-operative complications. J Visc Surg. 2018;155(1):41–9. DOI: 10.1016/j.jvisc.2017.11.002
- 10 Murken D.R., Bleier J.I.S. Ostomy-related complications. Clin Colon Rectal Surg. 2019;32(3):176–82. DOI: 10.1055/s-0038-1676995
- 11 Belokonev V.I., Zhitlov A.G., Gritsaenko A.I., Erdeli Yu.I. Rationale for the technics of jejuno- and colostomies application for treatment purposes in patients with acute intestinal obstruction and peritonitis. Creative surgery and oncology. 2017;7(3):36–42 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-36-42
- 12 Mohan H.M., Pasquali A., O'Neill B., Collins D., Winter D.C. Stoma rods in abdominal surgery: a systematic review and metaanalyses. Tech Coloproctol. 2019;23(3):201–6. DOI: 10.1007/s10151-019-01935-w
- 13 Martinez A.C., Gonzalez E., Holm K., Bock D., Prytz M., Haglund E., et al. Stoma-related symptoms in patients operated for rectal cancer with abdominoperineal excision. Int J Color Dis. 2016;31(3):635–41. DOI: 10.1007/s00384-015-2491-4
- 14 Franklyn J., Varghese G., Mittal R., Rebekah G., Jesudason M.R., Perakath B. A prospective randomized controlled trial comparing early postoperative complications in patients undergoing loop colostomy with and without a stoma rod. Colorectal Dis. 2017;19(7):675–80. DOI: 10.1111/codi.13600
- 15 Steinhagen E., Colwell J., Cannon L.M. Intestinal stomas-postoperative stoma care and peristomal skin complications. Clin Colon Rectal Surg. 2017;30(3):184–92. DOI: 10.1055/s-0037-1598159



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-20-28>

Устройство для пункционной биопсии щитовидной и молочных желез

Сигал Золтан Мойшевич —
д.м.н., профессор, кафедра
топографической анатомии
и оперативной хирургии,
orcid.org/0000-0001-9823-868X

Сурнина Ольга
Владимировна —
к.м.н., доцент, кафедра то-
пографической анатомии
и оперативной хирургии,
отделение ультразвуковой
диагностики,
orcid.org/0000-0002-9538-1808

З.М. Сигал¹, О.В. Сурнина^{1,2,*}

¹ Ижевская государственная медицинская академия, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск

² Республиканский клинико-диагностический центр, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск

* **Контакты:** Сурнина Ольга Владимировна, e-mail: uzd-ur@mail.ru

Аннотация

Введение. Проблема диагностики новообразований в щитовидной и молочных железах остается не до конца решенной. В частности, известные способы проведения пункционной биопсии обладают существенными недостатками, которые являются причинами ошибок в исследовании рака этих желез. Для улучшения чувствительности и точности дифференциальной диагностики новообразований в хирургии авторами предложены инновационные методы и устройства пункционной биопсии.

Материалы и методы. Группе сравнения, которая составила 1406 пациентов, была проведена пункционная биопсия без ультразвуковой визуализации, традиционным методом; а у группы наблюдения, в которую входили 1870 пациентов, брали биопсийный материал инновационным способом пункционной биопсии новообразований щитовидной и молочной желез при помощи устройства для пункции объемных образований щитовидной и молочной желез.

Результаты. Разработан новый метод пункционной биопсии, основанный на определении значения амплитуды осцилляций и значений оптической плотности тканей. Применение инновационного пункционного устройства повысило точность диагностики пункции объемных образований щитовидной и молочной желез до 90 %. При проведении пункционной биопсии новообразований щитовидной железы у пациентов группы наблюдения осложнений не наблюдали. У пациентов контрольной группы были выявлены такие осложнения, как нарушение функции глотания, локальные воспаления и гематомы в местах пункций.

Обсуждение. Показано, что способ пункционной биопсии, основанный на определении значения амплитуды пульсовых осцилляций и значений оптической плотности исследуемой ткани, позволяет обнаружить объемное образование раньше, чем оно проявится при визуальных методах исследования, а наличие дополнительного канала позволяет одновременно осуществить пункцию пограничных с патологическим очагом тканей, оценить эффективность проводимого лечения и спрогнозировать дальнейшее развитие заболевания.

Заключение. Разработаны креативные хирургические способы пункционной биопсии и устройство для его осуществления, основанные на пульсооптометрии с применением излучателя и фотоприемником. Метод повышает эффективность и точность дифференциальной диагностики объемных новообразований, обеспечивает контроль эффективности лечения и предотвращения ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Ключевые слова: пункция, пункционная биопсия, биопсия под визуальным контролем, ультрасонография, компьютерная томография, новообразования щитовидной железы, новообразования молочной железы, пульсооптометрия

Для цитирования: Сигал З.М., Сурнина О.В. Устройство для пункционной биопсии щитовидной и молочных желез. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):20–28. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-20-28>

A Tool for Thyroid and Breast Punch Biopsy

Zoltan M. Sigal¹, Olga V. Surnina^{1,2,*}

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

² Republican Clinical Diagnostic Centre, Izhevsk, Russian Federation

* **Correspondence to:** Olga V. Surnina, e-mail: uzd-ur@mail.ru

Zoltan M. Sigal —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery,
orcid.org/0000-0001-9823-868X

Olga V. Surnina —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Department of Ultrasonic Diagnostics,
orcid.org/0000-0002-95381808

Abstract

Background. Diagnosis of thyroid and mammary gland neoplasms is a persisting challenge. The common punch biopsy techniques exhibit significant drawbacks responsible for biasing the gland tumour inspection. The authors propose technical and methodological novelties in punch biopsy for improving the sensitivity and accuracy of neoplasm differential diagnosis in surgery.

Materials and methods. A control cohort of 1406 patients had a conventional punch biopsy without ultrasonic guidance, whereas the study cohort of 1870 patients had puncturing with a novel device suitable for voluminous thyroid and mammary gland neoplasm biopsy.

Results. A novel punch biopsy method is developed basing on the oscillation amplitude and tissue optical density determination. The novel puncture appliance and technique allowed an accuracy improvement of voluminous thyroid and mammary gland neoplasm puncture up to 90 %. No complications of thyroid neoplasm punch biopsy were observed in the study cohort. The control group exhibited the complications of impaired swallowing, local inflammation and haematomas at the puncture site.

Discussion. The punch biopsy technique based on the pulse oscillation amplitude and optical tissue density measurement was proved to allow an earlier detection of voluminous neoplasms compared to visual inspection, while an additional canal allows concurrent biopsy of the lesion-adjacent tissue and the assessment of therapeutic efficacy and disease progression.

Conclusion. Creative surgical approaches to punch biopsy based on emitter and optic sensor-gear pulse optometry and their implementing tool have been developed. The method improves the efficiency and accuracy of voluminous neoplasm differential diagnosis, provides control of treatment efficacy and prevents false positive and false negative detections.

Keywords: puncture, punch biopsy, image-guided biopsy, ultrasonography, computed tomography, thyroid neoplasms, mammary neoplasms, pulse optometry

For citation: Sigal Z.M., Surnina O.V. A Tool for Thyroid and Breast Punch Biopsy. Creative Surgery and Oncology. 2021;11(1):20–28. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-20-28>

Введение

В настоящее время проблема диагностики новообразований в щитовидной (ЩЖ) и молочных железах (МЖ) остается до конца не решенной, несмотря на широкие возможности современных методов исследования [1–4]. Основными нерешенными проблемами диагностики рака щитовидной железы методом пункционной биопсии являются субъективность в интерпретации полученных УЗИ-изображений, высокий риск нагноения пункционной раны в результате попадания микроорганизмов через негерметичный спиралевидный канал и высокий риск возникновения аллергических реакций [5–8].

Известные способы проведения диагностической биопсии под контролем ультразвуковой и компьютерной томографии подразумевают необходимость проведения исследований и установления локализации очага поражения [9–11]. При этом первоначально выбирают точку пункции, после чего вводят пункционную иглу, в процессе чего нередко возникают трудности в совмещении пункционной линии, т.е. хода пункционной иглы, с очагом. Это является причиной низкой точности попадания иглы в намеченную цель, что является значительным недостатком. При данных способах невозможна четкая визуализация пункционной иглы, что связано с небольшим диаметром иглы, отсутствием специальных «хомутов», усиливающих УЗИ-сигнал, или отклонением иглы от заданного хода, что может возникать при довольно глубоком расположении очага. Маркировка границ новообразования проводится врачом, поэтому данный способ можно считать субъективным, так как истинные границы новообразования могут не совпадать с обозначенными границами на коже, в связи с чем возможны ложноотрицательные результаты. Кроме того, при проведении компьютерной томографии больной получает лучевую нагрузку, что снижает безопасность метода [12].

Следующими недостатками существующих способов пункционной биопсии являются отсутствие фиксации пункционной иглы и введение ее самостоятельно методом «свободной руки» [13], что снижает точность пунктирования образования, повышает риск ятрогенных ошибок, например недостоверных результатов, а также субъективность в интерпретации получаемых УЗИ-изображений и доплеровской сонографии. Дело в том, что точность исследования зависит от опыта врача, класса аппарата и его оптимальной настройки, которые должны корректироваться для каждого пациента и каждого органа индивидуально. При ультразвуковой визуализации нет оценки новообразования на уровне Т₀ и определяются только имеющиеся патологические структуры, в связи с чем также возможны ложноотрицательные результаты. Невозможно произвести точную коррекцию траектории иглы в соответствии с расположением сосудистого русла прилежащих зон. Кроме этого, введение пункционной иглы осуществляется с коррекцией траектории иглы во время дыхательной экскурсии грудной клетки, которая нестабильна, поэтому пространственное расположение кровеносных сосудов в тканях также изменчиво.

Для улучшения качества забора материала и уменьшения ятрогенных осложнений при пункционной биопсии используются различные устройства. Их недостатком является наличие зазоров, поскольку они нарушают герметичность при взятии биопсийного материала. Зазоры позволяют воздуху и биологическим жидкостям попадать в пространство канала, что приводит к инфицированию и нагноению раны, а также к сепсису, интоксикации и локальным воспалительным процессам в различных органах и тканях из-за попадания воздушных бактерий в кровь [14]. Также устройства могут быть выполнены из материалов, вызывающих аллергическую реакцию тканей организма во время биопсии. Кроме того, устройства позволяют удалять кусочки ткани из канала не полностью, что затрудняет биопсию органа или ткани. К тому же предполагается узконаправленность, а значит, и небольшая площадь извлечения биопсийного материала [15]. Несомненным недостатком при проведении биопсии является вероятность широкого распространения и невозможность уточнения локализации образований, расположенных в органах и тканях, а это, в свою очередь, приводит к субъективной интерпретации данных исследования, ложноположительным, ложноотрицательным результатам и к повышению риска серьезных диагностических ошибок. Следующим недостатком известного устройства является трубчатый корпус, который при соединении не позволяет провести одно-разовый полный осмотр всех сторон исследуемого органа или ткани, в результате чего время для взятия биопсийного материала увеличивается, а это, в свою очередь, доставляет пациенту дискомфорт. Наконец, наличие лишь одного канала приводит к невозможности одноэтапного отбора материала из разных точек образования, что снижает диагностическую ценность процедуры, а также увеличивает ее время. Кроме того, устройства имеют зажимное и регулирующее кольцо, которое при использовании может привести к травмированию тканей из-за их сдавливания.

Для улучшения чувствительности и точности дифференциальной диагностики новообразований в хирургии авторами предложены инновационные методы и устройства пункционной биопсии.

Цель исследования — разработка креативного устройства для пункционной биопсии щитовидной и молочных желез.

Материалы и методы

На базе хирургических отделений клинических больниц МЗ УР (РКДЦ, ГКБ № 9, РКОД им. С.Г. Примушко) была проведена дифференциальная диагностика новообразований щитовидной железы с помощью предложенных инновационных способов пункционной биопсии объемных образований и устройства для пункции объемных новообразований щитовидной железы. Группе сравнения, которая составила 1406 пациентов, была проведена пункционная биопсия без ультразвуковой визуализации, традиционным методом; а группе наблюдения, в которую входили 1870 пациентов,

провели пункционную биопсию новым способом, предложенным авторами.

Проведение пункционной биопсии производят с помощью пульсооптометрии, в ходе которой определяют значения амплитуды пульсовых осцилляций и значения оптической плотности ткани с использованием светодиодной оптопары. При этом иглу вводят в место перекреста проходящих и отраженных лучей оптопары, перпендикулярно ткани щитовидной железы [16].

На рисунке 1 представлена схема хода лучей при регистрации пульсомоторограмм участка органа в отраженном свете. Поток излучения (Φ_e) от излучателя (И) частично отражается (о) от поверхности ткани (Т). Проникающее в ткань излучение (И-о) поглощается постоянными (б) и переменными (а), составляющими оптической плотности, обусловленными пульсовыми колебаниями патологической ткани (Р). Часть излучения (в) рассеивается.

Для проведения пункции молочной железы пациент ложится на спину и задерживает дыхание на время проведения пульсооптометрии. Врач ставит светодиодную оптопару на исследуемую область и передвигает ее по ткани в радиальном направлении от дистальных отделов до параареолярной области по часовой стрелке. При локальной амплитуде пульсовых и неппульсовых осцилляций соответственно в интервалах 7,5–8,5, 10,75–20,71 мм и 0,02–0,08, 0,15–0,62 мм в паренхиме молочной железы осуществляют пункционную биопсию посередине между излучателем и фотоприемником, расположенными на молочной железе, проводя иглу в направлении перекреста проходящих и отраженных лучей оптопары перпендикулярно ткани. При других показателях амплитуды пульсовых осцилляций и неппульсовой оптической плотности и при отсутствии пальпируемых образований молочной железы пункцию не осуществляют.

При проведении пункции щитовидной железы пациента укладывают на спину и просят задержать дыхание на время проведения пульсооптометрии. Для сохранения положения головы используют валик, который укладывается под плечи (так голова остается запрокинутой на время всей процедуры). Сначала проводится ультразвуковое исследование для определения месторасположения ткани щитовидной железы. Затем врач ставит светодиодную оптопару на область щитовидной железы и передвигает ее от центра к периферии. При локальной амплитуде пульсовых и неппульсовых осцилляций соответственно в интервалах 9,4–10,6, 34,7–46,52 мм и 13,84–19,44, 39,6–52,4 мм в паренхиме щитовидной железы осуществляют пункционную биопсию посередине между излучателем и фотоприемником, расположенными на щитовидной железе, проводя иглу в направлении перекреста проходящих и отраженных лучей оптопары перпендикулярно ткани. При других показателях амплитуды пульсовых осцилляций и неппульсовой оптической плотности и при отсутствии пальпируемых образований щитовидной железы пункцию не осуществляют.

Использование устройства для пункции объемных образований щитовидной железы позволило произвести эффективную диагностику данным способом. Прибор состоит из источника излучателя, фотодиода с системами для забора материала, двух полых цилиндрических каналов и микровинта, расположенного между ними. Действие микровинта изменяет расстояние между каналами — радиус окружности, расстояние между источником и излучением и фотодиодом, угол падения и отражения инфракрасных лучей [17, 18].

В устройстве для пункции объемных новообразований, содержащем две системы для забора биопсийного материала, располагающиеся в полых цилиндрических каналах, новым является то, что первый канал расположен посередине между излучателем инфракрасного диапазона и фотоприемником. Это позволяет проводить биопсию точно из места пересечения падающих и отраженных лучей. Второй канал соединен с первым при помощи двух зубчатых реек и шестерни, расположенной в основании микровинта. Также второй канал жестко соединен с источником излучения. Первый канал позволяет производить забор материала из центра патологического образования, поэтому условно назван центральным, по второму проводят биопсию с периферии образования и пограничных здоровых тканей, поэтому он назван периферическим. Оба канала способны к вращению: центральный канал способен вращаться вокруг своей оси при помощи рукоятки,

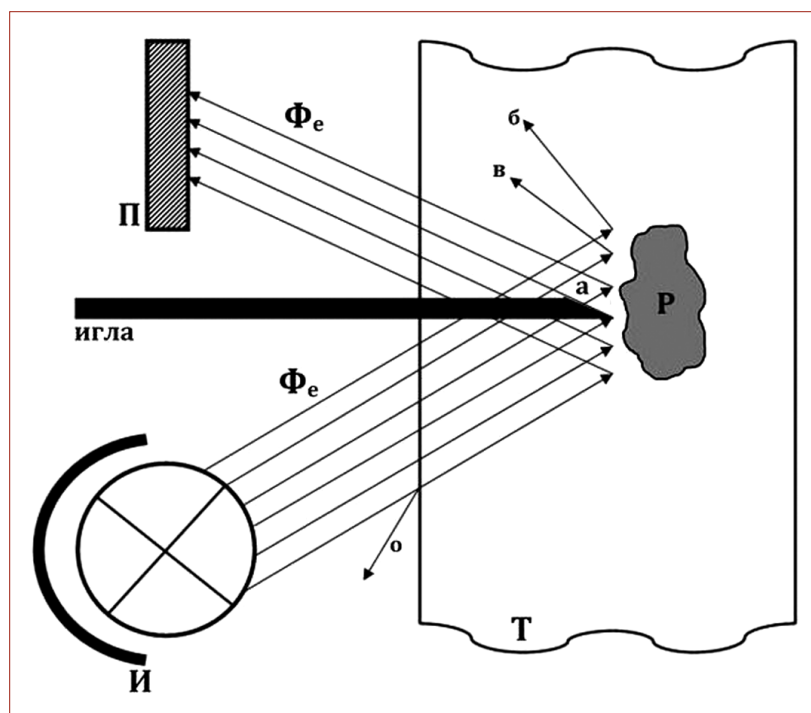


Рисунок 1. Схема хода лучей при регистрации пульсомоторограмм участка органа в отраженном свете: Φ_e — поток излучения, И — излучатель, П — фотоприемник, Т — поверхность ткани, Р — патологическая ткань, а — переменные составляющие оптической плотности, б — постоянные составляющие оптической плотности, в — рассеянное излучение, о — отраженные лучи

Figure 1. Reflected beam pattern in pulsomotography, Φ_e — radiation flow; И — emitter; П — optic sensor; Т — tissue surface; Р — lesion; а — variable optical density components; б — constant optical density components; в — scattered radiation; о — reflected beams

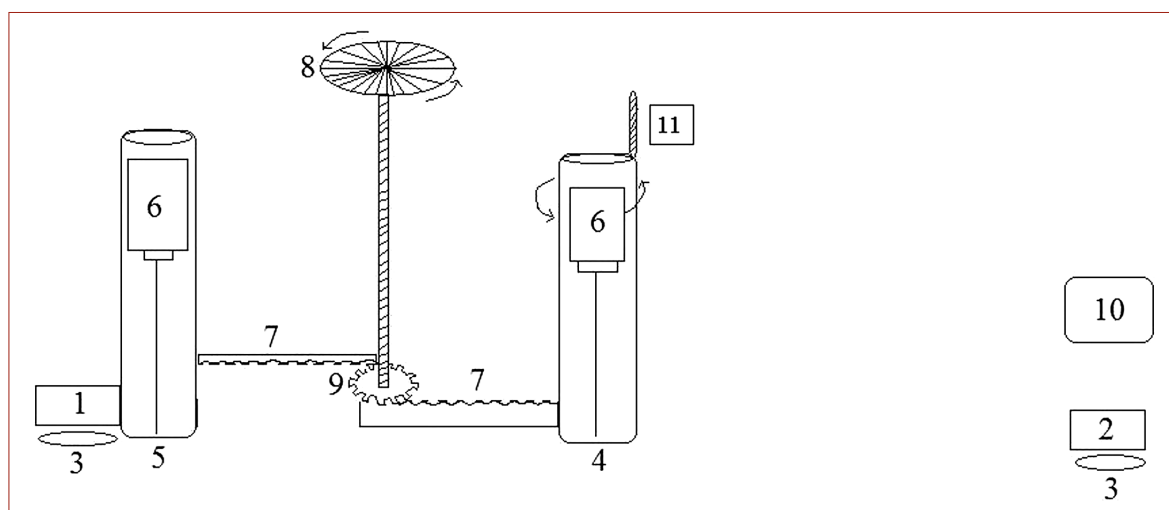


Рисунок 2. Схема устройства для пункции объемных новообразований: 1 — излучатель, 2 — фотоприемник, 3 — оптическая система фокусировки излучения, 4 — центральный канал, 5 — периферический канал, 6 — системы для забора материала, 7 — зубчатые рейки, 8 — микровинт, 9 — шестерня, 10 — микропроцессорный усилитель, 11 — рукоятка

Figure 2. Voluminous neoplasm puncture device diagram: 1 — emitter, 2 — optic sensor, 3 — optical radiation focusing system, 4 — central canal, 5 — peripheral canal, 6 — material sampling appliance, 7 — gear rails, 8 — fine adjustment, 9 — gear, 10 — microprocessor amplifier, 11 — handle

а периферический — посредством микровинта, в основании которого расположена шестерня, скрепляющая зубчатые рейки. Данные каналы представляют собой полые цилиндры, расположенные перпендикулярно к поверхности тела, а внутри них проходят пункционные иглы из нержавеющей медицинской стали с добавлением хрома.

Устройство для диагностики органной патологии работает следующим образом (рис. 2). Например, проводят дифференциальную диагностику новообразований щитовидной железы. Датчик прикладывается в проекции исследуемого органа. Вращая микровинт 8, приводят в движение шестерню 9, которая передвигает зубчатые рейки 7 относительно друг друга. При этом изменяется расстояние между источником излучения 1 и фотоприемником 2. Свет от излучателя 1, предварительно сфокусированный оптической системой 3, отражается от органов и тканей под углом, равным углу падения. Отраженный свет фокусируется оптической системой 3 на фотоприемнике 2. Фотоприемник преобразует излучение в электрический сигнал, который усиливается микропроцессорным усилителем 10. Преобразованные

сигналы подаются на записывающее устройство, на котором отображается кривая изменения пульсовой и неппульсовой оптической плотности в исследуемом органе. Определяют локальную амплитуду пульсовых осцилляций (АПО) и локальную неппульсовую оптическую плотность. При значениях АПО в интервалах 9,4–10,6 и 34,7–46,52 мм и локальной неппульсовой оптической плотности в интервалах 13,84–19,44 и 39,6–52,4 мм в паренхиме щитовидной железы проводят пункционную биопсию исследуемого образования. Биопсия проводится путем введения системы для забора материала 6 по центральному каналу 4 перпендикулярно к поверхности тела в ткань железы на выбранную глубину. Затем, вновь вращая микровинт, изменяют расстояние между каналами — радиус окружности, в пределах которой по периферическому каналу 5 производят 2–3 пункции пограничных тканей. Биоптаты отправляются на цитологическое исследование.

Результаты

Применение устройства для пункции объемных образований щитовидной и молочной желез повысило точность диагностики новообразований до 90 %.

При проведении пункционной биопсии новообразований ЩЖ (патент РФ № 2727742) у группы наблюдения осложнений не выявили, в отличие от пункций, проведенных традиционным методом (группа сравнения) (табл. 1).

В группе сравнения проводились пункции с использованием ультразвуковой навигации и без нее. В группе сравнения было проведено 703 пункции при различных образованиях ЩЖ. После пункции в 84 (12 %) случаях пациенты ощущали затруднение глотания. Наиболее опасное осложнение — гематома — наблюдалось в области пункции у 63 (9 %) пациентов. Кровотечения возникали в 49 (7 %) случаев, чаще всего они были связаны

Виды осложнений	Группа			
	наблюдения (n = 935)		сравнения (n = 703)	
	абс.	%	абс.	%
Гематома	0	0	63	9
Кровотечение	0	0	49	7
Затруднение глотания	47	5	84	12
Воспаление	10	1,1	43	6

Таблица 1. Виды осложнений при проведении пункций узловых образований щитовидных желез
Table 1. Types of thyroid nodule puncture complications

с повреждением правой и левой верхних щитовидных артерий и правой и левой нижних щитовидных артерий. У 43 (6 %) пациентов наблюдалось локальное воспаление в области пункции. В группе наблюдения в 47 (5 %) случаях отмечалось затруднение глотания, в 10 (1,1 %) случаях проявлялось воспаление в области пункции.

В группе сравнения было проведено 703 пункции при различных размерах кист ЩЖ: при кисте размером меньше одного сантиметра — 615, при кисте размером больше одного сантиметра — 88. В первом случае среди осложнений было выявлено образование гематомы в области пункции у 55 (8 %) пациентов, во втором — у 8 (1%). К тому же после пункции кисты меньше одного сантиметра наблюдались кровотечения в 43 (6 %) случаях, связанные чаще всего с повреждением правой и левой верхних щитовидных артерий и правой и левой нижних щитовидных артерий; при кисте больше одного сантиметра у 6 (1 %) пациентов. Также пациенты в 73 (10 %) случаях при кисте меньше одного сантиметра и в 11 (2%) случаях при кисте больше одного сантиметра отмечали затруднение глотания, что вызывало дискомфорт. У 37 (5 %) пациентов с кистой меньше одного сантиметра и у 6 (1 %) пациентов при пункции кисты больше одного сантиметра наблюдалось воспаление в области пункции (табл. 2).

Клинический пример 1. Больной К. обратился с жалобами 25.09.2017 г. на снижение массы тела на 5 кг за 1 месяц, кроме того, пациент отмечал отсутствие аппетита и ощущение «кома в горле». В данных лабораторных исследований изменений нет (ТТГ — 2,5 мЕд/л, Та — 315 пмоль/л). При ультразвуковой визуализации и МРТ щитовидной железы, проведенных 26.09.2017 г., новообразований не выявлено. Но, учитывая жалобы пациента, 27.09.2017 г. была проведена пульсооптометрия, при которой были определены значения амплитуды пульсовых осцилляций и значения оптической плотности, равные 10,2 и 42,1 мм соответственно. Произведена пункционная биопсия, при этом иглу проводили в месте перекреста проходящих и отраженных лучей оптопары, посередине между излучателем и фотоприемником оптопары, расположенными на щитовидной железе, перпендикулярно ткани щитовидной железы. Заключение: аденома щитовидной железы. Осложнений при пункционной биопсии не было. 28.09.2018 г. была проведена повторная пункция — диагноз подтвержден.

Клинический пример 2. Больной С. обратился с жалобами 9.10.2018 г. на снижение массы тела на 2 кг за 1 месяц, кроме того, пациент отмечал общую слабость, ощущение «кома в горле» и отсутствие аппетита. В данных лабораторных исследований изменений нет (ТТГ — 3,0 мЕд/л, Та — 13 пмоль/л). При ультразвуковой визуализации, МРТ щитовидной железы, проведенных 10.10.2018 г., новообразований не выявлено. Но, учитывая жалобы пациента, 11.10.2018 г. была проведена пульсооптометрия, при которой были определены значения амплитуды пульсовых осцилляций и значения оптической плотности, равные

43,7 и 19,0 мм соответственно. Произведена пункционная биопсия, при этом иглу проводили в месте перекреста проходящих и отраженных лучей оптопары, посередине между излучателем и фотоприемником оптопары, расположенными на щитовидной железе, перпендикулярно ткани щитовидной железы, для забора ткани. Полученный биоптат 12.10.2018 г. отправлен на цитологическое исследование, при котором был выставлен диагноз: рак щитовидной железы. Заключение: рак щитовидной железы степени To-. Осложнений при пункционной биопсии не было. Проведена тиреоидэктомия, при гистологическом исследовании диагноз подтвержден. При проведении пункционной биопсии новообразований МЖ (патент РФ №2712014) [16] у группы наблюдения было выявлено 2 осложнения в виде инфицирования, в отличие от пункций, проведенных традиционным методом (группа сравнения). В группе сравнения проводилась пункция МЖ как с помощью ультразвуковой навигации, так и без проведения УЗИ. Было проведено 703 пункции МЖ при различных образованиях. После пункции в 84 (12 %) случаях наблюдалась гематома. В 44 (6,3 %) случаях наблюдалось кровотечение. У 78 (11 %) пациентов наблюдалось инфицирование в месте пункции (табл. 3).

В работе были отмечены осложнения при проведении пункций различных размеров кист молочных желез. В группе сравнения наиболее частым осложнением при кисте МЖ размером менее 3 см явилось образование гематомы на месте пункции — у 18 (3 %) пациентов.

Осложнения	Размеры кист							
	менее 1 см				более 1 см			
	Группа				Группа			
	наблюдения (n = 826)		сравнения (n = 615)		наблюдения (n = 109)		сравнения (n = 88)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гематома	0	0	55	8	0	0	8	1
Кровотечение	0	0	43	6	0	0	6	1
Затруднение глотания	41	4	73	10	6	1	11	2
Воспаление	9	1	37	5	1	0,1	6	1

Таблица 2. Осложнения при пункциях щитовидных желез при различных размерах кист
Table 2. Thyroid puncture complications at different cyst volumes

Виды пункций	Группа			
	наблюдения (n = 732)		сравнения (n = 703)	
	абс.	%	абс.	%
Гематома	0	0	84	12
Кровотечение	0	0	44	6,3
Инфицирование	2	0,2	78	11

Таблица 3. Виды осложнений при проведении пункций молочных желез
Table 3. Types of breast puncture complications

Осложнения	Размеры кист							
	менее 3 см				более 3 см			
	группа				группа			
	наблюдения (n = 206)		сравнения (n = 156)		наблюдения (n = 526)		сравнения (n = 547)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гематома	0	0	18	3	0	0	66	9
Кровотечение	0	0	10	1	0	0	34	5
Инфицирование	0	0	18	3	2	0,3	60	8

Таблица 4. Виды осложнений при различных размерах кист молочных желез
Table 4. Complications at different breast cyst sizes

Также на месте прокола возникало воспаление в 18 (3 %) случаях. В 10 (1 %) случаях наблюдалось кровотечение. В группе сравнения было проведено 547 обследований при кистах молочной железы размером более 3 см. Чаще остальных осложнений встречалась гематома; в 66 (9 %) случаях — возникновение болезненных ощущений в месте прокола. Кровотечение после пункции встречалось в 34 (5 %) случаях. У 60 (8 %) пациентов на месте прокола возникало воспаление, затрудняющее дальнейшее лечение (табл. 4).

Приводим клинический пример. Больная А. обратилась с жалобами 19.10.2016 г. на наличие опухоли в левой молочной железе, которую заметила сама около 2 недель назад. При ультразвуковом исследовании МЖ 20.10.2016 г. выявлено образование диаметром 4 см на границе верхних квадрантов левой МЖ. 28.10.2016 г. произведена пункция опухоли левой МЖ тонкой иглой с выведением на экране ультразвукового сканера минимального расстояния не более 1 см между иглой и образованием, не менее 1 см между иглой и сосудами, не менее 1 см между иглой и млечными протоками. Пункционная игла вводилась под прямым углом к коже, а к новообразованию — под углом 45° с непрерывной ультразвуковой визуализацией, пункционная биопсия была проведена в центральной части новообразования. Получено около 12 мл зеленоватой жидкости. 29.10.2016 г. при цитологическом исследовании содержимого иглы найдены элементы стенки кисты с явлениями воспаления: киста МЖ. Осложнений после проведения пункционной биопсии не было.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика новообразований в хирургической практике повысила эффективность с помощью заявленных устройств для пункции объемных новообразований [17] и способов пункционной биопсии [19].

Способ пункционной биопсии, предложенный авторами, основан на определении значения амплитуды пульсовых осцилляций и оптической плотности исследуемой ткани, что дополнительно позволяет обнаружить объемное образование раньше, чем оно визуализируется при визуальных методах исследования, а наличие

дополнительного канала позволяет одновременно осуществить пункцию пограничных с патологическим очагом тканей, оценить эффективность проводимого лечения и спрогнозировать дальнейшее развитие заболевания.

В устройстве для пункции объемных новообразований, содержащих две системы для забора биопсийного материала, располагающиеся в полых цилиндрических каналах, новым является то, что первый канал расположен посередине между излучателем инфракрасного диапазона и фотоприемником. Это улучшает проведение биопсии точно из места пересечения падающих и отраженных лучей. Второй канал соединен с первым при помощи двух зубчатых реек и шестерни, расположенной в основании микровинта. Также второй канал жестко соединен с источником излучения. Первый канал позволяет производить забор материала из центра патологического образования, поэтому условно назван центральным, по второму каналу проводят биопсию с периферии образования и пограничных здоровых тканей, поэтому он называется периферическим. Оба канала способны к вращению: центральный канал способен вращаться вокруг своей оси при помощи рукоятки, а периферический — посредством микровинта, в основании которого расположена шестерня, скрепляющая зубчатые рейки. Заявленные каналы представляют собой полые цилиндры, расположенные перпендикулярно к поверхности тела, а внутри них проходят пункционные иглы из нержавеющей медицинской стали с добавлением хрома.

При проведении пункционной биопсии данным устройством иглу проводят в месте перекреста проходящих и отраженных лучей оптопары, посередине между излучателем и фотоприемником оптопары, расположенными на щитовидной железе, перпендикулярно ткани щитовидной железы. За счет этого повышается точность забора материала, эффективность атравматической диагностики объемных образований и профилактика ятрогенных осложнений.

Таким образом, с помощью устройства для пункции объемных новообразований можно быстро и объективно провести выбор пункционных точек на поверхности тела и осуществить пункцию патологических тканей без хирургического вмешательства, ультразвукового исследования, терапевтических исследований. Наличие дополнительного канала позволяет одновременно осуществить пункцию пограничных с патологическим образованием тканей, что, несомненно, важно для оценки эффективности проводимого лечения и прогнозирования дальнейшего развития заболевания. Выполнение данной процедуры не требует специальной подготовки, малотравматично и обладает высокой степенью достоверности, удобством одномоментного проведения биопсии объемных новообразований.

При хирургической патологии молочных и щитовидных желез для предотвращения ятрогенных осложнений, ложноположительных и ложноотрицательных результатов рекомендуется предварительное ультразвуковое исследование новообразования с отметкой его на коже

и выведением на экране сканера расстояния между кожей и новообразованием не более 1 см и между иглой и сосудами — не менее 1 см. Пункционную иглу вводят под прямым углом к коже и под углом 45° к новообразованию с визуализацией иглы.

Разработанное устройство для диагностики органной патологии позволяет реализовать оптический мониторинг хирургических заболеваний щитовидной и молочных желез: кисты, кисты без солидного компонента, аденомы, фиброаденомы, злокачественного образования с регистрацией локальной гемодинамики и непользовательской оптической плотности ткани; сравнивать их с нормой и выводить результат о наличии и характере патологии, а также числовые показатели на дисплей. Разработанный оптофонографический хирургический мониторинг предназначен для экспресс-диагностики очаговой патологии щитовидной и молочных желез, выработки оптимальных показаний к органосохраняющим и радикальным операциям, навигации хирургических манипуляций, профилактики рецидивов и хирургических осложнений: кровотечения, некроза тканей, ятрогенных интраоперационных повреждений сосудов и млечных протоков.

Заключение

Разработаны оригинальные хирургические способы пункционной биопсии и устройство для его осуществления, основанные на пульсооптометрии с применением излучателя и фотоприемника. Они отличаются тем, что определяют значение АПО и оптической плотности ткани щитовидной и молочной железы. Пункционную биопсию проводят при специфических локальных значениях АПО в месте перекреста проходящих и отраженных лучей, посередине между излучателем и фотоприемником, расположенным на органе перпендикулярно железам. Оригинальный метод является высокоточным и эффективным для дифференциальной диагностики объемных новообразований, для контроля эффективности лечения и предотвращения ложных результатов. Осложнений при проведении пункционной биопсии не было.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациентов на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Margueritat J., Virgone-Carlotta A., Monnier S., Delanoë-Ayari H., Mertani H.C., Berthelot A., et al. High-frequency mechanical properties of tumors measured by Brillouin light scattering. *Phys Rev Lett.* 2019;122(1):018101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.122.018101
- van Uden D.J., van Laarhoven H.W., Westenberg A.H., de Wilt J.H., Blanken-Peters C.F. Inflammatory breast cancer: an overview. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;93(2):116–26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.003
- Shin Y.W., Choi Y.M., Kim H.S., Kim D.J., Jo H.J., O'Donnell B.F., et al. Diminished quality of life and increased brain functional connectivity

- in patients with hypothyroidism after total thyroidectomy. *Thyroid.* 2016;26(5):641–9. DOI: 10.1089/thy.2015.0452
- Элькад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С., Оккель Ю.В., Федосова Л.Н., Степанов И.А. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброэпителиальной мастопатии. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2011;51:342.
- Socolov D., Anghelache I., Ilea C., Socolov R., Carauleanu A. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2015;119(1):135–40. PMID: 25970956
- Felício J.S., Conceição A.M., Santos F.M., Sato M.M., Bastos F. de A., Braga de Souza A.C., et al. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection protocol to treat solid and mixed thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:52. DOI: 10.3389/fendo.2016.00052
- Negro R., Colosimo E., Greco G. Outcome, pain perception, and health-related quality of life in patients submitted to percutaneous ethanol injection for simple thyroid cysts. *J Thyroid Res.* 2017;2017:9536479. DOI: 10.1155/2017/9536479
- Zubairova L.D., Zubairov D.M., Andrushko I.A., Svintnok G.Yu., Mustafin I.G. Cell microvesicles during experimental endotoxemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;142(5):573–6. DOI: 10.1007/s10517-006-0421-8
- Нуднов Н.В., Самойленко В.М., Буткевич А.Ц., Кальченко Б.Л., Бучин А.М., Юдин А.Л. и др. Диагностические биопсии под контролем ультразвуковой и компьютерной диагностики (10-летний опыт применения). *Медицинская визуализация.* 2008;2:122–8.
- Uhrig M., Delorme S. Imaging of medullary thyroid carcinoma. *Radio-logie.* 2019;59(11):992–1001. DOI: 10.1007/s00117-019-0575-9
- Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., et al. Effect of transplantation of peripheral blood mononuclear cells obtained using granulocyte colony-stimulating factor and hyaluronidase on regeneration of hemopoietic tissue during myelosuppression. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009;148(1):120–5. DOI: 10.1007/s10517-009-0655-3
- Suh C.H., Choi Y.J., Lee J.J., Shim W.H., Baek J.H., Chung H.C., et al. Comparison of core-needle biopsy and fine-needle aspiration for evaluating thyroid incidentalomas detected by ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: a propensity score analysis. *Thyroid.* 2017;27(10):1258–66. DOI: 10.1089/thy.2017.0192
- Щерба С.Н., Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Мануйлов А.М., Карпикиди Г.К., Авакьян В.А. Способ раннего комбинированного прогнозирования развития нагноений послеоперационных ран в доклинической фазе. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015;(6):138–41. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-138-141
- Chin Z.Y., Chandramohan S., Kumar P., Irani F.G., Venkatanarasimha N., Chow Wei T., et al. Iatrogenic pseudoaneurysm from needle aspiration of the thyroid lesion: a rare but potentially life-threatening complication. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(5):774–6. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.09.018
- Япеев В.А., Сигал З.М., Сабсай М.И., Камашев Г.Я., Япеев А.С. Устройство для фотопульсометрии. Патент Российской Федерации RU 2131697 от 15.04.1997.
- Сигал З.М., Сурнина О.В., Сигал О.А., Темеева М.А., Груздев А.В., Кузнецов О.Е., Маркин Е.И. Устройство для пункции объемных новообразований. Патент Российской Федерации RU 2712014 от 29.01.2019.
- Сигал З.М., Сурнина О.В., Сигал О.А., Сигал А.М., Николаева В.Н., Мурадова Д.М., Мулкадарова С.Н., Яценко А.А., Хузина Л.Ф. Способ пункционной биопсии объемных образований щитовидной железы. Патент Российской Федерации RU 2727742 от 19.12.2018.
- Омельяненко А.Г. Зависимость изменения лейкоцитов в периферической крови от дозы многократного инфракрасного лазерного облучения зон локализации красного костного мозга. *Здравоохранение, образование и безопасность.* 2020; 1:19–28.
- Сигал З.М., Сурнина О.В., Сигал С.З., Федосеева А.В., Храмова К.Ю. Способ пункционной биопсии поверхностных новообразований. Патент Российской Федерации RU 2652917 от 25.05.2017.

References

- Margueritat J., Virgone-Carlotta A., Monnier S., Delanoë-Ayari H., Mertani H.C., Berthelot A., et al. High-frequency mechanical properties of tumors measured by Brillouin light scattering. *Phys Rev Lett.* 2019;122(1):018101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.122.018101
- van Uden D.J., van Laarhoven H.W., Westenberg A.H., de Wilt J.H., Blanken-Peters C.F. Inflammatory breast cancer: an overview. *Crit*

- Rev Oncol Hematol. 2015;93(2):116–26. DOI: 10.1016/j.critrev-onc.2014.09.003
- 3 Shin Y.W., Choi Y.M., Kim H.S., Kim D.J., Jo H.J., O'Donnell B.F., et al. Diminished quality of life and increased brain functional connectivity in patients with hypothyroidism after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2016;26(5):641–9. DOI: 10.1089/thy.2015.0452
 - 4 Elakad E.V., Sotnikova L.S., Tonkih O.S., Okkel J.V., Fedosova L.N., Stepanov I.A., et al. Hormonal regulation in fibrocystic mastopathy. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011;S1:342 (In Russ.).
 - 5 Socolov D., Anghelache I., Ilea C., Socolov R., Carauleanu A. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015;119(1):135–40. PMID: 25970956
 - 6 Felício J.S., Conceição A.M., Santos F.M., Sato M.M., Bastos F. de A., Braga de Souza A.C., et al. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection protocol to treat solid and mixed thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:52. DOI: 10.3389/fendo.2016.00052
 - 7 Negro R., Colosimo E., Greco G. Outcome, pain perception, and health-related quality of life in patients submitted to percutaneous ethanol injection for simple thyroid cysts. *J Thyroid Res*. 2017;2017:9536479. DOI: 10.1155/2017/9536479
 - 8 Zubairova L.D., Zubairov D.M., Andrushko I.A., Svintenk G.Yu., Mustafin I.G. Cell microvesicles during experimental endotoxemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;142(5):573–6. DOI: 10.1007/s10517-006-0421-8
 - 9 Nudnov N.V., Samojlenko V.M., Butkevich A.T., Kalchenko B.L., Buchin A.M., Yudin A.L., et al. Diagnostic biopsies assisted by ultrasonography and computed tomography (ten years experience). *Medical Visualization*. 2008;(2):122–8. (In Russ.).
 - 10 Uhrig M., Delorme S. Imaging of medullary thyroid carcinoma. *Radio-loge*. 2019;59(11):992–1001. DOI: 10.1007/s00117-019-0575-9
 - 11 Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., et al. Effect of transplantation of peripheral blood mononuclears obtained using granulocytic colony-stimulating factor and hyaluronidase on regeneration of hemopoietic tissue during myelosuppression. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(1):120–5. DOI: 10.1007/s10517-009-0655-3
 - 12 Suh C.H., Choi Y.J., Lee J.J., Shim W.H., Baek J.H., Chung H.C., et al. Comparison of core-needle biopsy and fine-needle aspiration for evaluating thyroid incidentalomas detected by ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: a propensity score analysis. *Thyroid*. 2017;27(10):1258–66. DOI: 10.1089/thy.2017.0192
 - 13 Scherba S.N., Bensman V.M., Savchenko Yu.P., Manuilov A.M., Kari-pidi G.K., Avakimyan V.A. Way of the early combined forecasting of development of suppurations of postoperative wounds in a preclinical phase. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015;(6):138–141 (In Russ.) DOI:10.25207/1608-6228-2015-6-138-141
 - 14 Chin Z.Y., Chandramohan S., Kumar P., Irani F.G., Venkatanara-simha N., Chow Wei T., et al. Iatrogenic pseudoaneurysm from needle aspiration of thyroid lesion: a rare but potentially life-threatening complication. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(5):774–6. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.09.018
 - 15 Japeev V.A., Sigal Z.M., Sabsaj M.I., Kamashev G.Ja., Japeev A.S. Device for photopulsomotorography. Russian Federation patent RU 2131697. 1997 Apr 15 (In Russ.).
 - 16 Sigal Z.M., Surnina O.V., Sigal O.A., Temeeva M.A., Gruzdev A.V., Kuznetsov E.O., Markin E.I. Device for puncture of voluminous new growths. Russian Federation patent RU 2712014. 2019 Jan 29 (In Russ.).
 - 17 Sigal Z.M., Surnina O.V., Sigal O.A., Sigal A.M., Nikolaeva V.N., Muradova D.M., Mulkadarova S.N., Yatsenko A.A., Khuzina L.F. Method for puncture biopsy of volumetric thyroid formations. Russian Federation patent RU 2727742. 2018 Dec 19 (In Russ.).
 - 18 Omelyanenko A.G. Dependence of changes in leukocytes in the peripheral blood on the dose of multiple infrared laser irradiation cycles in the areas of red bone marrow localization. *Healthcare, education and security*. 2020;1:19–28 (In Russ.).
 - 19 Sigal Z.M., Surnina O.V., Sigal S.Z., Fedoseeva A.V., Khramova K.Y. Method of puncture biopsy of superficial neoplasms. Russian Federation patent RU 2652917. 2017 May 25 (In Russ.).

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-29-32>



Транскатетерная имплантация аортального клапана при стенозе аортального отверстия: клинический случай

В.В. Плечев¹, В.Ш. Ишметов^{1,2}, А.В. Павлов², Р.Э. Абдрахманов^{2*}, Т.Р. Ибрагимов^{1,2}, С.И. Благодаров², А.Р. Гилемханов², Е.Н. Герасименко², М.А. Каримов¹

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

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

* **Контакты:** Абдрахманов Рустам Эрнстович, e-mail: brahium2009@yandex.ru

Аннотация

Введение. На сегодня стеноз аортального клапана является распространенным заболеванием среди населения и составляет порядка 0,5 %. Особенно резко повышаются показатели заболеваемости среди группы лиц старше 70 лет, причиной чего, как правило, служит возрастная кальцификация створок. 2002 год ознаменовался созданием и имплантацией эндоваскулярного протеза аортального клапана французскими хирургами во главе с А. Cribier. Российские эндоваскулярные хирурги внедрили в практику транскатетерное протезирование аортального клапана в 2009 году, и с тех пор накоплен достаточно большой опыт применения подобных технологий. Периоперационная летальность у больных до 70 лет без наличия серьезных сопутствующих заболеваний колеблется от 1 до 3 %. Однако у пациентов пожилого возраста показатели летальности увеличиваются в два раза — 4–8 %. Благодаря малоинвазивным технологиям пациенты с критическими состояниями здоровья, которые бы просто не перенесли «открытую» операцию, получили шанс на излечение.

Материалы и методы. В данном клиническом случае продемонстрирован видеоматериал транскатетерной имплантации аортального клапана (модель Accurate Neo) трансфеморальным доступом, впервые выполненной в Республике Башкортостан пациенту К. 70 лет с диагнозом: атеросклероз. Стеноз аортального клапана. ФК III ст. Осложнения: кальциноз аортального клапана III ст., ХСН II А, ФК III ст., фибрилляция предсердий постоянная форма, тахисистолический вариант. Сопутствующий: ИБС. Стенокардия напряжения. ФК III ст. ХСН II А, ФК III ст.

Результаты и обсуждение. Появление нового усовершенствованного вида транскатетерного клапана позволило подбирать для пациента наиболее подходящий аортальный клапан. Перед имплантацией всем пациентам была выполнена вальвулопластика. После имплантации аортального клапана выполняется чреспищеводная эхокардиография, по данным которой, при необходимости, в связи с выраженной паравальвулярной регургитацией пациенту выполняется постдилатация аортального клапана. Также при помощи Эхо-КГ-контроля производится полноценная оценка положения протеза относительно фиброзного кольца аортального клапана и расположения относительно створок митрального клапана.

Заключение. В настоящее время рентгенэндоваскулярные методы позволяют пациентам со стенозом аортального отверстия получить качественную, эффективную, малоинвазивную медицинскую помощь даже при условии множественной сопутствующей патологии. При отказе больного от коррекции данной патологии открытым оперативным путем транскатетерная имплантация аортального клапана является альтернативным и единственным методом лечения, а также увеличения качества и продолжительности жизни. Появление различных видов транскатетерных устройств позволяет улучшить подбор биологического клапана под каждого пациента в индивидуальном порядке.

Ключевые слова: стеноз аортального клапана, транскатетерное протезирование, TAVI, эндоваскулярное лечение

Для цитирования: Плечев В.В., Ишметов В.Ш., Павлов А.В., Абдрахманов Р.Э., Ибрагимов Т.Р., Благодаров С.И., Гилемханов А.Р., Герасименко Е.Н., Каримов М.А. Транскатетерная имплантация аортального клапана при стенозе аортального отверстия: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):29–32. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-29-32>

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

Ишметов Владимир Шамильевич — д.м.н. профессор, кафедра госпитальной хирургии, отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-5527-4477

Павлов Алексей Валерьевич — кардиохирургическое отделение

Абдрахманов Рустам Эрнстович — отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения

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

Благодаров Сергей Игоревич — отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения

Гилемханов Альберт Радикович — отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения

Герасименко Екатерина Николаевна — кардиохирургическое отделение

Каримов Марат Ахмадович — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО

Transcatheter Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis: a Clinical Case

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

Vladimir Sh. Ishmetov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery,
Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment,
orcid.org/0000-0002-5527-4477

Aleksey V. Pavlov —
Cardiac Surgery Unit

Rustam E. Abdrakhmanov —
Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment

Teimyr R. Ibragimov —
Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0001-7509-4345

Sergei I. Blagodarov —
Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment

Albert R. Gilemkhanov —
Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment

Ekaterina N. Gerasimenko —
Cardiac Surgery Unit

Marat A. Karimov —
Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education

Vladimir V. Plechev^{1,2}, Vladimir Sh. Ishmetov^{1,2}, Aleksey V. Pavlov², Rustam E. Abdrakhmanov^{2*}, Teimyr R. Ibragimov^{1,2}, Sergei I. Blagodarov², Albert R. Gilemkhanov², Ekaterina N. Gerasimenko², Marat A. Karimov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

*Correspondence to: Rustam E. Abdrakhmanov, e-mail: brahium2009@yandex.ru

Abstract

Background. Aortic valve stenosis is common with prevalence of about 0.5 %, peaking in people aged over 70 years mostly due to age-related valve calcification. The year 2002 was marked by the invention and use of the endovascular aortic replacement valve by an A. Cribier's group of French surgeons. Russian endovascular surgery introduced transcatheter aortic valve replacement in 2009, having since built an extensive experience in this practice. Perioperative mortality in patients under 70 years with no serious comorbidity ranges from 1 to 3 %, however, reaching two-fold 4–8 % in elderly patients. The emergence of minimally invasive technologies offered cure to critical patients, who would merely not get over an open surgery.

Materials and methods. This case study provides video recordings of transcatheter aortic valve replacement (Accurate Neo) in transfemoral approach performed for the first time in the Republic of Bashkortostan. Patient K., 70 yo, diagnosis: Atherosclerosis. Aortic valve stenosis. FC III. Complications: aortic valve calcification st. III, CHF II A, FC III, persistent atrial fibrillation, tachysystole. Comorbid: CHD. Exertional angina. FC III. CHF II A, FC III.

Results and discussion. Improving the transcatheter valve type facilitates an optimal individual aortic valve selection. Pre-replacement valvuloplasty was performed in all patients. The valve replacement is followed by transoesophageal echocardiography to justify possible aortic valve post-dilatation upon marked paravalvular regurgitation. The implant positioning relative to the aortic valve fibrous crown and mitral valve flaps is precisely controlled with ultrasound.

Conclusion. Interventional radiology currently provides high-quality, effective, minimally invasive medical aid even in aortic stenosis patients with multiple comorbidity. In the patient's denial of open surgery, transcatheter aortic valve replacement represents a sole alternative treatment, also increasing the life expectancy and quality. A wider diversity of available transcatheter devices enables a better personalisation of the biological valve replacement procedure.

Keywords: aortic valve stenosis, transcatheter replacement, TAVI, endovascular treatment

For citation: Plechev V.V., Ishmetov V.Sh., Pavlov A.V., Abdrakhmanov R.E., Ibragimov T.R., Blagodarov S.I., Gilemkhanov A.R., Gerasimenko E.N., Karimov M.A. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):29–32. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-29-32>

Введение

На сегодня стеноз аортального клапана является распространенным заболеванием среди населения и составляет порядка 0,5 % [1, 2]. Особенно резко повышаются показатели заболеваемости среди группы лиц старше 70 лет, причиной чего, как правило, служит возрастная кальцификация створок. 2002 год ознаменовался созданием и имплантацией эндоваскулярного протеза аортального клапана французскими хирургами во главе с А. Cribier [3, 4]. Российские эндоваскулярные хирурги внедрили в практику транскатетерное протезирование аортального клапана в 2009 году, и с тех пор накоплен достаточно большой опыт применения подобных технологий. Периоперационная летальность у больных до 70 лет без наличия серьезных сопутствующих заболеваний колеблется от 1 до 3 % [5, 6]. Однако у пациентов пожилого возраста показатели летальности увеличиваются в два раза — 4–8 % [7, 8]. Благодаря малоинвазивным технологиям пациенты с критическими состояниями здоровья, которые бы просто не перенесли «открытую» операцию, получили шанс на излечение.

Материалы и методы

В данном клиническом случае продемонстрирован видеоматериал транскатетерной имплантации аортального клапана (модель Accurate Neo) трансфеморальным доступом, впервые выполненной в Республике Башкортостан пациенту К. 70 лет с диагнозом: Атеросклероз. Стеноз аортального клапана. ФК III ст. Осложнения: кальциноз аортального клапана III ст., ХСН II А, ФК III ст., фибрилляция предсердий постоянная форма, тахисистолический вариант. Сопутствующий: ИБС. Стенокардия напряжения. ФК III ст. ХСН IIIА, ФК III ст.

Основные этапы оперативного вмешательства (видео 1):

1. Пункция бедренной артерии и установка интродьюсера (порт).
2. Установка проводника в полости левого желудочка.
3. Установка баллонного катетера на уровне аортального клапана.
4. Предилатация аортального клапана.
5. Проведение и позиционирование системы доставки с клапаном на уровне аортального клапана.
6. Первичное раскрытие клапана.
7. Окончательное раскрытие клапана.
8. Удаление системы доставки.
9. Ушивание места пункции.

Результаты и обсуждение

Появление нового усовершенствованного вида транскатетерного клапана позволило подбирать для пациента наиболее подходящий аортальный клапан. Перед имплантацией всем пациентам была выполнена вальвулопластика. После имплантации аортального клапана выполняется чреспищеводная эхокардиография, по данным которой, при необходимости, в связи с выраженной паравальвулярной регургитацией пациенту

выполняется постдилатация аортального клапана. Также при помощи Эхо-КГ-контроля производится полноценная оценка положения протеза относительно фиброзного кольца аортального клапана и расположения относительно створок митрального клапана.

Заключение

В настоящее время рентгенэндоваскулярные методы позволяют пациентам со стенозом аортального отверстия получить качественную, эффективную, малоинвазивную медицинскую помощь даже при условии множественной сопутствующей патологии. При отказе больного от коррекции данной патологии открытым оперативным путем транскатетерная имплантация аортального клапана является альтернативным и единственным методом лечения, а также увеличения качества и продолжительности жизни. Появление различных видов транскатетерных устройств позволяет улучшить подбор биологического клапана под каждого пациента в индивидуальном порядке.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчури Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):53–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-53-59
- 2 Кожокар К.Г., Нестеров В.С., Урванцева И.А., Горьков А.И., Ромашкин В.В. Первые результаты транскатетерной имплантации аортального клапана Core Valve. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;17(3):56–7. DOI: 10.21688/1681-3472-2013-3-56-57
- 3 Новиков В.И., Новикова Т.Н. Клапанные пороки сердца. М.: МЕДпресс-информ; 2020.
- 4 Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106(24):3006–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8
- 5 Сухов В.К., Шлойдо Е.А., Шубенок Д.А., Кравченко К.П., Сегреев А.С., Игошин С.Д. Методические и клинические аспекты двухлетнего применения транскатетерных аортальных биопротезов CoreValve Medtronic и Edwards Sapien. Международный журнал интервенционной кардиологии. 2013;35:74а.
- 6 Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. J Am Coll Cardiol. 2014;63(5):470–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.038
- 7 Cocchia R., D'Andrea A., Conte M., Cavallaro M., Riegler L., Citro R., et al. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement: A combined clinical and multimodality imaging approach. World J Cardiol. 2017;9(3):212–29. DOI: 10.4330/wjc.v9.i3.212
- 8 Mack M.J., Leon M.B., Smith C.R., Miller D.C., Moses J.W., Tuzcu E.M., et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9986):2477–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7

References

- 1 Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчури Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы и перспективы в России. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):53–9 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-53-59

[Смотреть видео 1 онлайн](#)

- 2 Urvantseva I.A., Kozhokar K.G., Nesterov V.S., Gorkov A.I., Romashkin V.V. First outcomes of Core Valve-Based Transcatheter Implantation of Aortic Valve. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2013;17(3):56–7 (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2013-3-56-57
- 3 Novikov V.N., Novikova T.N. Heart valve defects. Moscow: MEDpress-inform; 2020 (In Russ.).
- 4 Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8
- 5 Sukhov V.K., Shlojdo E.A., Shubenok D.A., Kravchenko K.P., Sergeev A.S., Igoshin S.D. Methodological and clinical aspects of two-year use of transcatheter aortic bioprostheses CoreValve Medtronic and Edwards Sapien. *International Journal of Interventional Cardioangiologiy*. 2013;35:74a (In Russ.).
- 6 Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):470–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.038
- 7 Cocchia R., D'Andrea A., Conte M., Cavallaro M., Riegler L., Citro R., et al. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement: A combined clinical and multimodality imaging approach. *World J Cardiol*. 2017;9(3):212–29. DOI: 10.4330/wjc.v9.i3.212
- 8 Mack M.J., Leon M.B., Smith C.R., Miller D.C., Moses J.W., Tuzcu E.M., et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-33-40>



Применение stent-in-stent методики для эндоваскулярной коррекции рестеноза правой внутренней сонной артерии (клинический случай)

Т.Н. Хафизов^{1,2}, Р.Р. Хафизов^{1,2,*}, И.Е. Николаева^{1,2}, И.А. Идрисов¹, Е.Е. Абхаликова¹, С.М. Карасев³, Д.Р. Хафизова⁴

¹ Республиканский кардиологический центр, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

³ Федеральный центр нейрохирургии, Россия, Тюмень

⁴ Республиканская клиническая психиатрическая больница, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Хафизов Радик Рашитович, e-mail: Radikos_H84@mail.ru

Хафизов Тимур Назирович — к.м.н., отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, кафедра рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения ИДПО, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0002-3293-4452

Хафизов Радик Рашитович — отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, кафедра рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения ИДПО, orcid.org/0000-0003-4345-1234

Николаева Ирина Евгеньевна — кафедра рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения ИДПО

Идрисов Ильяс Альбертович — отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, orcid.org/0000-0003-4787-3581

Абхаликова Елена Евгеньевна — к.м.н., отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, orcid.org/0000-0003-2163-6326

Карасев Сергей Михайлович — операционное отделение, orcid.org/0000-0002-1501-8356

Хафизова Дина Рашитовна — психиатрическое отделение № 3

Аннотация

Введение. Рестеноз в сонных артериях является достаточно редким осложнением каротидного стентирования. По данным исследования CREST (The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial), рестеноз в стенте составил 0–6 %, что является достаточно маленьким показателем, учитывая большое количество пациентов, взятых для исследования. В эндоваскулярной хирургии сонных артерий проблема рестеноза до сих пор до конца не изучена. Относительно недавно начали активно применять методы внутрисосудистой визуализации и коррекции рестенозов с помощью баллонов с лекарственным покрытием, повторной имплантации стента или хирургической реконструкции. В некоторых случаях не удается добиться желаемого результата при использовании баллонов с лекарственным покрытием, так как рестенозированный участок не всегда поддается адекватной ангиопластике ввиду выраженной ригидности гиперплазированной неоинтимы. Хирургическая реконструкция также имеет ряд недостатков, в первую очередь сложность удаления самой конструкции стента и невозможность проведения данной процедуры у пациентов высокого хирургического риска.

Материалы и методы. В нашей статье представлен клинический случай применения stent-in-stent методики коррекции рестеноза баллонорасширяемым стентом с лекарственным покрытием правой внутренней сонной артерии с оценкой отдаленного результата лечения с помощью оптической когерентной томографии.

Результаты и обсуждение. Данная тактика лечения нами была принята в связи с наличием гемодинамически и клинически значимого рестеноза ВСА, отказа пациента от КЭАЭ и отсутствием должного эффекта от баллонной ангиопластики. Мы подошли осознанно к выполнению коррекции рестеноза таким способом, исходя из проведенных проб на потенциальную деформацию стента, которые показали отсутствие деформирующих факторов воздействия на рестенозированный участок ВСА. Применение внутрисосудистых методов визуализации значительно расширяет наши возможности в понимании и оценке эндоваскулярных событий.

Заключение. На наш взгляд, клинически значимые рестенозы в ранее стентированных каротидных артериях требует дальнейшего изучения и представленный клинический случай является единичным решением данной проблемы.

Ключевые слова: стеноз сонной артерии, эндартерэктомия сонной артерии, внутренняя сонная артерия, стентирование, рестеноз, стенты с лекарственным покрытием, stent-in-stent метод, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Хафизов Т.Н., Хафизов Р.Р., Николаева И.Е., Идрисов И.А., Абхаликова Е.Е., Карасев С.М., Хафизова Д.Р. Применение stent-in-stent методики для эндоваскулярной коррекции рестеноза правой внутренней сонной артерии (клинический случай). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):33–40. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-33-40>

Stent-in-Stent Endovascular Correction in Right Internal Carotid Artery Restenosis: a Clinical Case

Timur N. Khafizov —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Interventional Radiology
No. 2, Department of Roentgen-
Endovascular Diagnostics
and Treatment (Interventional
Cardiology) for Advanced
Professional Education,
Department of Hospital
Surgery,
orcid.org/0000-0002-3293-4452

Radik R. Khafizov —
Department of Interventional
Radiology No. 2, Department
of Roentgen-Endovascular
Diagnostics and Treatment
(Interventional Cardiology)
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-4345-1234

Irina E. Nikolaeva —
Department of Roentgen-
Endovascular Diagnostics
and Treatment (Interventional
Cardiology) for Advanced
Professional Education

Ilyas A. Idrisov —
Department of Interventional
Radiology No. 2,
orcid.org/0000-0003-4787-3581

Elena E. Abkhalikova —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Interventional Radiology
No. 2,
orcid.org/0000-0003-2163-6326

Sergey M. Karasev —
Surgical Unit

Dina R. Khafizova —
Department of Psychiatry No. 3

Timur N. Khafizov^{1,2}, Radik R. Khafizov^{1,2*}, Irina E. Nikolaeva^{1,2}, Ilyas A. Idrisov¹, Elena E. Abkhalikova¹,
Sergey M. Karasev³, Dina R. Khafizova⁴

¹ Republican Cardiology Center, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Federal Centre of Neurosurgery, Tyumen, Russian Federation

⁴ Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Radik R. Khafizov, e-mail: Radikos_H84@mail.ru

Abstract

Background. Carotid artery restenosis is a rare complication of carotid stenting. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) reveals an in-stent restenosis rate of 0–6 %, a fairly low value given an extensive study sampling of patients. Restenosis still lacks an adequate explanation in endovascular carotid surgery. Intravascular ultrasound visualisation, drug-coated balloons, stent reimplantation or reconstructive surgery have actively been used since relatively recently to tackle restenosis. Drug-coated balloons may fail in certain cases due to hampered restenosis angioplasty in a markedly rigid neointimal hyperplasia. Surgical reconstruction also possessed drawbacks, mostly due to obstacles in the stent removal and the procedure infeasibility in high-risk surgical patients.

Materials and methods. The article describes a clinical case of stent-in-stent restenosis correction with drug-coated balloon-expandable re-stenting of right internal carotid artery and a long-term prognosis estimation with optical coherence tomography.

Results and discussions. This tactic was adopted due to haemodynamically and clinically significant internal carotid artery restenosis, the patient's denial of carotid endarterectomy and insufficiently effective balloon angioplasty. The choice of the correction technique was conclusive basing on a negative stent deformation testing that showed the lack of deforming stress factors at internal carotid artery restenosis. Intravascular imaging greatly enhances our ability to understand and assess endovascular processes.

Conclusion. We consider clinically significant restenoses in previously stented carotid arteries as requiring further research effort, with the clinical case presented describing an individual solution.

Keywords: carotid stenosis, carotid endarterectomy, internal carotid artery, stenting, restenosis, drug-coated stents, stent-in-stent technique, optical coherence tomography

For citation: Khafizov T.N., Khafizov R.R., Nikolaeva I.E., Idrisov I.A., Abkhalikova E.E., Karasev S.M., Khafizova D.R. Stent-in-Stent Endovascular Correction in Right Internal Carotid Artery Restenosis: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):33–40. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-33-40>

Введение

Инсульт является основной причиной смерти и инвалидизации [1]. Атероземболизация стенозированных сонных артерий является одной из наиболее важных сосудистых причин инсульта. На сегодняшний день имеется два метода лечения стенозов каротидных артерий: каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) и каротидное стентирование (КАС), имеющие свои преимущества и недостатки.

В последние годы для профилактики инсульта КАС рассматривается во многих исследованиях [2] как менее инвазивный метод с высоким техническим успехом и низким уровнем осложнений. Эти преимущества делают КАС альтернативой при лечении стеноза сонной артерии. Тем не менее накопленные данные свидетельствуют о том, что долгосрочное соотношение пользы и риска КАС может быть уменьшено или даже нейтрализовано осложнениями, связанными с рестенозом в стенте. Следовательно, изучение механизмов и выявление факторов рестеноза в стенте имеют жизненно важное значение для улучшения долгосрочных результатов КАС. В качестве ответов на внутренние и внешние повреждения гиперплазия интимы и пролиферация клеток гладких мышц сосудов рассматриваются в качестве основных механизмов развития рестеноза. Чтобы устранить рестеноз после КАС, были предприняты как хирургические, так и эндоваскулярные процедуры с многообещающими результатами. Для предотвращения рестеноза были предложены стенты и баллоны с лекарственным покрытием и антитромбоцитарная терапия в качестве потенциальных решений [3].

В последнее время в качестве профилактики развития рестеноза и для оценки внутриартериального русла в эндоваскулярной хирургии сонных артерий начали широко применять методы внутрисосудистой визуализации: оптическую когерентную томографию (ОКТ), которая позволяет достаточно точно определить характер атеросклеротического поражения, повреждение сосудистой стенки, позицию стента, наличие пролабирования элементов бляшки в просвет сосуда и неоэндотелизацию после ранее проведенного стентирования [4]. В ряде исследований данный метод показал свою безопасность и целесообразность [5–10].

В нашей статье представлен клинический случай применения stent-in-stent методики коррекции рестеноза баллонорасширяемым стентом с лекарственным покрытием правой внутренней сонной артерии с оценкой отдаленного результата лечения с помощью оптической когерентной томографии [11, 12].

Описание клинического случая

Пациент Ю., мужчина, 78 лет, поступил на плановое оперативное лечение с жалобами на головные боли, периодические головокружения, колебания артериального давления, общую слабость. В анамнезе заболевания: в 2000 году перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Инфаркт миокарда (ИМ) в 2003 и 2012 годах. В начале 2015 года по данным компьютерной томографии

с контрастированием артерий шеи и головы выявлен стеноз правой внутренней сонной артерии (ВСА) 75 %. В сентябре 2015 года проведено стентирование правой ВСА. Через год отмечает ухудшение состояния: возврат головных болей, головокружения, шум в ушах. Обследовался амбулаторно, по данным ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий головы (УЗДС МАГ): выявлен рестеноз стента правой ВСА 90 %. Проведена компьютерная томография с ангиографией артерий головы и шеи. Рестеноз в правой ВСА подтвержден: 95 %. Госпитализирован для проведения ангиографии и решения дальнейшей тактики лечения.

По данным ангиографии правой ВСА (рис. 1) выявлен гемодинамически значимый рестеноз 95 % в ранее имплантированном стенте.

На основании данных обследования выставлен клинический диагноз.

Основной: Атеросклероз. Синдром Такаясу — Лериша. Рестеноз правой ВСА 95 %. Состояние после стентирования правой ВСА.

Осложнения: Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК). Цереброваскулярное заболевание. Последствие перенесенного ОНМК в каротидном бассейне справа.

Сопутствующий: ИБС. Постинфарктный (2003, 2012 гг.) кардиосклероз. ХСН 2А. ФК 3 тест с 6-минутной ходьбой 320 м. Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, вторично инсулинопотребный. Диабетическая нефропатия, ангиопатия сосудов нижних конечностей. ХИНК 2А.

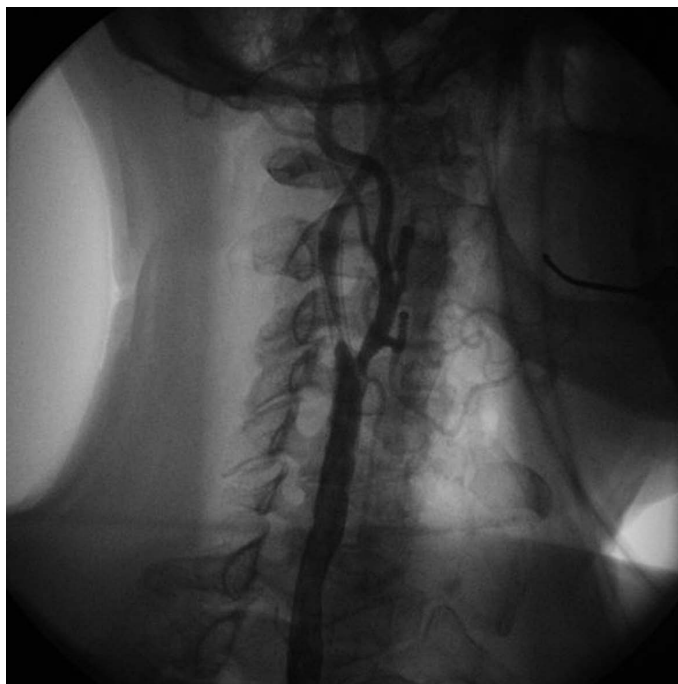


Рисунок 1. Ангиография правой ВСА, правая боковая проекция: рестеноз правой ВСА
Figure 1. Right ICA angiography, right lateral projection: right ICA restenosis

Пациенту было предложено хирургическое лечение: каротидная эндартерэктомия, учитывая наличие рестеноза в стенте, от которого он категорически отказался.

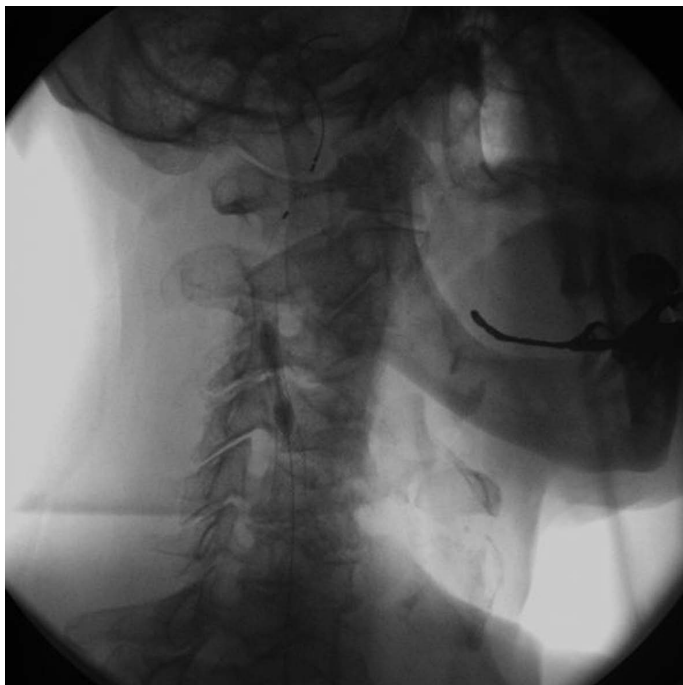


Рисунок 2. Ангиография правой ВСА, правая боковая проекция: преддилатация правой ВСА не compliantным баллоном

Figure 2. Right ICA angiography, right lateral projection: right ICA predilation with non-compliant balloon

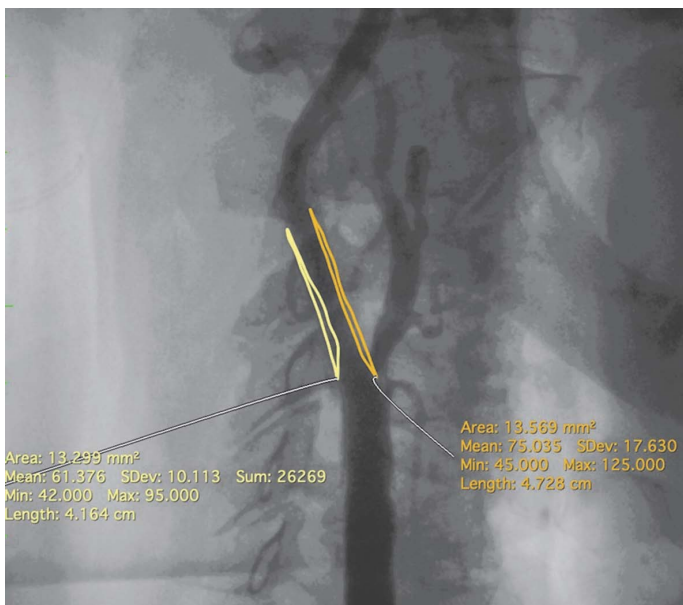


Рисунок 3. Ангиография правой ВСА, правая боковая проекция: гемодинамически значимый остаточный стеноз после баллонной ангиопластики

Figure 3. Right ICA angiography, right lateral projection: haemodynamically significant residual stenosis after balloon angioplasty

Ввиду ранее перенесенного ОНМК по ишемическому типу, наличия выраженной коморбидной патологии было принято решение о проведении баллонной ангиопластики правой ВСА правым трансрадиальным доступом с использованием дистальной системы защиты головного мозга.

Ход операции

Выполнена проба Аллена правой кисти. Признаки замкнутого кровотока в правой кисти. Под местной анестезией раствором новокаина 0,25 % после обработки операционного поля раствором антисептика пунктирована по Сельдингеру правая лучевая артерия, в которую установлен интродьюсер 6 French (F). Катетером Simmons (SIM) (Cordis) 2 последовательно произведено контрастирование левой и правой общей сонной артерии (ОСА), наружной сонной артерии (НСА), ВСА — экстракраниальный отдел. В области средней трети ВСА справа определяется рестеноз в теле ранее имплантированного стента с ровными контурами 95 %. Слева стеноз ВСА — 55 %. Интракраниальные сосуды без особенностей с обеих сторон.

С помощью «якорной» [11] методики в правую ОСА установлен проводниковый катетер Judkins right (JR) 6F (Medtronic). Система дистальной защиты FilterWireâ (Boston Scientific) проведена за рестеноз, раскрыта. По проводнику выполнена ступенчатая преддилатация стеноза баллонами высокого давления Empiraâ NC (Cordis) 3,5×20, 4,0×20, 4,5×20 мм, давлением до 18–20 атмосфер. Баллон удален (рис. 2).

При проведении баллонной ангиопластики восстановить просвет не удалось ввиду выраженной ригидности рестеноза. Многократные попытки не привели к должному результату. На контрольной ангиографии отмечался остаточный стеноз до 60 % (рис. 3).

Нами было решено применить stent-in-stent — методику коррекции рестеноза баллонорасширяемым стентом с лекарственным покрытием. Как известно, такого рода стенты не рекомендуются при их использовании в бифуркации и начальных отделах ВСА [12]. Принятию такого решения послужило отсутствие эффекта восстановления просвета в рестенозированной области после проведенной многократной баллонной ангиопластики баллонами высокого давления. Поэтому было принято решение о проведении пробы на пространственную ориентацию рестенозированной области ВСА при повороте головы в разных плоскостях и выполнена мануальная компрессия данного участка с целью исключения деформации стента при различных условиях воздействия на рестенозированный участок (рис. 4, 5).

После проведенных проб мы убедились в том, что при различных пространственных изменениях и внешнем воздействии рестенозированный участок ВСА не подвергается деформации. После чего по проводнику имплантирован баллонорасширяемый стент с лекарственным покрытием Calipsoâ (AngioLine) 5,0×23 мм давлением 8 атмосфер по методике stent-in-stent (рис. 6).

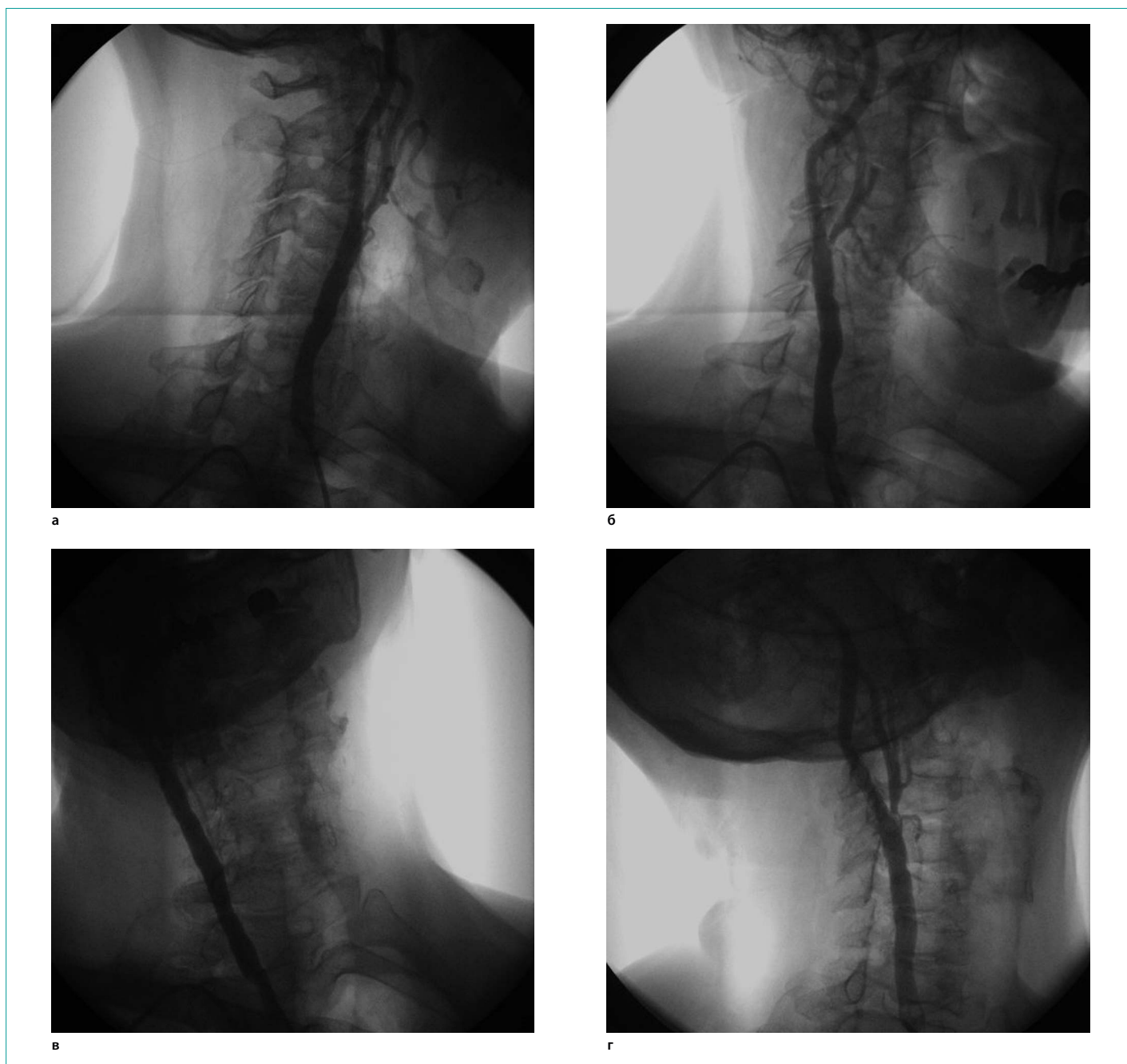


Рисунок 4. Ангиография правой ВСА, прямая проекция: а) поворот головы влево; б) поворот головы влево с наклоном к груди; в) поворот головы вправо; г) запрокидывание головы назад

Figure 4. Right ICA angiography, frontal projection: а) head leftwards; б) head leftwards, chest-tilted; в) head rightwards; г) head tilted backwards

После раскрытия стента отмечается полное восстановление просвета ВСА. Выполнена постдилатация баллоном Maverick® (Boston Scientific) 6,0×20 мм давлением до 6 атм. На контрольной ангиографии: стент раскрыт полностью, остаточного стеноза, диссекции интимы не выявлено, интракраниальный бассейн ВСА без особенностей (рис. 7). Кровоток ТICI. Катетер и интродьюсер удалены. Наложена давящая повязка.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Повязка удалена через сутки. Пульс на правой лучевой артерии сохранен. Неврологический статус пациента удовлетворительный. Активация пациента через 2 часа после процедуры. Выписан в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки после вмешательства. Через 12 месяцев пациент повторно приглашен на контрольный осмотр. При физикальном осмотре

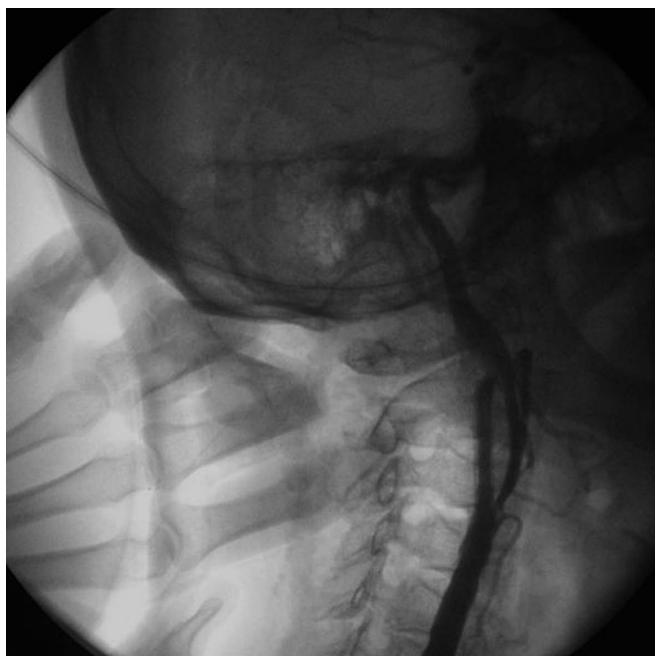


Рисунок 5. Ангиография правой ВСА, прямая проекция: поворот головы влево с мануальной компрессией рестенозированного участка
Figure 5. Right ICA angiography, frontal projection: head leftwards with manual restenosis compression

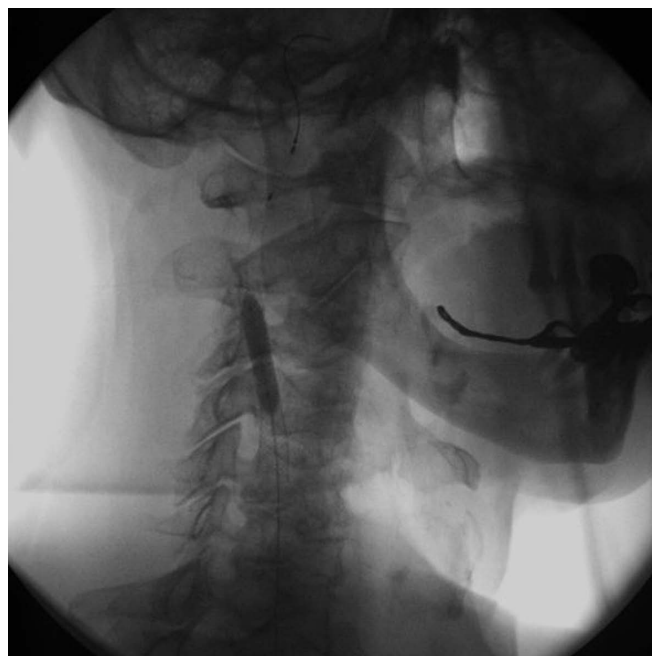


Рисунок 6. Ангиография ВСА. Правая боковая проекция. Имплантация stent-in-stent баллонорасширяемого стента с лекарственным покрытием
Figure 6. ICA angiography, right lateral projection. Stent-in-stent drug-coated balloon-expandable stenting

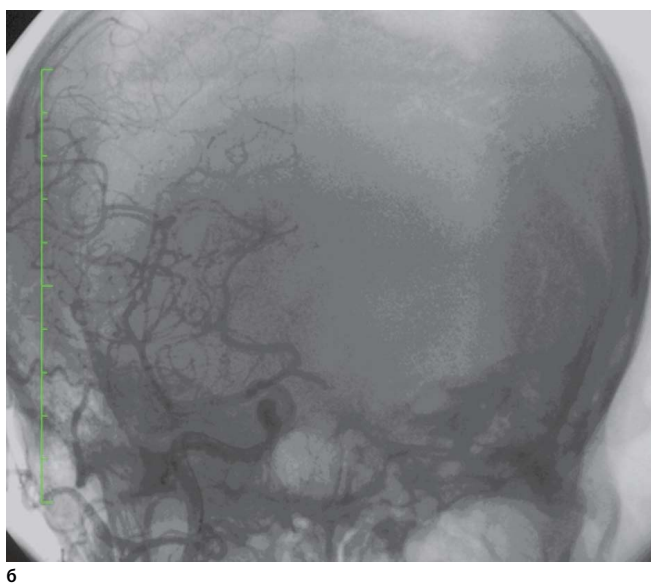
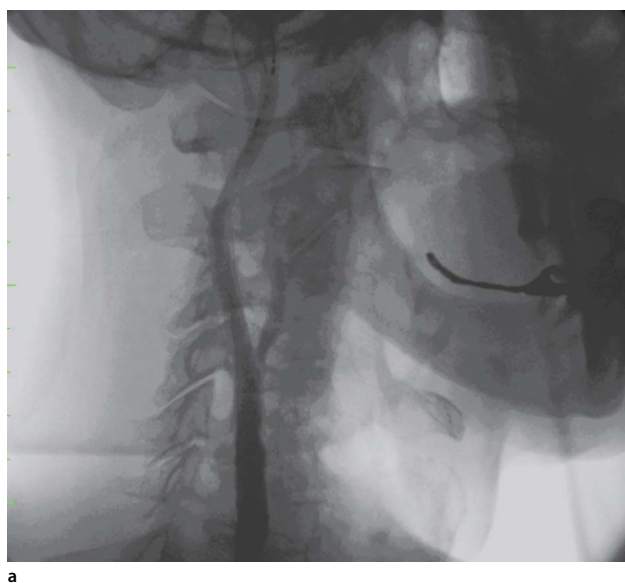


Рисунок 7. а) ангиография ВСА. Правая боковая проекция. Результат после стентирования; б) церебральная ангиография. Прямая проекция. Церебральные сосуды без особенностей
Figure 7. а) ICA angiography, right lateral projection, after stenting; б) cerebral angiography, frontal projection, cerebral vessels without abnormalities

неврологического дефицита не выявлено. Проведено УЗДС МАГ: данных за рестеноз не выявлено. Выполнена ангиография ветвей дуги аорты: справа в ВСА рестеноза не выявлено, ранее имплантированный стент проходим (рис. 8).

Для оценки отдаленного результата лечения выполнена оптическая когерентная томография. По данным ОКТ отмечается равномерная неоэндотелизация в области стентов с сохранением адекватного просвета ВСА (рис. 9). Клинически пациент отмечает улучшение состояния.

Результаты и обсуждение

По сравнению с каротидной эндартерэктомией каротидное стентирование практически одинаково эффективно и менее инвазивно. Развитие рестеноза после КАС является редким и, что наиболее важно, бессимптомным [13]. По данным исследования CREST рестеноз составил всего 0–6 %, что является достаточно маленьким показателем с учетом большого количества исследуемых. Тем не менее небольшой процент клинически и гемодинамически значимых рестенозов требует коррекции. На сегодня нет однозначного решения данной проблемы [14, 15].

Поэтому в данном клиническом случае нами была использована методика stent-in-stent коррекции рестеноза с применением баллонорасширяемого стента с лекарственным покрытием. Данная тактика лечения нами была принята в связи с наличием гемодинамически и клинически значимого рестеноза ВСА, отказа пациента от КЭАЭ и отсутствием должного эффекта от баллонной ангиопластики. Мы подошли осознанно к выполнению коррекции рестеноза таким способом, исходя из проведенных проб на потенциальную деформацию стента, которые показали отсутствие деформирующих факторов воздействия на рестенозированный участок ВСА.

Применение внутрисосудистых методов визуализации значительно расширяет наши возможности в понимании и оценке эндоваскулярных событий. В данном случае оптическая когерентная томография дала нам возможность адекватно оценить позицию стентов и неоэндотелизацию сосудистой стенки в отдаленном периоде и доказать эффективность примененной нами методики.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай показал возможность применения баллонорасширяемых

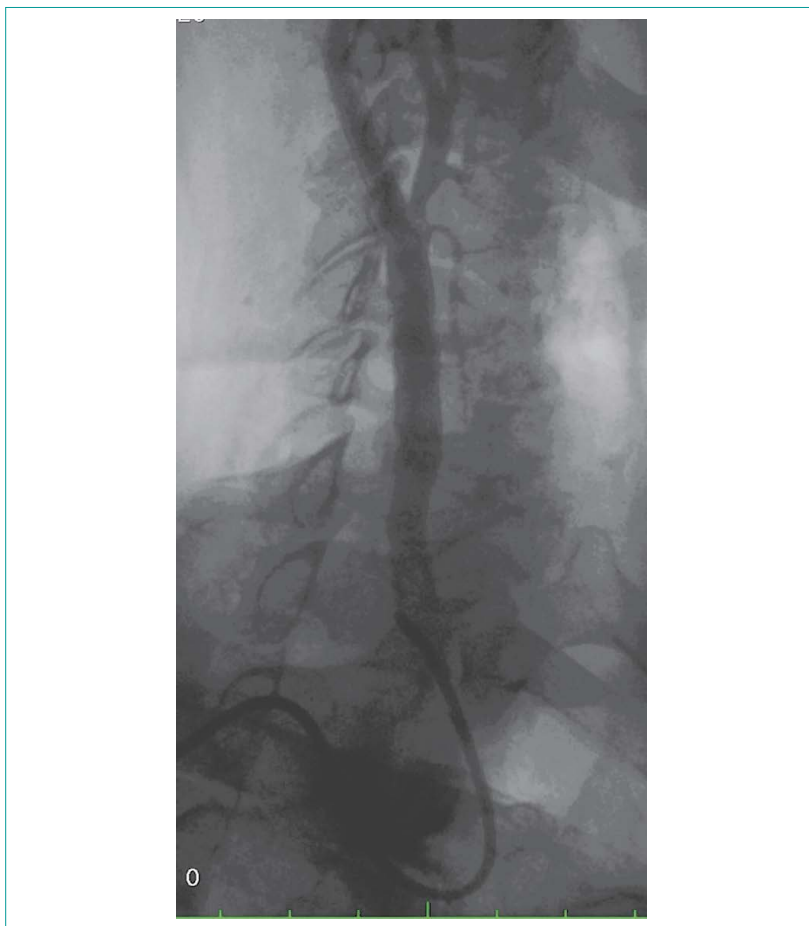


Рисунок 8. Ангиография ВСА. Правая боковая проекция. Результат через 12 месяцев. Отсутствие рестеноза

Figure 8. ICA angiography, right lateral projection, after 12 months, absent restenosis

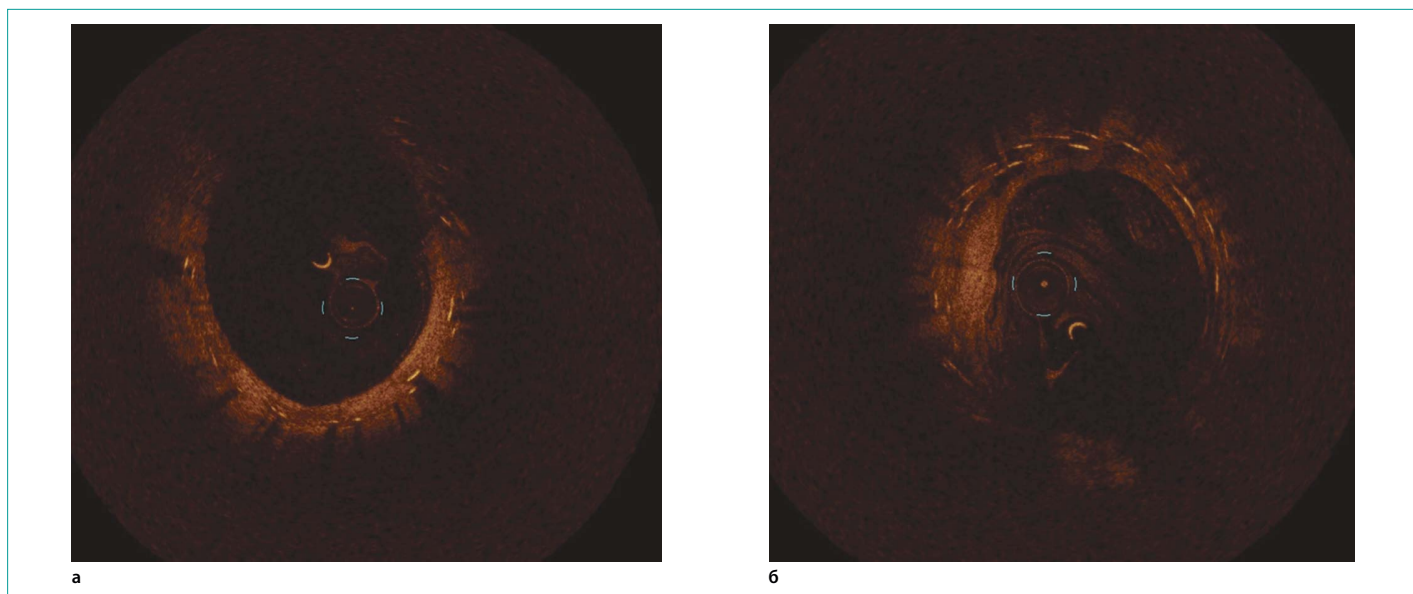


Рисунок 9. Оптическая когерентная томография. Результат через 12 месяцев: а) определяются страты ранее имплантированных стентов с участками неоинтимы; б) определяется участок умеренной гиперплазии неоинтимы без препятствия кровотоку

Figure 9. Optical coherence tomography, after 12 months: a) strata of previous stents with neointimal zones; b) moderate neointimal hyperplasia, no blood flow obstruction

стентов с лекарственным покрытием при лечении рестеноза в стенте во внутренней сонной артерии, но только лишь в тех случаях, когда проводится адекватная оценка пери- и постпроцедуральных осложнений и нет возможности применения альтернативных методов лечения.

В данном клиническом случае stent-in-stent методика стентирования оказалась наиболее приемлема и безопасна для пациента, что подтверждено результатами оптической когерентной томографии.

На наш взгляд, клинически значимые рестенозы в ранее стентированных каротидных артериях требуют дальнейшего изучения и представленный клинический случай является единичным решением данной проблемы.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Merchán-Baeza J.A., Gonzalez-Sanchez M., Cuesta-Vargas A. Clinical effect size of an educational intervention in the home and compliance with mobile phone-based reminders for people who suffer from stroke: protocol of a randomized controlled trial. *J MIR Res Protoc.* 2015;4(1):e33. DOI: 10.2196/resprot.4034
- Rosenfield K., Matsumura J.S., Chaturvedi S., Riles T., Ansel G.M., Metzger D.C., et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1011–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1515706
- Dai Z., Xu G. Restenosis after carotid artery stenting. *Vascular.* 2017;25(6):576–86. DOI: 10.1177/1708538117706273
- Toutouzas K., Karanasos A., Tousoulis D. Optical coherence tomography for the detection of the vulnerable plaque. *Eur Cardiol.* 2016;11(2):90–5. DOI: 10.15420/eur.2016.29:2
- Yoshimura S., Kawasaki M., Yamada K., Hattori A., Nishigaki K., Minatoguchi S., et al. OCT of human carotid plaques. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(4):432–6. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.01.013
- Yoshimura S., Kawasaki M., Yamada K., Enomoto Y., Egashira Y., Hattori A., et al. Visualization of internal carotid artery atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients: a comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *Am J Neuroradiol.* 2012;33(2):308–13. DOI: 10.3174/ajnr.A2740
- Dohad S., Zhu A., Krishnan S., Wang F., Wang S., Cox J., et al. Optical coherence tomography guided carotid artery stent procedure: technique and potential applications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(3):521–30. DOI: 10.1002/ccd.27344
- de Donato G., Pasqui E., Alba G., Giannace G., Panzano C., Cappelli A., et al. Clinical considerations and recommendations for OCT-guided carotid artery stenting. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(4):219–29. DOI: 10.1080/14779072.2020.1756777
- Harada K., Kajihara M., Sankoda Y., Taniguchi S. Efficacy of post-dilatation during carotid artery stenting for unstable plaque using closed-cell design stent evaluated by optical coherence tomography. *J Neuroradiol.* 2019;46(6):384–9. DOI: 10.1016/j.neurad.2019.03.006
- Wang X., Lu W., Wang X., Pan L., Fu W., Liu Q., et al. Drug-coated balloon angioplasty: predicting outcomes based on different patterns of drug-eluting stent restenosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(2):171–8. DOI: 10.1007/s10554-019-01681-y
- Kedev S. Transradial carotid artery stenting: examining the alternatives when femoral access is unavailable. *Interv Cardiol.* 2014;6(5):463–75.
- Park J.H., Lee J.H. Carotid artery stenting. *Korean Circ J.* 2018;48(2):97–113. DOI: 10.4070/kcj.2017.0208
- Müller M.D., Lyrer P., Brown M.M., Bonati L.H. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD000515. DOI: 10.1002/14651858.CD000515.pub5
- Lal B.K., Meschia J.F., Howard G., Brott T.G. Carotid stenting versus carotid endarterectomy: what did the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial show and where do we go from here? *Angiology.* 2017;68(8):675–82. DOI: 10.1177/0003319716661661
- Rizwan M., Aridi H.D., Dang T., Alshwaily W., Nejim B., Malas M.B. Long-term outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting when performed by a single vascular surgeon. *Vasc Endovasc Surg.* 2019;53(3):216–23. DOI: 10.1177/1538574418823379

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-41-45>



Модифицированная операция Порро при злокачественной опухоли яичника: клинический случай

А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллина, И.Р. Рахматуллина, И.И. Мусин*, А.Р. Молоканова

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Мусин Ильнур Ирекович, e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Ящук Альфия Галимовна —
д.м.н., профессор, кафедра
акушерства и гинекологии
с курсом ИДПО,
orcid.org/0000-0003-2645-1662

Фаткуллина Ирина
Борисовна —
д.м.н., профессор, кафедра
акушерства и гинекологии
с курсом ИДПО,
orcid.org/0000-0001-5723-2062

Рахматуллина Ирина
Робинзоновна —
д.м.н., профессор, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО,
orcid.org/0000-0003-0371-0385

Мусин Ильнур Ирекович —
к.м.н., доцент, кафедра
акушерства и гинекологии
с курсом ИДПО,
orcid.org/0000-0001-5520-5845

Молоканова Анжелла
Радиковна —
кафедра акушерства и гине-
кологии с курсом ИДПО,
orcid.org/0000-0003-1115-6775

Аннотация

Введение. Рак яичников при беременности является достаточно редкой патологией. Данный вид опухоли занимает 5-е место среди всех выявленных во время беременности опухолевых процессов. Из-за небольшой частоты распространения данной патологии в популяции беременных женщин, отсутствия стандартизированных рекомендаций по ведению данной группы пациенток, а также недостаточного количества рандомизированных и когортных исследований по данной проблеме особую актуальность приобретает разбор отдельных клинических случаев.

Материалы и методы. В данной статье проводится разбор клинического случая *de novo* выявленного рака яичника во время беременности, проведения модифицированной операции Порро с перитонэктомией, парааортальной и параметральной лимфаденодиссекцией, резекцией большого сальника в условиях гинекологического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы.

Результаты и обсуждение. Уникальность данного клинического случая состоит в редкой встречаемости развития рака яичников во время беременности, а также в выборе оперативной тактики с перитонэктомией в области расположения данной опухоли. Выбор данной радикальной техники оперативного вмешательства является наиболее рациональным для возможности эффективно исследовать вероятные очаги метастазирования и благоприятного исхода для жизни пациентки.

Заключение. Ввиду отсутствия стандартизированных протоколов ведения пациенток с раком яичников во время беременности необходимо продолжать анализ и обсуждение данных клинических случаев в повседневной практике.

Ключевые слова: рак яичников, аденокарцинома, беременность, неопластические осложнения беременности, операция Порро, перитонэктомия, диссекция лимфатических узлов

Для цитирования: Ящук А.Г., Фаткуллина И.Б., Рахматуллина И.Р., Мусин И.И., Молоканова А.Р. Модифицированная операция Порро при злокачественной опухоли яичника: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):41–45. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-41-45>

Modified Porro's Operation in Ovarian Cancer: a Clinical Case

Alfiya G. Yashchuk —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Obstetrics and
Gynecology with a course
of Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-2645-1662

Irina B. Fatkullina —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Obstetrics and
Gynecology with a course
of Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0001-5723-2062

Irina R. Rakhmatullina —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-0371-0385

Ilnur I. Musin —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Obstetrics and
Gynecology with a course
of Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0001-5520-5845

Anzhella R. Molokanova —
Department of Obstetrics and
Gynecology with a course
of Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-1115-6775

Alfiya G. Yashchuk, Irina B. Fatkullina, Irina R. Rahmatullina, Ilnur I. Musin, Anzhella R. Molokanova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Ilnur I. Musin, e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Abstract

Background. Ovarian cancer in pregnancy is quite rare having a top 5th incidence among other pregnancy-associated tumours [1]. Due to a low population rate in pregnant women, the lack of standardised management of such patients and the paucity of relevant randomised and cohort studies, analyses of individual clinical cases acquire particular importance.

Materials and methods. This article presents a clinical case of *de novo* diagnosed ovarian cancer in pregnancy tackled with a modified Porro's operation of peritonectomy, para-aortic and parametric lymphadenectomy and greater omentum resection at a gynaecology unit of the Kuvатов Republican Clinical Hospital of Ufa.

Results and discussion. This clinical case is special in terms of a rare occurrence of ovarian cancer in pregnancy. The choice of this radical surgical technique is considered optimal for inspecting most plausible metastatic foci and ensuring a life-preserving prognosis.

Conclusion. In the absence of standardised management protocols in pregnancy-associated ovarian cancer, further analyses and discussions of routine clinical case evidence are imperative.

Keywords: ovarian cancer, adenocarcinoma, pregnancy, neoplastic pregnancy complications, Porro's operation, peritonectomy, lymph node dissection

For citation: Yashchuk A.G., Fatkullina I.B., Rahmatullina I.R., Musin I.I., Molokanova A.R.

Modified Porro's Operation in Ovarian Cancer: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):41–45. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-41-45>

Введение

Опухоли яичников наблюдаются у 2,3–4,1 % беременных, большинство случаев является частью физиологических процессов, происходящих во время беременности. Однако 1–3 % таких новообразований являются злокачественными, при этом пограничные опухоли яичников и рак встречаются гораздо чаще, чем злокачественные неэпителиальные опухоли. Опухолевидные образования яичников злокачественной этиологии при беременности являются редко встречаемой патологией. Данный вид занимает 5-е место среди всех выявленных во время беременности опухолевидных процессов [1]. Рак яичников среди онкологических поражений в гинекологии находится на 2-м месте. Согласно источникам, частота встречаемости злокачественных новообразований яичников составляет один случай на 12 000–47 000 беременностей. В связи с увеличением возраста беременных темп прироста данной патологии приходится на возрастную категорию от 20 до 39 лет. Около 80 % злокачественных новообразований яичников во время беременности диагностируются на ранних стадиях. Беременность, осложненная злокачественным процессом, как правило, связана с высоким риском возникновения и развития таких акушерских осложнений, как прерывание беременности, включая мертворождение, недоношенность, задержку развития плода [2–6]. Рак яичников при беременности характеризуется агрессивным течением, быстрым распространением и метастазированием. В последние годы наблюдается рост заболеваемости данной патологией на 6 % [7–9]. По причине небольшой частоты распространения представленной патологии в популяции беременных, отсутствия стандартизированных рекомендаций по ведению данной группы пациенток, а также недостаточного количества рандомизированных исследований по данной проблеме особую актуальность приобретает разбор отдельных клинических случаев.

Материалы и методы

В данной статье проводится разбор клинического случая *de novo* выявленного рака яичника во время беременности.

Пациентка А., 33 лет, беременность 5-я, роды 3-и. Поступила в гинекологическое отделение ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова города Уфы с диагнозом: опухоль правого яичника. Беременность 23–24 недели. Антенатальная гибель плода. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Полип прямой кишки. Анемия легкой степени.

В анамнезе у пациентки два родоразрешения путем операции кесарева сечения в 2008, 2011 гг., без особенностей, два медикаментозных аборта на сроке до 9 недель беременности, без особенностей.

Перенесенные заболевания: полип прямой кишки, анемия легкой степени. Данная беременность 5-я по счету, в женской консультации поставлена на учет в 6–7 недель, обследование и ведение беременной осуществлялось в полном объеме, согласно приказу № 572н. На сроке беременности 7 недель на ультразвуковом

исследовании органов малого таза выявлено увеличение в размерах правого яичника до 50×30 мм. Заключение: образование правого яичника. В последующем наблюдался быстрый рост образования в динамике.

Пациентка была направлена в РКОД, осмотрена онкогинекологом, были назначены и проведены дополнительные методы обследования, включающие ультразвуковое исследование органов малого таза, кровь на онкомаркеры. Заключение УЗИ: кистозно-солидная опухоль 169×106×164 мм, асцит. Лабораторные показатели: РЭА — 63,95 МЕ/мл, Са-125 — 65,4 Ед/мл. На основании анамнеза, осмотра, а также данных клинико-лабораторного обследования был выставлен диагноз: Опухоль яичников (рак? герминогенная опухоль яичников?). Рекомендовано хирургическое лечение — аднексэктомия в акушерском стационаре. Определение дальнейшей тактики консилиумом после получения гистосоответа. На сроке 23 недели выявлена антенатальная гибель плода.

В ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова города Уфы состоялся перинатальный консилиум в составе профессоров кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллиной и доцента И.И. Мусина, врачей гинекологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. В результате анализа данных анамнеза, а также клинических и лабораторных данных пациентки было принято решение о проведении хирургического вмешательства. Решено выполнить плановую операцию кесарева сечения с проведением интраоперационного гистологического исследования биопсированных тканей яичников с определением дальнейшей тактики. Выполнена нижнесрединная лапаротомия по старому рубцу под интубационным наркозом. В брюшной полости обнаружены: серозная жидкость в объеме 700 мл, матка, увеличенная соответственно сроку беременности. Высоко над маткой определяется опухоль, исходящая из правого яичника, размерами 50×60 см, мягковатой консистенции (рис. 1).

Выполнена резекция данной опухоли, макропрепарат направлен на гистологическое исследование. Экспресс-оценка гистологии полученных тканей подтвердила высокодифференцированную аденокарциному. На основании данных гистологического анализа принято решение о проведении модифицированной операции Порро с перитонэктомией, парааортальной и параметральной лимфоаденодиссекцией, резекцией большого сальника в условиях гинекологического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы [10, 11]. В ходе операции по удалению опухоли возникли трудности, связанные с атипичным расположением данного образования над беременной маткой, а также нарушением анатомии мочеточников и близко расположенных органов, которые были решены с помощью детального скелетирования и выделения образования и мочеточников. Повышенная васкуляризация органов малого таза требовала быстрого и эффективного гемостаза. Использование коагуляции при проведении лимфоаденодиссекции является необходимостью

для профилактики послеоперационной лимфорей. Операция проведена успешно, интраоперационная кровопотеря составила 500 мл. Послеоперационный диагноз: рак правого яичника, асцит. Кровопотеря 500 мл.

Ранний послеоперационный период проходил без осложнений, пациентка выписана на 10-е сутки и направлена в РКОД для дальнейшего лечения и наблюдения у онколога.

Результаты и обсуждение

Описания подобных случаев в литературе присутствуют, однако в связи с крайне низкой частотой развития рака яичников во время беременности данный клинический случай является уникальным. Диагностика рака яичников на ранних сроках беременности затруднена, так как увеличение яичников за счет функциональных кист является физиологическим гравидарным состоянием. Согласно некоторым проведенным исследованиям выявлено, что имеется взаимосвязь между уровнем гормонов во время беременности и возникновением рака груди и яичников, зависимость от перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза у нерожавших женщин старше 40 лет, а также у пациенток с бесплодием и внематочной беременностью в анамнезе [12, 13].

Несомненно, рак, ассоциированный с беременностью, имеет худший прогноз, так как беременность является пусковым триггером для прогрессирования роста злокачественных опухолей [14, 15]. Нарушенная анатомия органов малого таза во время беременности представляет сложности при выделении образования, учитывая склонность злокачественных опухолей яичников к образованию конгломератов [16]. Тактика ведения при дан-

ной патологии ставит врача перед выбором: возможно ли пролонгировать желанную беременность или придерживаться более радикальной тактики? Определяя тактику, необходимо опираться на результаты УЗИ опухоли, величину и анатомическое расположение опухоли, срок беременности, уровни молекулярно-биологических факторов, результаты биопсии, решение самой больной после получения полной информации о прогнозе для материнского и детского организма [17].

Обсуждение вопросов при гинекологическом раке во время беременности связано с отсутствием зарубежных и отечественных стандартизированных рекомендаций ведения и лечения данных пациенток, а порой противоречиями, вызванными расхождением во мнениях.

Учитывая агрессивность и скорость распространения данной онкологической патологии, операция Порро с перитонэктомией, лимфоаденодиссекцией, резекцией большого сальника является наиболее рациональной техникой исследования особенно вероятных очагов метастазирования, способствующей благоприятному исходу для жизни пациентки.

Заключение

Тактика ведения данной группы пациенток должна быть индивидуальной для каждого клинического случая рака яичников. В описанной авторами статьи ситуации выполнение радикальной операции является единственной возможностью излечения и качественного продолжения жизни пациентки. На сегодня к операции Порро прибегают в редких случаях. Выбор данной техники оперативного вмешательства обусловлен агрессивностью течения рака яичников, быстрым метастазированием на брюшину и в близлежащие лимфатические узлы.

Ввиду отсутствия стандартизированных протоколов ведения пациенток с раком яичников при беременности необходимо продолжать изучение и обсуждение подобных случаев в клинической практике.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Доброхотова Ю.Э., Паяниди Ю.Г., Боровкова Е.И., Морозова К.В., Нагайцева Е.А., Арутюнян А.М. Злокачественные опухоли яичников у беременных. Русский медицинский журнал. 2019;27(6):45–52.
- 2 Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Хохлова С.В., Доброхотова Ю.Э., Шевчук А.С. Злокачественные новообразования яичников и беременность (клинические рекомендации ESGO, 2017). Онкогинекология. 2019;1(29):20–7.
- 3 Левченко Н.Е., Сидоренко Ю.С. Злокачественные новообразования яичников во время беременности. Онкогинекология. 2017;2(22):46–51.
- 4 Лимарева С.В. Лечение злокачественных опухолей у женщин во время беременности (обзор литературы). Онкогинекология. 2017;4(24):66–78.



Рисунок 1. Опухоль, исходящая из правого яичника
Figure 1. Tumour spreading from right ovary

- 5 Blake E.A., Kodama M., Yunokawa M., Ross M.S., Ueda Y., Grubbs B.H., et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:97–105. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.010.
- 6 Забелин М.В., Сафонов А.С., Самородов А.В., Золотухин К.Н., Максютова А.И. Гемодинамические и метаболические нарушения в условиях гипер лечения интраперитонеально диссеминированного рака яичников. *Здравоохранение, образование и безопасность.* 2020;4:7–17.
- 7 Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., Чернов В.М., Мифтахова З.Р., Галивич А.С. и др. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Гены и клетки.* 2013;8(1):6–11.
- 8 Шевлюкова Т.П., Адеева О.О., Вздорнова В.Г., Самсонов Н.С. Течение и исход беременности, ассоциированной с раком яичников. *Альманах молодой науки.* 2018;4:19–20.
- 9 Подлесная Е.А., Тимохина Е.В., Кюрджиев С.О., Белоусова В.С., Ибрагимова С.Н. Клинический случай цистаденокарциномы яичника во время беременности. В кн.: *Science, technology and life — 2016: Proceedings of materials the III international scientific conference.* Киров; 2016. С. 432–6.
- 10 Макацария Н.А. Эдуардо Порро. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(3):76–8.
- 11 Сидоренко Ю.С., Левченко Н.Е. Беременность и гинекологический рак. *Точка зрения. Онкогинекология.* 2016;1:62–9.
- 12 Iqbal J., Kahane A., Park A.L., Huang T., Meschino W.S., Ray J.G. Hormone levels in pregnancy and subsequent risk of maternal breast and ovarian cancer: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):217–22. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.03.133
- 13 Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Доброхотова Ю.Э., Шевчук А.С. Пограничные опухоли яичников и беременность (рекомендации ESGO, 2017) *Онкогинекология.* 2019;2(30):29–34.
- 14 Силькина М.О., Бахтияров К.Р. Рак и беременность. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2018;5(4):182–6. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-4-182-186
- 15 Доброхотова Ю.Э., Тер-Ованесов М.Д., Даниелян С.Ж., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Зыков А.Е. и др. Клинический случай рака яичников во время беременности. *Гинекология.* 2016;18(2):84–6.
- 16 Никогосян С.О., Секерская М.Н., Кузнецов В.В. Возможности повышения эффективности хирургического лечения больных распространенным раком яичников. *Российский онкологический журнал.* 2018;23(3–6):143–8. DOI: 10.18821/1028-9984-2018-23-3-4-143-148
- 17 Ашрафян Л.А., Курцер М.А., Герасимова А.А., Клименко П.А. Пограничные и злокачественные опухоли яичников во время беременности. *Онкогинекология.* 2019;3(31):68–77.
- 2 Pajanidi Yu.G., Zhordania K.I., Khokhlova S.V., Dobrohotova Yu.E., Shevchuk A.S. Ovarian malignant neoplasms and pregnancy (clinical recommendations ESGO, 2017). *Oncogynecology.* 2019;1(29):20–7 (In Russ.).
- 3 Levchenko N.E., Sidorenko Y.S. Ovarian malignant tumors during pregnancy. *Oncogynecology.* 2017;2(22):46–51 (In Russ.).
- 4 Limareva S.V. Treatment of malignant tumors in pregnant women (literature review). *Oncogynecology.* 2017;4(24):66–78 (In Russ.).
- 5 Blake E.A., Kodama M., Yunokawa M., Ross M.S., Ueda Y., Grubbs B.H., et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:97–105. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.010
- 6 Zabelin M.V., Safonov A.S., Samorodov A.V., Zolotukhin K.N., Maksyutova A.I. Hemodynamic and metabolic disorders in the hipeac treatment of intraperitoneally disseminated ovarian cancer. *Healthcare, education and security.* 2020;4:7–17 (In Russ.).
- 7 Gomzikova M.O., Gaifullina R.F., Mustafin I.G., Chernov V.M., Miftahova Z.R., Galyavich A.S., et al. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in pathogenesis of diseases. *Gene and Cells.* 2013;8(1):6–11 (In Russ.).
- 8 Shevljukova T.P., Adeeva O.O., Vzdornova V.G., Samsonov N.S. The course and outcome of pregnancy associated with ovarian cancer. *Almanac of Young Science.* 2018;4:19–20 (In Russ.).
- 9 Podlesnaya E.A., Timokhina E.V., Kyurdzhiev S.O., Belousova V.S., Ibragimova S.N. Clinical case of ovarian cystadenocarcinoma during pregnancy. In.: *Science, technology and life — 2016: Proceedings of materials the III international scientific conference.* Kirov; 2016. P. 432–6.
- 10 Makacarija N.A. Eduardo Porro. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2014;8(3):76–8 (In Russ.).
- 11 Sidorenko Y.S., Levchenko N.E. Pregnancy and gynecologic cancer. *Opinion. Oncogynecology.* 2016;1:62–9 (In Russ.).
- 12 Iqbal J., Kahane A., Park A.L., Huang T., Meschino W.S., Ray J.G. Hormone levels in pregnancy and subsequent risk of maternal breast and ovarian cancer: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):217–22. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.03.133
- 13 Payanidi U.G., Zhordania K.I., Dobrohotova U.E., Shevchuk A.S. Borderline ovarian tumors and pregnancy (ESGO Recommendations, 2017). *Oncogynecology.* 2019;2(30):29–4 (In Russ.).
- 14 Silkina M.O., Bakhtiyarov K.R. Cancer and pregnancy. *Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2018;5(4):182–6 (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-4-182-186
- 15 Dobrohotova Y.E., Ter-Ovanesov M.D., Danielian S.Z., Venediktova M.G., Sarantsev A.N., Zykov A.E., et al. Clinical case of ovarian cancer during pregnancy. *Gynecology.* 2016;18(2):84–6 (In Russ.).
- 16 Nikogosyan S.O., Sekerskaya M.N., Kuznetsov V.V. Possibilities for improvement of the effectiveness of surgical treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2018;23(3–6):143–8 (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2018-23-3-4-143-148
- 17 Ashrafian L.A., Kurtser M.A., Gerasimova A.A., Klimenko P.A. Borderline and malignant ovarian tumors occurred during pregnancy. *Oncogynecology.* 2019;3(31):68–77 (In Russ.).

References

- 1 Dobrohotova Yu.E., Payanidi Yu.G., Borovkova E.I., Morozova K.V., Nagaytseva E.A., Arutyunyan A.M. Malignant ovarian tumors in pregnant women. *Russian Medical Journal.* 2019;27(6):45–52 (In Russ.).



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-46-50>

Клинический случай выполнения гемитиреоидэктомии слева у пациентки с сочетанным раком щитовидной железы, ранее прооперированной по поводу опухоли правой доли

Мужиков Станислав
Петрович —
к.м.н., врач-хирург,
orcid.org/0000-0002-0760-9762

Еременко Марина
Юрьевна —
врач-хирург,
orcid.org/0000-0002-9183-6393

С.П. Мужиков, М.Ю. Еременко*

ООО «Шале Санте», Россия, Краснодар

* **Контакты:** Еременко Марина Юрьевна, e-mail: eremkamarinka@mail.ru

Аннотация

Введение. Сочетанный рак щитовидной железы встречается крайне редко. В настоящее время отсутствует единый подход к выбору метода лечения и объема операции при сочетанном раке.

Цель исследования. Демонстрация клинического случая выполнения гемитиреоидэктомии слева по поводу фолликулярного типа папиллярного рака у пациентки, ранее прооперированной по поводу фолликулярного рака правой доли с повреждением правого возвратного гортанного нерва.

Материалы и методы. В хирургический стационар клиники в декабре 2019 года в плановом порядке поступила пациентка Н. 48 лет с диагнозом: узловой зоб левой доли щитовидной железы. Suspicio с-г левой доли щитовидной железы. Состояние после гемитиреоидэктомии справа 2002 года с послеоперационным парезом правого возвратного гортанного нерва.

Результаты. Пациентке проведено дообследование, выполнена операция в плановом порядке. Патогистологическое заключение соответствовало фолликулярному типу папиллярного рака левой доли щитовидной железы.

Обсуждение. В литературных источниках относительно мало информации о сочетанных раках щитовидной железы. Подобные случаи требуют дальнейшего изучения. Особенностью данного клинического случая также являлся выбранный объем операции и наличие ятрогенного повреждения правого возвратного гортанного нерва в анамнезе.

Заключение. Продемонстрирован клинический случай оперативного лечения с использованием нестандартного объема операции у пациентки с сочетанным раком щитовидной железы, осложненным послеоперационным парезом правого возвратного гортанного нерва в анамнезе.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, послеоперационные осложнения, парез, повреждения возвратного гортанного нерва, тиреоидэктомия, лимфодиссекция

Для цитирования: Мужиков С.П., Еременко М.Ю. Клинический случай выполнения гемитиреоидэктомии слева у пациентки с сочетанным раком щитовидной железы, ранее прооперированной по поводу опухоли правой доли. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):46–50. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-46-50>

Left Hemithyroidectomy in Combined Thyroid Cancer with Previous Right Lobe Tumour Surgery: a Clinical Case

Stanislav P. Muzhikov, Marina Iu. Eremenko*

“Shale Sante” LLC, Krasnodar, Russian Federation

* **Correspondence to:** Marina Iu. Eremenko, e-mail: eremkamarinka@mail.ru

Stanislav P. Muzhikov —
Cand. Sci. (Med.), surgeon,
orcid.org/0000-0002-0760-9762

Marina Iu. Eremenko —
surgeon,
orcid.org/0000-0002-9183-6393

Abstract

Background. Combined thyroid cancer is extremely rare. There is no unified approach currently to the choice of treatment and extent of surgery in combined cancer.

Aim. A clinical case description of left hemithyroidectomy for follicular papillary cancer in a patient previously operated for follicular right lobe cancer with right recurrent laryngeal nerve injury.

Materials and methods. Patient N., 48 yo, had a routine surgical admission in December 2019 with nodular goiter in left thyroid lobe. Suspicio c-r of left thyroid lobe. Condition after right hemithyroidectomy in 2002, postoperative paresis of right recurrent laryngeal nerve.

Results. The patient had a routine surgery upon further examination. Morbid histology corresponded to follicular papillary cancer of left thyroid lobe.

Discussion. Combined thyroid cancers are relatively poorly documented, stimulating further case studies. The chosen extent of surgery and iatrogenic injury of right recurrent laryngeal nerve in history are also distinctive of this clinical case.

Conclusion. A non-standard extent of surgery is described in a clinical case of combined thyroid cancer complicated by postoperative paresis of right recurrent laryngeal nerve in history.

Keywords: papillary thyroid cancer, postoperative complications, paresis, recurrent laryngeal nerve injury, thyroidectomy, lymphadenectomy

For citation: Muzhikov S.P., Eremenko M.Iu. Left Hemithyroidectomy in Combined Thyroid Cancer with Previous Right Lobe Tumour Surgery: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):46–50. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-46-50>

Введение

Папиллярный рак щитовидной железы выявляется чаще всех остальных видов злокачественных опухолей данной локализации [1]. Заболевание характеризуется относительно благоприятным течением, медленным прогрессированием и невысоким риском образования отдаленных метастазов [2, 3].

Сейчас заболеваемость раком щитовидной железы составляет 2–3 % от всех злокачественных новообразований других локализаций [1, 4, 5]. Его дифференцированные формы имеют относительно благоприятное течение с пятилетней выживаемостью 60–80 %.

При подтверждении подозрений по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) папиллярного рака рекомендуется сразу выполнить хирургическое вмешательство в объеме, адекватном распространенности опухоли [4]. Объем хирургического вмешательства при дифференцированных формах рака остается обсуждаемым [5–7].

При отсутствии неблагоприятных факторов риска по результатам обследования (поражения лимфатических узлов, наличия благоприятных данных генотипирования) может рассматриваться оперативное лечение в объеме гемитиреоидэктомии, удаление центральной клетчатки на стороне опухоли на усмотрение хирурга с учетом данных дообследования [3, 8–10]. Ведутся споры об эффективности органосохраняющих операций, объеме лимфодиссекции.

В настоящее время отсутствует единый подход к выбору метода лечения и объема операции [11].

Цель исследования

Демонстрация клинического случая выполнения гемитиреоидэктомии у пациентки с сочетанным раком щитовидной железы с парезом правого возвратного гортанного нерва в анамнезе

Материалы и методы

В клинику «Шале Санте» в декабре 2019 года обратилась пациентка Н. 48 лет с жалобами на наличие новообразования в левой доле щитовидной железы. Выполнена тонкоигольная биопсия новообразования под ультразвуковым контролем — цитограмма подозрительна на фолликулярный тип папиллярного рака щитовидной железы. Проведено молекулярно-генетическое исследование. Заключение подтверждает вероятность развития папиллярного рака щитовидной железы. Т3, Т4, ТТГ, антитела к ТПО в пределах нормы.

Из анамнеза. В 2002 году в онкологическом диспансере пациентке выполнена гемитиреоидэктомия справа без лимфодиссекции. Предоставлены официальные документы. При гистологическом исследовании подтвержден фолликулярный рак правой доли щитовидной железы. Во время операции поврежден правый возвратный гортанный нерв. В послеоперационном периоде у пациентки клиника дисфонии, нарушение глотания и дыхания. Два года пациентка занималась с фо尼亚тром с целью восстановления голоса.

В октябре 2019 года при плановом ультразвуковом исследовании у пациентки диагностировали левосторонний

многоузловой зоб: в левой доле множественные узлы до 18 мм. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия узла левой доли под ультразвуковым контролем. Получена цитограмма, подозрительная на фолликулярный тип папиллярного рака щитовидной железы. Пациентка обратилась на прием. Дообследована, проведено оперативное лечение. Учитывая отсутствие данных о поражении лимфатических узлов, наличие ятрогенного повреждения правого возвратного гортанного нерва в анамнезе, принято решение выполнить гемитиреоидэктомию слева без лимфодиссекции.

Пациентка информирована, объем операции согласован. Выполнена гемитиреоидэктомия слева без лимфодиссекции. Отказ от лимфодиссекции обусловлен отсутствием данных о поражении лимфатических узлов, высоким риском инвалидизации пациентки. Технические сложности связаны с наличием спаечного процесса на фоне аутоиммунного тиреоидита, наличием повреждения правого возвратного гортанного нерва.

Иссечен старый послеоперационный рубец, послойно рассечены мышцы. При дальнейшей ревизии: в левой доле щитовидной железы плотные узлы до 18 мм.

Для снижения риска травматизации левого возвратного гортанного нерва операция проходила полностью без использования ультразвукового диссектора и электрокоагуляции. Диссекция осуществлялась тупым путем. Левый возвратный гортанный нерв визуализирован на всем протяжении. После удаления левой доли щитовидной железы гемостаз осуществлялся прошиванием кровоточащих капилляров атравматичной нитью 6,0.

Послеоперационная рана дренирована по Редону, ушита послойно. Кожа ушита интрадермальным швом.

Послеоперационный период протекал без развития осложнений. Фонаяция без отрицательной динамики; нарушения глотания, дыхания нет. Дренаж Редона удален на следующий день после операции. Послеоперационная рана без признаков воспаления, заживает первичным натяжением.

Патогистологическое заключение соответствовало картине фолликулярного типа папиллярного рака левой доли щитовидной железы. Таким образом, выставлен клинический диагноз: сочетанный с-г щитовидной железы: фолликулярный тип папиллярного рака левой доли щитовидной железы T1NoMo. Фолликулярный рак правой доли щитовидной железы T1N 0M0. Состояние после гемитиреоидэктомии справа в 2002 году.

Результаты и обсуждение

Представлен клинический случай хирургического лечения папиллярного рака левой доли щитовидной железы. Пациентке выполнена гемитиреоидэктомия слева без лимфодиссекции при отсутствии данных за поражение лимфатических узлов

Данный объем операции связан с высоким риском инвалидизации пациентки, так как она имеет ятрогенное повреждение возвратного гортанного нерва в анамнезе.

Оперативное вмешательство выполнялось без использования электрокоагуляции, ультразвукового скальпеля.

Правильная операционная тактика привела к тому, что послеоперационный период протекал без осложнений.

В литературных источниках, как российских, так и зарубежных, относительно мало информации о сочетанных раках щитовидной железы. Особенностью данного клинического случая является наличие послеоперационного повреждения правого возвратного гортанного нерва в анамнезе, нестандартного объема операции.

Ведутся споры о выборе операционной тактики в зависимости от морфологии рака [1, 5, 12]. Диагностике и лечению папиллярного рака щитовидной железы в последние годы были посвящены рекомендации различных тиреоидологических ассоциаций [13, 14]. Тактика, предлагаемая всеми этими ассоциациями, идентична: лечение папиллярного рака заключается в тиреоидэктомии, по показаниям центральной и/или боковой лимфодиссекции с последующим использованием радиойодтерапии и супрессивной терапии тиреоидными гормонами. Вместе с тем существует и альтернативная тактика японских специалистов, допускающих выполнение органосохраняющих операций [15]. Подобные клинические случаи требуют дальнейшего изучения.

Закключение

Представлен клинический случай сочетанного рака щитовидной железы с послеоперационным повреждением правого возвратного гортанного нерва в анамнезе. Сочетанные раки щитовидной железы являются редкой патологией, подобные случаи требуют дальнейшего изучения, выбор хирургической тактики при которых является дискуссионным.

Правильная операционная тактика (отказ от электрокоагуляции, ультразвукового диссектора), выбор объема операции привели к отсутствию осложнений в послеоперационном периоде.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

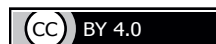
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Абросимов А.Ю. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. Эндокринная хирургия. 2017;11(1):6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27
- Younis E. Oncogenesis of thyroid cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(5):1191–9. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1191
- Gandolfi G., Ragazzi M., Frasoldati A., Piana S., Ciarrocchi A., Sancisi V. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 2015;172(4):403–13. DOI: 10.1530/EJE-14-0837
- Liu T., Yuan X., Xu D. Cancer-specific telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations: biological and clinical implications. Genes. 2016;7(7):38. DOI: 10.3390/genes7070038
- Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2016;23(3):R143–55. DOI: 10.1530/ERC-15-0533
- Jin A., Xu J., Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. Medicine (Baltimore). 2018;97(29):e11548. DOI: 10.1097/MD.00000000000011548
- Karunamurthy A., Panebianco F., J Hsiao S., Vorhauer J., Nikiforova M.N., Chiosea S., et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. Endocr Relat Cancer. 2016;23(4):295–301. DOI: 10.1530/ERC-16-0043
- Abdullah M.I., Junit S.M., Ng K.L., Jayapalan J.J., Karikalan B., Hashim O.H. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. Int J Med Sci. 2019;16(3):450–60. DOI: 10.7150/ijms.29935
- Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2017;27(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500
- 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):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Wei X., Li Y., Zhang S., Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. Head Neck. 2016;38(2):309–15. DOI: 10.1002/hed.23878
- Rossi M., Buratto M., Tagliati F., Rossi R., Lupo S., Trasforini G., et al. Relevance of BRAF(V600E) mutation testing versus RAS point mutations and RET/PTC rearrangements evaluation in the diagnosis of thyroid cancer. Thyroid. 2015;25(2):221–8. DOI: 10.1089/thy.2014.0338
- Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
- Perros P., Watkinson J., Williams G.R. British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer. Clin. Endocrinol. 2014;81:1–122. DOI: 10.1111/cen.12515
- Ikedo Y., Takami H., Sasaki Y., Takayama J., Kan S., Niimi M. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and lymphadenectomy for micropapillary carcinoma of the thyroid. J Surg Oncol. 2002;80(4):218–21. DOI: 10.1002/jso.10128

References

- Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S., Abrosimov A.Yu., et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. Endocrine Surgery. 2017;11(1):6–27 (In Russ.). DOI: 10.14341/serg201716-27
- Younis E. Oncogenesis of thyroid cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(5):1191–9. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1191
- Gandolfi G., Ragazzi M., Frasoldati A., Piana S., Ciarrocchi A., Sancisi V. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 2015;172(4):403–13. DOI: 10.1530/EJE-14-0837
- Liu T., Yuan X., Xu D. Cancer-specific telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations: biological and clinical implications. Genes. 2016;7(7):38. DOI: 10.3390/genes7070038
- Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2016;23(3):R143–55. DOI: 10.1530/ERC-15-0533
- Jin A., Xu J., Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. Medicine (Baltimore). 2018;97(29):e11548. DOI: 10.1097/MD.00000000000011548
- Karunamurthy A., Panebianco F., J Hsiao S., Vorhauer J., Nikiforova M.N., Chiosea S., et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. Endocr Relat Cancer. 2016;23(4):295–301. DOI: 10.1530/ERC-16-0043
- Abdullah M.I., Junit S.M., Ng K.L., Jayapalan J.J., Karikalan B., Hashim O.H. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. Int J Med Sci. 2019;16(3):450–60. DOI: 10.7150/ijms.29935

- 9 Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500
- 10 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):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- 11 Wei X., Li Y., Zhang S., Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck*. 2016;38(2):309–15. DOI: 10.1002/hed.23878
- 12 Rossi M., Buratto M., Tagliati F., Rossi R., Lupo S., Trasforini G., et al. Relevance of BRAF(V600E) mutation testing versus RAS point mutations and RET/PTC rearrangements evaluation in the diagnosis of thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(2):221–8. DOI: 10.1089/thy.2014.0338
- 13 Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
- 14 Perros P., Watkinson J., Williams G.R. British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin. Endocrinol*. 2014;81:1–122. DOI: 10.1111/cen.12515
- 15 Ikeda Y., Takami H., Sasaki Y., Takayama J., Kan S., Niimi M. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and lymphadenectomy for micropapillary carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol*. 2002;80(4):218–21. DOI: 10.1002/jso.10128

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-51-57>



Клинические случаи желчнокаменной тонкокишечной непроходимости

О.В. Галимов¹, В.О. Ханов¹, Ф.Р. Нагаев², Р.Р. Сайфуллин¹, Д.М. Минигалин¹, Г.И. Вагизова^{1,*}

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

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

* **Контакты:** Вагизова Гульназ Ильшатовна, e-mail: vagizova-91@mail.ru

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

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

Нагаев Фарит Робертович — хирургическое отделение, orcid.org/0000-0002-8338-2766

Сайфуллин Рустам Рашитович — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-1199-8630

Минигалин Даниил Маскутович — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-4292-1831

Вагизова Гульназ Ильшатовна — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-7180-715X

Аннотация

Введение. Желчнокаменная кишечная непроходимость является одним из редких осложнений желчнокаменной болезни и составляет 0,3–2,1 % всех случаев острой кишечной непроходимости. В последние годы отмечается резкое увеличение заболеваемости желчнокаменной болезнью и, соответственно, количества возникающих осложнений. Основной проблемой в диагностике данного состояния является нетипичная клиника, нехарактерные данные инструментальных и лабораторных методов исследования, относительная редкость в клинической практике хирурга.

Цель. Обратить внимание хирургов на возможность развития редкой и трудной для диагностики острой тонкокишечной непроходимости.

Материалы и методы. В данной статье представлены клинические случаи желчнокаменной тонкокишечной непроходимости, выявленные в условиях хирургического отделения клиники БГМУ. Пациентам выполнены оперативные вмешательства с разобщением холецистодуоденального свища, гастро/энтеротомией, литоэкстракцией с последующим ушиванием гастро/энтеротомной раны.

Результаты и обсуждение. Послеоперационный период у представленных пациентов протекал благоприятно, пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии на 7–10-е сутки после операции под наблюдение хирурга поликлиники по месту жительства.

Заключение. Для своевременной диагностики и лечения, а также предупреждения возможных осложнений необходимо повышать информированность хирургов об этой патологии. Но наиболее важным для пациентов является своевременное удаление желчного пузыря при выявлении желчнокаменной болезни, а именно лапароскопическая холецистэктомия — как «золотой стандарт» лечения данного заболевания.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый холецистит, холедохолитиаз, холецистэктомия, желчнокаменная еюнальная непроходимость, синдром Бувере, свищ

Для цитирования: Галимов О.В., Ханов В.О., Нагаев Ф.Р., Сайфуллин Р.Р., Минигалин Д.М., Вагизова Г.И. Клинические случаи желчнокаменной тонкокишечной непроходимости. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):51–57. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-51-57>

Clinical Cases of Gallstone Ileus

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

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

Farit R. Nagaev —
Surgery Unit,
orcid.org/0000-0002-8338-2766

Rustam R. Sayfullin —
Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0003-1199-8630

Daniil M. Minigalin —
Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0002-4292-1831

Gulnaz I. Vagizova —
Department of Surgical Diseases and New Technologies with a course of Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0001-7180-715X

Oleg V. Galimov¹, Vladislav O. Khanov¹, Farit R. Nagaev², Rustam R. Sayfullin¹, Daniil M. Minigalin¹, Gulnaz I. Vagizova^{1,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

*Correspondence to: Gulnaz I. Vagizova, e-mail: vagizova-91@mail

Abstract

Background. Gallstone ileus is a rare complication of cholelithiasis accounting for 0.3–2.1% total acute intestinal obstructions. The recent years are witnessing a sharply elevated incidence of cholelithiasis and its entailed complications. The major diagnostic biases are the atypical clinical presentation, instrumental and laboratory evidence, and a relative paucity of surgical cases.

Aim. Highlighting to surgeons the feasibility of this rare reluctantly diagnosed form of acute small bowel obstruction.

Materials and methods. The article presents the clinical observations of gallstone-induced small intestinal obstruction collected at a surgery unit of the Bashkir State Medical University Clinic. Patients had surgeries for cholecystoduodenal fistula embolisation, gastro/enterotomy and lithoextraction followed by gastro/enterotomy wound suturing.

Results and discussion. Patients had a benign postoperative period and were discharged in a satisfactory condition on day 7–10 after surgery for outpatient surveillance.

Conclusion. Surgeons need to contemplate this pathology to ensure timely diagnosis and treatment, as well as avoid possible complications. Mostly important still is a timely gallbladder resection upon diagnosing cholelithiasis via laparoscopic cholecystectomy as a “gold standard” in treatment for this disease.

Keywords: cholelithiasis, acute cholecystitis, choledocholithiasis, cholecystectomy, jejunal gallstone ileus, Bouveret syndrome, fistula

For citation: Galimov O.V., Khanov V.O., Nagaev F.R., Sayfullin R.R., Minigalin D.M., Vagizova G.I. Clinical Cases of Gallstone Ileus. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):51–57. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-51-57>

Введение

В последнее время отмечается устойчивый рост заболеваемости желчнокаменной болезнью и ее осложненными формами [1]. Билиодигестивный свищ — редкое осложнение желчнокаменной болезни, частота встречаемости у пациентов с желчнокаменной болезнью составляет 3–5 % [2]. К числу самых редких осложнений желчнокаменной болезни относится тонкокишечная непроходимость (билиарный илеус, синдром Bouveret's), которая составляет 0,3–0,6 % от всех случаев острой кишечной непроходимости [2, 3].

Желчнокаменная обтурационная еюнальная непроходимость возникает вследствие образования внутреннего билиодигестивного свища [4]. Длительное многолетнее нахождение крупного конкремента в желчном пузыре вызывает воспалительный процесс, вследствие чего стенка желчного пузыря спаявается со стенкой кишки [5]. Патологические соустья могут возникать между желчным пузырем и желудком или поперечной ободочной кишкой. Описаны случаи формирования свищей между пузырем и тонкой кишкой или общим желчным протоком и 12-перстной кишкой. Однако наиболее часто патологические соустья возникают между желчным пузырем и 12-перстной кишкой [6, 7]. В дальнейшем образуется пролежень и возникает холецисто-дуоденальный свищ, через который конкремент мигрирует в просвет двенадцатиперстной кишки, что может приводить к обтурации тонкой кишки с развитием желчнокаменной кишечной непроходимости.

Трудность диагностики желчнокаменной кишечной непроходимости обусловлена нетипичностью и скрытностью клинических проявлений, нехарактерностью данных инструментальных и лабораторных методов исследования, что довольно часто приводит к несвоевременной диагностике данного заболевания и запоздалому хирургическому вмешательству [8].

Для установления правильного диагноза необходимы тщательно собранный анамнез, характерные жалобы пациента, данные клинического осмотра, результаты ультразвуковой диагностики, фиброгастродуоденоскопии [9, 10]. Дополнительными методами исследования могут служить обзорная рентгенография и компьютерная томография органов брюшной полости [11]. Триада Риглера, в которую входят наличие аэробилии как следствие желчной фистулы, рентгенологические признаки тонкокишечной непроходимости и эктопия желчных камней, встречается в 75 % случаев [7]. Операцией выбора при подтверждении диагноза является гастро/энтеротомия с удалением конкремента, холецистэктомия лапароскопическая, лапаротомная или через мини-доступ [12, 13].

Цель исследования

Обратить внимание хирургов на возможность развития редкой и трудной для диагностики острой тонкокишечной непроходимости.

Материалы и методы

В хирургическом отделении Клиники Башкирского государственного медицинского университета

за последний год выявлены и прооперированы пациенты с желчнокаменной обтурационной еюнальной непроходимостью.

1. Больная З., 77 лет (1945 г.р.), поступила в приемно-диагностическое отделение Клиники БГМУ на 9-е сутки от начала заболевания с жалобами на интенсивные боли в животе, рвоту, тошноту и общую слабость. Из анамнеза: в течение 5 лет отмечает периодические приступы болей в правом подреберье, связанные с нарушением диеты. За медицинской помощью с данными жалобами не обращалась, самостоятельно принимала спазмолитики. Объективно: общее состояние средней степени тяжести, стабильное. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые, сухие. Дыхание везикулярное во всех отделах, хрипов нет. АД 135/80, ЧСС 87 в мин. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот подвздут, мягкий, болезненный в правом подреберье и эпигастрии. Перитонеальные и аппендикулярные знаки отрицательные. Перистальтика выслушивается вялая. Физиологические отправления не нарушены. При ректальном осмотре тонус сфинктера удовлетворительный, опухолевидных образований в ампуле прямой кишки не выявлено, на перчатке следы кала обычного цвета. Результаты общего анализа крови: лейкоциты — $17,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $6,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 168 г/л. По данным биохимических исследований крови: общий белок — 67 г/л, общий билирубин — 17,6 мкмоль/л, прямой билирубин — 10,3

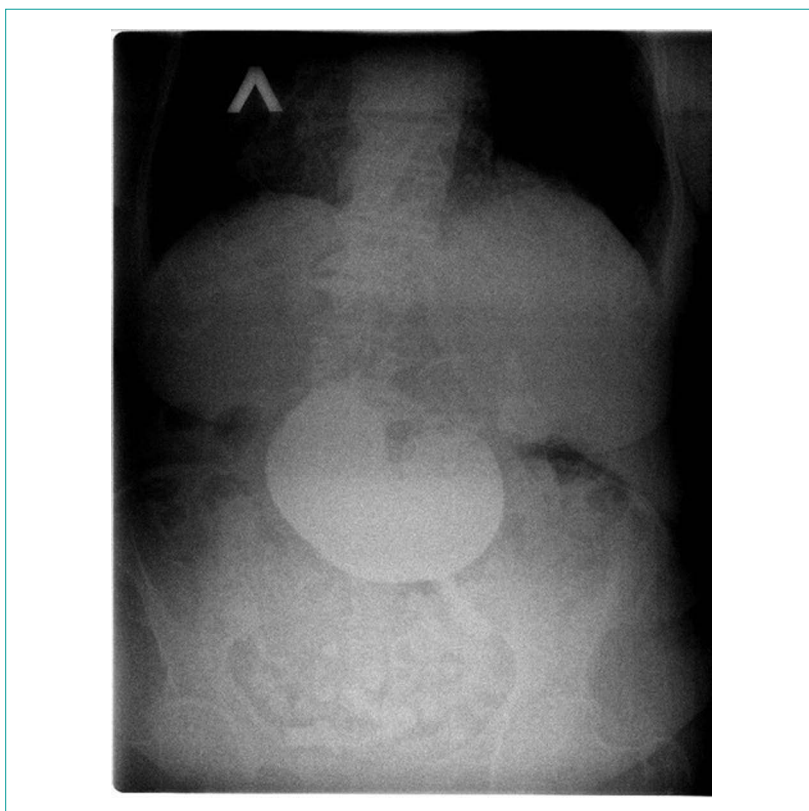


Рисунок 1. Рентгеновский снимок дуоденальной непроходимости
Figure 1. Duodenal obstruction X-ray

мкмоль/л, глюкоза — 15 ммоль/л, мочеви́на — 9,2 ммоль/л, амилаза крови — 25 ед/л, креатинин — 130 мкм/л. По ультразвуковому исследованию (УЗИ) брюшной полости желчный пузырь сокращен, в просвете конкременты до 10 мм с эхотенью, холедох не расширен — 7 мм, просвет его свободен. В брюшной полости повышенная пневматизация кишечника, определяется вялая перистальтика. Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу не визуализируется. Пациентке был дан барий. По данным обзорной рентгенографии брюшной полости имеются признаки дуоденальной

непроходимости (уровень контрастного вещества в желудке) (рис. 1).

После в инфузионно-спазмолитической терапии выполнена фиброгастродуоденоскопия, на которой визуализируются до 500 мл застойной жидкости в желудке с остатками пищи, множественные острые эрозии в желудке. Луковица двенадцатиперстной кишки обтурирована, предположительно безоаром. На стенках двенадцатиперстной кишки множественные пролежни в виде язв глубоких размеров различной формы и величины. Со стороны передней стенки — участок, подозрительный на перфорацию. С учетом полученных данных установлен предварительный диагноз: Острая обтурационная дуоденальная непроходимость, что явилось показанием к экстренному оперативному вмешательству. Проведена предоперационная подготовка, осмотр анестезиолога и терапевта, и пациентка доставлена в операционную.

Выполнено: Лапаротомия, гастротомия, литоэкстракция, разобщение холецистодуоденального свища, холецистэктомия, ушивание двенадцатиперстной кишки, санация, дренирование брюшной полости.

Из протокола операции: В брюшной полости выпота нет, пальпаторно в 12-перстной кишке определяется плотное образование округлой формы (безоар?), подвижное, произведена гастротомия в пилорическом отделе желудка, выведен в просвет желудка и затем извлечен конкремент размером 10×8 см, продолговатой формы с округлыми краями (рис. 2).

Слизистая двенадцатиперстной кишки покрыта множественными циркулярными плоскими язвами (пролежнями) без признаков кровотечения и перфорации. Пальпаторно просвет двенадцатиперстной кишки уходит вниз, в области изгиба определяется ход, направленный вверх. При бимануальном исследовании выявлен свищевой ход, свободно проходимый для пальца и оканчивающийся в желчном пузыре. Желчный пузырь размером 5×6 см, окутанный прядью большого сальника, стенки его утолщены, без признаков воспаления. Выполнено разобщение свища, холецистэктомия от дна, пузырный проток и пузырная артерия выделены тупым и острым путем, перевязаны, пересечены. Дефект в двенадцатиперстной кишке до 3 см в диаметре (рис. 3) ушит в поперечном направлении нитью викрил 3.0, при пальцевой ревизии после ушивания проходимость не нарушена.

Желудок ушит двухрядным швом нитью викрил 3.0. Произведены пневмо- и гидропроба — швы герметичны. Гемостаз — сухо. Установлены дренажи подпеченочно, по правому и левому боковым каналам. Выполнено послойное ушивание послеоперационной раны. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на 7 сутки на амбулаторное лечение под наблюдение хирурга поликлиники по месту жительства.

2. Больная Р., 59 лет (1961 г.р.), поступила в хирургическое отделение Клиники БГМУ с жалобами на боли в животе, тошноту, рвоту при употреблении

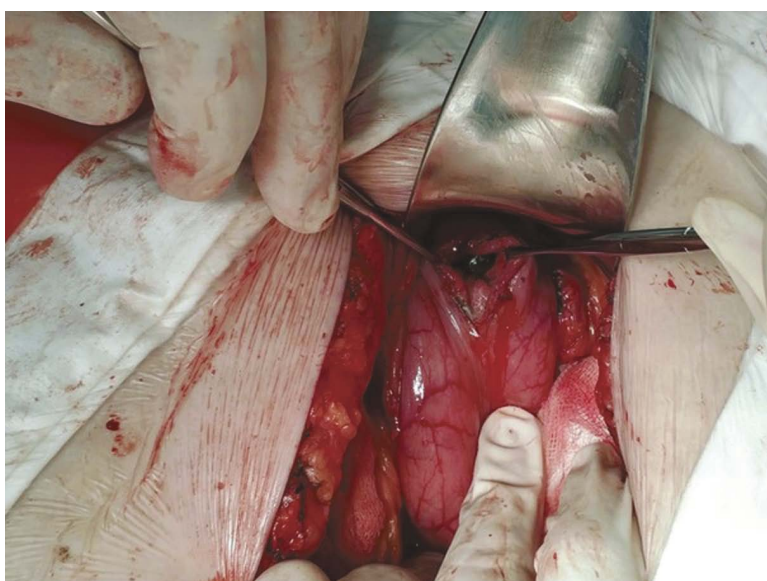


Рисунок 2. Гастротомия
Figure 2. Gastrotomy

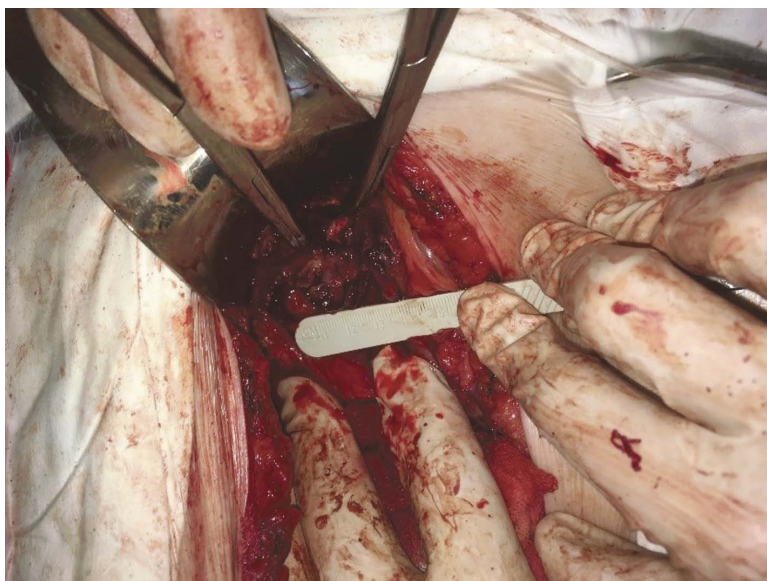


Рисунок 3. Дефект в двенадцатиперстной кишке до 3 см
Figure 3. Duodenal defect up to 3 cm

твердой пищи. Из анамнеза: болеет около двух недель. Амбулаторно обследовалась по поводу желчнокаменной болезни для планового оперативного лечения. Появилась тошнота, рвота. Амбулаторно выполнила ФЭГДС — инородное тело двенадцатиперстной кишки — пищевой безоар? На рентгеноскопии — признаки частичной дуоденальной непроходимости. Почувствовала себя хуже, обратилась в ПДО Клиники БГМУ, обследована, госпитализирована в экстренном порядке в хирургическое отделение. Перенесенные операции — по поводу внематочной беременности. Объективно общее состояние средней степени. Кожные покровы бледные, чистые. Аускультативно дыхание везикулярное во всех отделах с обеих сторон. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Артериальное давление 130/70 мм рт. ст. Пульс 90 уд/мин, ритмичный. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот правильной формы, симметричный, в акте дыхания участвует. При пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье и мезогастррии. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перкуторно тимпанит. При аускультации перистальтика кишечника выслушивается вялая. В общем анализе крови: лейкоциты — $17 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $5,74 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 160 г/л. По данным биохимических исследований крови: глюкоза — 16,9 ммоль/л, мочевины — 4,6 ммоль/л, общий билирубин — 45,6 мкмоль/л, амилаза крови — 44 ед/л, креатинин — 75 мкм/л. На УЗИ брюшной полости в проекции желчного пузыря визуализируется разноструктурное образование 75×47 мм с размытыми нечеткими контурами, внутри этого образования визуализируется конкремент 9 мм. Подпеченочно незначительное количество свободной жидкости. Синдром Миризи?

С учетом полученных данных установлен предварительный диагноз: Желчнокаменная болезнь, острый холецистит. Пузырно-дуоденальный свищ. Острая дуоденальная непроходимость, что явилось показанием к экстренному оперативному вмешательству. После предоперационной подготовки, осмотра терапевта и анестезиолога пациентка доставлена в операционную.

Выполнено: Диагностическая лапароскопия, минилапаротомия, холецистэктомия, холедохолитотомия, разобщение пузырно-дуоденального свища, ушивание двенадцатиперстной кишки, энтеротомия, ушивание энтеротомной раны, санация и дренирование брюшной полости.

Из протокола операции. В брюшной полости: печень эластичная, кирпично-красного цвета. Желчный пузырь полностью не визуализируется, в области гартманова кармана образует плотный инфильтрат с подпаянной 12-перстной кишкой. При разделении инфильтрата обнаружен пузырно-дуоденальный свищ. Выделены, перевязаны и пересечены пузырный проток и пузырная артерия. Желчный пузырь удален. Свищ разобщен. Дефект 12-перстной кишки по передней стенке до 2 см в диаметре, ушит двухрядным швом нитью викрил 3,0

без сужения просвета. Холедох расширен до 10 мм, произведена холедохотомия, ревизия холедоха, извлечены конкременты диаметром 0,5 и 0,8 мм. Холедох промыт до чистых вод. Произведена ревизия холедоха в дистальном направлении зондом, зонд свободно проходит в 12-перстную кишку. Ревизия зондом общего, правого и левого печеночных протоков, проходимость не нарушена. Поступление чистой желчи из проксимального отдела холедоха. Интраоперационно проведена холангиография, пассаж контрастного вещества по билиарному тракту не нарушен (рис. 4).

Произведено ушивание холедоха наглухо узловыми швами. При дальнейшей ревизии определяются расширенные до 5 см в диаметре петли тонкой кишки. На расстоянии 1,5 от связки Трейца обнаружен камень, полностью обтурирующий просвет кишки. Дистальнее кишка спаявшаяся, вяло перистальтирует. Произведена энтеротомия с последующим извлечением камня. Энтеротомная рана ушита двухрядным швом нитью викрил 3,0. Послойно швы на рану. Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационная рана заживает первичным натяжением. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение под наблюдение хирурга поликлиники.

Результаты и обсуждение

У вышеописанных пациентов длительное время был установленный диагноз желчнокаменной болезни.



Рисунок 4. Рентгеновский снимок интраоперационной холангиографии
Figure 4. Intraoperative cholangiography X-ray

Клиническая картина высокой еюнальной непроходимости развивалась быстро и требовала активной хирургической тактики. Выбранный объем оперативного вмешательства — удаление камня путем гастротомии и энтеролитотомии, разобщение билиодигестивного свища, холецистэктомия — считается радикальным и наиболее благоприятным в данных клинических случаях [14]. Другие источники рекомендуют при сочетании острого холецистита и желчнокаменной непроходимости выполнение двухэтапного оперативного лечения: устранение обтурационной тонкокишечной непроходимости на первом этапе, холецистэктомию с ликвидацией билиодигестивного свища в плановом порядке на втором [3, 15].

Послеоперационный период протекал благоприятно. Температурная реакция не превышала критических значений. Пациенткам назначена антибактериальная спазмолитическая противоязвенная терапия. По контрольным ультразвуковым исследованиям органов брюшной полости в обоих клинических случаях свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено, ложе желчного пузыря без особенностей. По результатам клинических исследований — снижение показателей лейкоцитоза, билирубина крови. По дренажам скудное серозно-геморрагическое отделяемое, удалены на 2–3-и сутки после операции. Заживление послеоперационных ран первичным натяжением. Пациентки выписаны на 7–10-е сутки с рекомендациями под наблюдение хирурга поликлиники по месту жительства.

Заключение

Острая обтурационная еюнальная непроходимость как осложнение желчнокаменной болезни встречается крайне редко. Для установления правильного диагноза необходим учет комплекса данных, включая клинико-анамнестические, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Объем оперативного вмешательства зависит от многих факторов, включая локализацию и размеры конкремента, развившиеся осложнения, квалификацию хирурга, и всегда подбирается индивидуально для каждого случая.

Важнейшим условием предотвращения данного осложнения является своевременная диагностика и удаление желчного пузыря при наличии конкрементов.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациентов на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Тюленев Д.О., Юдин В.А., Копейкин А.А., Натальский А.А. и др. Распространенность осложненных форм желчнокаменной болезни. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018;6(2):218–24. DOI: 10.23888/HMJ201862218-24

- 2 Hoekstra E., van den Berg M.W., Veenendaal R.A., Stuyt R. The natural progression of a fistulizing gallstone resulting in massive gastrointestinal hemorrhage and Bouveret syndrome, a rare case. Clin J Gastroenterol. 2020;13(3):393–6. DOI: 10.1007/s12328-019-01054-x
- 3 Давыдкин В.И., Карпушкина П.И., Пигачев А.В. Обтурационная тонкокишечная непроходимость как редкое осложнение желчнокаменной болезни. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2019;178(6):59–62. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-6-59-62
- 4 Файзинов З.Ш., Гульмуратов Т.Г., Калмыков Е.Л., Файзинов Х.З., Мухаммадиева Х.С. Редкий случай хирургического лечения пациентки с синдромом Bouveret. Новости хирургии. 2016;24(5):508–12. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.508
- 5 Бебуришвили А.Г., Панин С.И., Савицкая А.В., Постолов М.П. Синдром Бувере. Клиническое наблюдение эндоскопически асстирированной мини-лапаротомной операции. Вестник ВолГМУ. 2016;1:62–4.
- 6 Подолужный В.И. Осложнения желчнокаменной болезни. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017;2(1):102–14.
- 7 Васнев О., Израиллов Р., Белоусов А. Осложнение желчнокаменной болезни: синдром Бувере. Врач. 2016;10:38–41.
- 8 Кузнецов А.Г., Колодей В.Н., Страпко В.П. Желчнокаменная кишечная непроходимость: закономерности и особенности клиники и лечения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017;15(5):589–96. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-589-596
- 9 Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Архив внутренней медицины. 2016;6(3):30–5. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35
- 10 Галимов О.В., Зиянгиров Р.А., Сафин И.Н., Ханов В.О., Костина Ю.В., Минигалин Д.М. Опыт выполнения хирургических вмешательств у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2019;21(8):71–6. DOI: 10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-7-71-76
- 11 Скворцов В.В., Халилова У.А. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9):142–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-142-150
- 12 Столин А.В. Хирургическое лечение обтурационных осложнений желчнокаменной болезни. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(1):69–71.
- 13 Caldwell K.M., Lee S.J., Leggett P.L., Bajwa K.S., Mehta S.S., Shah S.K. Bouveret syndrome: current management strategies. Clin Exp Gastroenterol. 2018;11:69–75. DOI: 10.2147/CEG.S132069
- 14 Давидов М.И., Никонова О.Е. Опыт диагностики и лечения желчнокаменной кишечной непроходимости. Медицинский альманах. 2015;3:230–3.
- 15 Алиджанов Ф.Б., Тилемисов С.О., Курбанов А.Б., Тилемисов Р.О. Хирургическое лечение больных с синдромом Бувере. Вестник экстренной медицины. 2018;11(3):60–3.

References

- 1 Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Tyulenev D.O., Yudin V.A., Kopeykin A.A., Natal'skii A.A., et al. Incidence of complicated forms of cholelithiasis. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2018;6(2):218–24 (In Russ.). DOI:10.23888/HMJ201862218-224
- 2 Hoekstra E., van den Berg M.W., Veenendaal R.A., Stuyt R. The natural progression of a fistulizing gallstone resulting in massive gastrointestinal hemorrhage and Bouveret syndrome, a rare case. Clin J Gastroenterol. 2020;13(3):393–6. DOI: 10.1007/s12328-019-01054-x
- 3 Davydkin V.I., Karpushkina P.I., Pigachev A.V. Small intestinal obstruction as a rare complication of gallstone disease. Grekov's Bulletin of Surgery. 2019;178(6):59–62 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-6-59-62
- 4 Faiziev Z.S., Gulmuradov T.G., Kalmykov E.L., Faiziev H.Z., Mukhamadiev H.S. A rare case of surgical treatment of female patient with Bouveret syndrome. Novosti Khirurgii. 2016;24(5):508–12 (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.508
- 5 Beburishvili A.G., Panin S.I., Savitskaya A.V., Postolov M.P. Bouveret syndrome. A case report of endoscopically assisted minimally invasive surgery. Journal of VolgSMU. 2016;1:62–4 (In Russ.).
- 6 Podoluzhnyi V.I. Complications of gallstone disease. Fundamental and Clinical Medicine. 2017;2(1):102–14 (In Russ.).

- 7 Vasnev O., Izrailov R., Belousov A. The complication of cholelithiasis: Bouveret' syndrome. *Vrach*. 2016;10:38–41 (In Russ.).
- 8 Kuznetsov A. G., Kolosei V. N., Strapko V. P. Gallstone ileus: laws and peculiarities of clinical presentation and treatment. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(5):589–96 (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-589-596
- 9 Vakhrushev J.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):30–5 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35
- 10 Galimov O.V., Ziangirov R.A., Safin I.N., Khanov V.O., Kostina Yu.V., Minigalin D.M. Features of surgical treatment of abdominal pathology of patients with overweight and obesity. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(8):71–6 (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-7-71-76
- 11 Skvortsov V.V., Khalilova U.A. Diagnostics and treatment of cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157(9):142–50 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-142-150
- 12 Stolin A.V. Surgical treatment of obstructive complications cholelithiasis. *Health and Education Millennium*. 2017;19(1):69–71 (In Russ.).
- 13 Caldwell K.M., Lee S.J., Leggett P.L., Bajwa K.S., Mehta S.S., Shah SK. Bouveret syndrome: current management strategies. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:69–75. DOI: 10.2147/CEG.S132069
- 14 Davidov M.I., Nikonova O.E. Experience of diagnostics and treatment of cholelithic enteric obstruction. *Medical Almanac*. 2015;3:230–3 (In Russ.).
- 15 Alijanov F.B., Tilemisov S.O., Kurbonov A.B., Tilemisov R.O. Surgical treatment of patients with Bouveret's syndrome. *Bulletin of Emergency Medicine*. 2018;11(3):60–3 (In Russ.).



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67>

Современные методы лучевой терапии рака шейки матки

Лушникова Полина Александровна — радиотерапевтическое отделение, orcid.org/0000-0002-7465-3640

Сухих Евгения Сергеевна — к.ф.-м.н., отдел медицинской физики радиотерапевтического отделения, отделение ядерно-топливного цикла, orcid.org/0000-0001-8251-2138

Ижевский Павел Владимирович — к.м.н., кафедра медицины и безопасности жизнедеятельности, orcid.org/0000-0002-4428-7328

Сутыгина Яна Николаевна — радиотерапевтическое отделение

Татарченко Мария Алексеевна — радиотерапевтическое отделение

Пыжова Ирина Борисовна — радиотерапевтическое отделение

П.А. Лушникова^{1,*}, Е.С. Сухих^{1,2}, П.В. Ижевский^{3,4}, Я.Н. Сутыгина^{1,2}, М.А. Татарченко^{1,2}, И.Б. Пыжова¹

¹Томский областной онкологический диспансер, Россия, Томск

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия, Томск

³Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Россия, Москва

⁴Московский педагогический государственный университет, Россия, Москва

* **Контакты:** Лушникова Полина Александровна, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

Аннотация

Рак шейки матки является социально значимым заболеванием и часто диагностируется у женщин репродуктивного и работоспособного возраста. Молодой и социально активный возраст данных пациентов делает необходимым разработку эффективных и безопасных методов лечения.

За последние десятилетия появились новые методики лучевого лечения рака шейки матки: внедрение 3DCRT-3D, IMRT и VMAT, адаптивная лучевая терапия, планирование внутриполостного облучения по КТ/MPT-изображениям, комбинирование внутритканевой и внутриполостной лучевой терапии, замена внутриполостного этапа лучевой терапии дистанционным компонентом с последовательной или одновременной эскалацией дозы на шейку матки при невозможности проведения брахитерапии.

Современное оборудование и системы планирования позволяют подводить высокие дозы на опухоль, проводить внутриполостную лучевую терапию под визуальным контролем мишени и органов риска. Комбинация внутриполостной и внутритканевой лучевой терапии дает возможность лучшего охвата мишени дозой, максимально исключая органы риска из зоны облучения.

Замена внутриполостного этапа лучевой терапии дистанционным компонентом может дать возможность подвести канцерцидную дозу к опухоли при невозможности проведения внутриполостного лечения.

Целью поиска и внедрения новых методик является персонализированная оптимизация лучевой терапии для улучшения результатов лечения, снижения частоты и/или выраженности побочных эффектов радиотерапии. В данной статье представлен обзор методов лучевого лечения рака шейки матки и направлений их развития.

Ключевые слова: рак шейки матки, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, внутритканевая лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, адъювантная лучевая терапия

Для цитирования: Лушникова П.А., Сухих Е.С., Ижевский П.В., Сутыгина Я.Н., Татарченко М.А., Пыжова И.Б. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):58–67. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67>

Modern Techniques for Cervical Cancer Radiotherapy

Polina A. Lushnikova^{1,*}, Evgeniya S. Sukhikh^{1,2}, Pavel V. Izhevsky^{3,4}, Yana N. Sutygina^{1,2}, Mariya A. Tatarchenko^{1,2}, Irina B. Pyzhova¹

¹Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russian Federation

²Tomsk National Research Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

³Russian State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russian Federation

⁴Moscow Pedagogical State University, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Polina A. Lushnikova, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

Polina A. Lushnikova —
Department of Radiotherapy,
orcid.org/0000-0002-7465-3640

Evgeniya S. Sukhikh —
Cand. Sci. (Phys.-Math.),
Department of Medical Physics,
Department of Radiotherapy,
Department of Nuclear Fuel
Cycle,
orcid.org/0000-0001-8251-2138

Pavel V. Izhevskiy —
Cand. Sci. (Med.), Chair of
Medicine and Operating
Security,
orcid.org/0000-0002-4428-7328

Yana N. Sutygina —
Department of Radiotherapy

Maria A. Tatarchenko —
Department of Radiotherapy

Irina B. Pyzhova —
Department of Radiotherapy

Abstract

Cervical cancer is a socially significant illness often impacting women of reproductive and working age. The patients' young age and social activity warrant the development of effective and safe therapies.

The past decades have witnessed the novel radiation techniques to contain cervical cancer: 3DCRT-3D, IMRT, and VMAT, adaptive radiotherapy, CT/MRI-guided intracavitary radiation, combined interstitial and intracavitary radiation, abandoning intracavitary intervention for external beam delivery with sequential or concurrent cervical dose escalation, under brachytherapy unfeasible.

Modern equipment and treatment planning systems allow a high dose delivery to the tumour and intracavitary treatment with visual control of the target and organs at risk. Combining of intracavitary and interstitial radiotherapy enables a better dose coverage of the target at a minimal radiation impact on organs at risk.

Phasing-out of intracavitary for external radiotherapy may enable a cancericidal dose delivery to the tumour under intractable intracavitary treatment.

The major goal of technic novelties is the establishment of personalised radiotherapy for improving treatment outcomes and reducing the incidence and/or severity of radiation side effects. The article overviews the radiotherapy techniques for cervical cancer treatment and routes of their development.

Keywords: cervical cancer, external radiotherapy, brachytherapy, interstitial radiotherapy, stereotactic radiotherapy, adjuvant radiotherapy

For citation: Lushnikova P.A., Sukhikh E.S., Izhevsky P.V., Sutygina Y.N., Tatarchenko M.A., Pyzhova I.B. Modern Techniques for Cervical Cancer Radiotherapy. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):58–67. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67>

Введение

Злокачественные новообразования представляют собой одну из самых значимых медицинских проблем в России и в мире. Одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований среди женского населения является рак шейки матки (РШМ). Ежегодно во всем мире примерно у 600 000 женщин диагностируют данное заболевание, смертельные случаи в некоторых регионах достигают 50 % [1, 2]. Рак шейки матки — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или цервикального канала). Основной причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Онкогенные подтипы ВПЧ 16, 18 обнаруживаются у большинства больных РШМ [2–4]. У 70–80 % больных РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20 % — аденокарцинома. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1 % [1, 5].

К методам лечения больных с РШМ относятся хирургическое лечение, лучевая терапия и химиотерапия.

Оперативное лечение является основным методом лечения на ранних стадиях заболевания (IA–IB), в то время как лучевая терапия, часто в сочетании с оперативным вмешательством, широко используется при лечении местнораспространенного РШМ. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения может применяться на более ранних стадиях заболевания при невозможности проведения оперативного вмешательства [1, 5–8].

У больных IIB–IVA стадий РШМ рекомендованным стандартом является проведение химиолучевого лечения: сочетанная ЛТ (дистанционная и внутрисполостная лучевая терапия) и еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении дистанционного компонента ЛТ [1, 6, 7, 9].

Перспективным направлением развития химиолучевой терапии РШМ является модификация по времени начала ЛТ после введения препаратов платины. Проведение ЛТ в момент наибольшей концентрации платины в ядре клетки опухоли позволит увеличить вероятность полного уничтожения опухолевых клеток при минимальном поражении нормальных тканей [9–17].

Лекарственное лечение РШМ применяется в неадекватном режиме (для уменьшения объема опухоли перед оперативным лечением или перед лучевой терапией), в адъювантном режиме и в самостоятельном режиме, когда применение остальных видов лечения невозможно [1, 7].

При лечении РШМ чаще всего используются два вида лучевой терапии: дистанционная и внутрисполостная. Перечислим показания для каждого метода проведения лучевой терапии при РШМ.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) применяется в следующих случаях.

1. При РШМ IIB–IV стадии ДЛТ является самостоятельным этапом радикального лечения (как правило, в сочетании с еженедельным введением препарата платины/карбоплатина/фторурацила) с последующим

курсом брахитерапии. При наличии противопоказаний к хирургическому лечению лучевая терапия может применяться и на более ранних стадиях [1, 5–7].

2. При адъювантном лечении РШМ (после оперативного лечения) ДЛТ применяется при наличии хотя бы одного фактора высокого риска прогрессирования в составе химиолучевого лечения. К данным факторам относятся: метастазы в лимфатические узлы, положительный край резекции, пораженные параметрии. Также самостоятельная ДЛТ используется в адъювантном лечении при наличии 2 и более факторов среднего риска прогрессирования: большой размер опухоли — более 4 см, лимфоваскулярная инвазия, инвазия более 1/3 толщины миометрия шейки матки [1, 7].

Внутрисполостная лучевая терапия (ВЛТ), или брахитерапия, применяется в следующих случаях.

1. При РШМ IIB–IV стадии как этап радикального лечения после курса ДЛТ. Также может применяться при более ранних стадиях при невозможности проведения оперативного лечения [1, 5–8].

2. При адъювантном лечении РШМ, если инвазия опухоли более 0,4 см и протяженностью более 0,7 см [8].

Общее время лечения ДЛТ и брахитерапии не должно превышать 8 недель (56 дней) для пациентов, получающих только лучевую терапию. При увеличении этой продолжительности лечения местный контроль и выживаемость, как было показано, снижаются на ±1 % в день из-за репопуляции опухолевых клеток [1, 6].

Дистанционная лучевая терапия первого этапа сочетанного курса

В рамках сочетанного курса перед началом ДЛТ проводится этап предлучевой подготовки, который включает в себя выбор укладки пациента с использованием индивидуальных фиксирующих средств, КТ/МРТ-топометрию, оконтуривание мишени и органов риска, выбор суммарной дозы и режима фракционирования, планирование лучевой терапии и верификацию плана облучения [6].

Во время этапа ДЛТ лечение проводится ежедневно (с понедельника по пятницу) в течение 5 недель (22–28 процедур). Курс ДЛТ предпочтительно начинать в 1-й день недели [1, 6]. Стандартная разовая доза составляет 1,8–2,0 Гр, суммарная доза за курс дистанционной лучевой терапии 46–50,0 Гр. (рис. 1).

Для подведения дозы рекомендуется использовать 3D конформное облучение (3DCRT–3D conformal radiation therapy) и/или ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT — Intensity Modulated Radiation Therapy). Данные методики подведения дозы позволяют снизить лучевую нагрузку на органы риска, уменьшая количество и выраженность лучевых реакций по сравнению с конвенциональной ЛТ, не уменьшая локальный контроль и общую выживаемость [1].

Планируемый объем облучения (PTV — planning target volume) должен включать в себя непосредственно первичную опухоль с минимальным отступом 3 см (или ложе опухоли), параметральную область, паравагинальные ткани, крестцово-маточные связки, группы

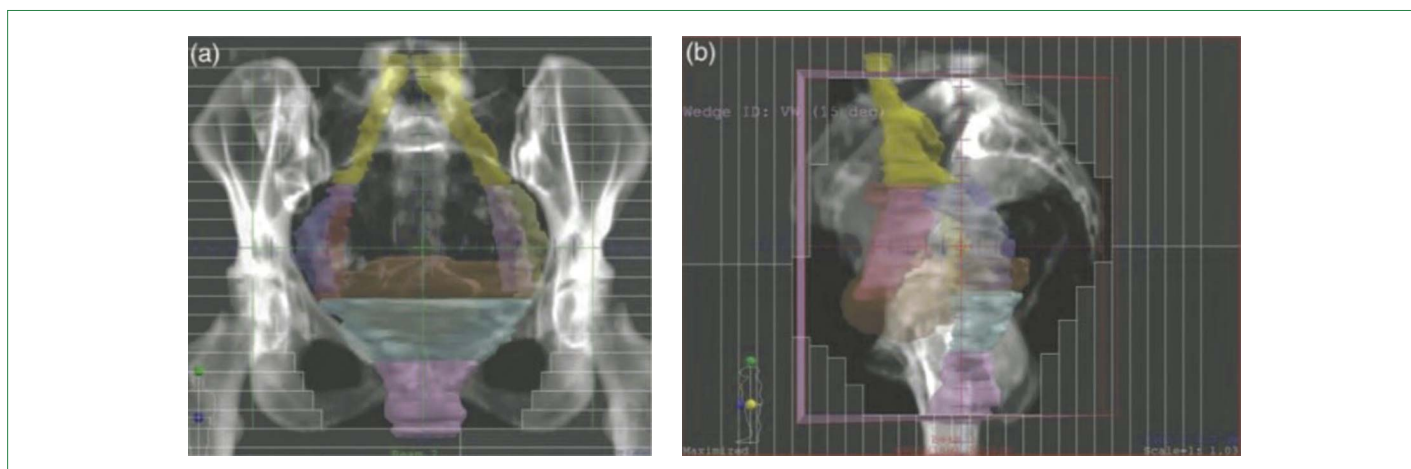


Рисунок 1. Переднезаднее (a) и латеральное (b) изображение плана дистанционной лучевой терапии при лечении рака шейки матки с использованием аппарата с мультилепестковым коллиматором

Figure 1. Anteroposterior (a) and lateral (b) planes of multileaf collimator-gear cervical radiation treatment plan

региональных лимфатических узлов (общие, наружные, внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные лимфатические узлы) с оптимальным отступом (0,5–2 см). Размер отступов зависит от фиксации пациента, предполагаемого распространения опухоли и лечебного аппарата [1, 6, 8].

При ДЛТ возможно увеличение суммарных доз на область региональных лимфатических узлов в случае их поражения на 10–15 Гр дополнительно [1]. Это можно реализовать как в случае одновременно интегрированной эскалации дозы (SIB — Simultaneous integrated boost), так и при последовательной эскалации дозы (SEQ — Sequential boost).

На этапе проведения ДЛТ рекомендуется еженедельное введение цисплатина с расчетом 40 мг на m^2 , 5–6 введений за курс. Рекомендуется начинать первое введение в первый день лучевой терапии. При наличии противопоказаний к препаратам платины возможно применение карбоплатина или фторурацила [1, 5–7]. Проведение адъювантного химиолучевого лечения не является противопоказанием для проведения в дальнейшем курсов адъювантной химиотерапии [1].

В рамках сочетанной ЛТ курс ВЛТ должен начинаться после завершения курса ДЛТ. Проведение ДЛТ приводит к уменьшению объема опухоли, что дает возможность уменьшить объем облучения при ВЛТ [1, 6, 7].

Современная брахитерапия рака шейки матки

Брахитерапия обеспечивает лучший локальный контроль опухоли по сравнению с применением только курса ДЛТ за счет максимальной концентрации дозы в объеме опухоли. Локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Контактные методы подведения дозы предполагают применение радиоактивного источника, который находится в непосредственной близости к опухоли,

и с учетом закона обратных квадратов, согласно которому доза излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника, доза с высоким значением (>80 Гр) поглощается в объеме опухоли при низких лучевых нагрузках на окружающие нормальные структуры [6, 18, 19].

Превосходство ВЛТ над стандартными методиками ДЛТ (конвенциональной и конформной ЛТ) объясняется распределением дозы, которое характеризуется низкой интегральной дозой и высоким градиентом падения дозы, позволяя максимально снизить ее на здоровые ткани при доставке высокой дозы к мишени облучения. С другой стороны, радиоактивный источник, загруженный в аппликатор, находящийся в объеме мишени, исключает необходимость дополнительного отступа для учета ошибок при укладке и адаптации при изменении наполнения мочевого пузыря и прямой кишки [18, 19].

Вариантами брахитерапии при РШМ являются внутриматочная ЛТ, внутритканевая ЛТ и их комбинации. Выбор метода зависит в первую очередь от стадии заболевания и анатомических особенностей пациента.

Внутриполостная ЛТ остается наиболее распространенной формой брахитерапии при раке шейки матки. Для внутриматочной брахитерапии существует широкий спектр доступных аппликаторов. Наиболее распространенные аппликаторы включают вариации конструкции Tandem and Ovoid (T&O) или Tandem and Ring (T&R). В случае T&O имеются центральный аппликатор и два овоида, которые располагаются по обе стороны от шейки матки в боковых влагалищных сводах. В варианте T&R центральный аппликатор дополнен кольцом, которое охватывает шейку матки [20, 21]. Оба варианта аппликаторов приводят к одинаковым результатам, и использование того или другого в основном будет зависеть от пользователя [20, 21].

При проведении брахитерапии могут быть использованы источники высокой мощности (HDR — High Dose Rate) и низкой мощности (LDR — Low Dose Rate).

В последнее время предпочтение отдается брахитерапии с использованием источников высокой мощности.

Размещение внутриместного аппликатора может быть выполнено в операционной или в процедурном кабинете клиники. Для стабилизации установленного аппликатора, а также максимально возможного смещения прямой кишки и мочевого пузыря от аппликатора проводится тугая тампонада влагалища. Это наиболее уязвимая техническая часть процедуры и, как правило, самая неудобная для пациента. После завершения тампонирования важно убедиться, что аппликатор находится в правильном положении [21].

При интерстициальной брахитерапии используют трансперинеальный/вагинальный доступ, через который вводятся несколько полых трубок непосредственно в пораженную ткань. Такой метод применяют в случае, когда внутриместные аппликаторы считаются неподходящими или недостаточными средствами подведения требуемой дозы для клинического объема облучения [20–22].

Показаниями для интерстициальной брахитерапии являются большие объемы опухоли, асимметричное расположение опухоли, поражение нижней трети влагалища, поражение параметриев (вне досягаемости внутриместных аппликаторов) и невозможность установки боковых овоидов (что может быть результатом «стертой» шейки матки или узких влагалищных сводов). Интерстициальные методы являются наиболее гибкой формой гинекологической брахитерапии. Однако техника интерстициальной брахитерапии более сложна. Существуют несколько методов, позволяющих определить положение катетеров, включая лапароскопическую помощь (для исключения перфорирования кишечника), флюороскопический, ультразвуковой, КТ-и МРТ-контроль [20–22].

Использование интерстициального компонента в сочетании с внутриместными аппликаторами позволяет увеличить изодозы в боковых измерениях,

покрывая проксимальную и среднюю треть параметриев. Для лечения опухолей, распространяющихся до боковой стенки таза, разрабатываются новые комбинированные аппликаторы с несколькими иглами и косыми иглами [20, 22].

Дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии проводится исходя из технического оснащения клиники и может осуществляться по 2D-и 3D-изображениям.

При планировании по 2D-изображениям расчет дозы проводится в системе координат, связанной с источником облучения (в точке А, определяемой по Манчестерской системе). Также определяются дозовые нагрузки в точках В, мочевого пузыря и прямой кишки согласно рекомендациям о положении референсных точек МКРЕ № 89 (англ. ICRU 89) [23]. Хотя использование этих референсных точек обеспечивает полезную стандартную практику для брахитерапии шейки матки, включение трехмерной визуализации в практику брахитерапии имеет явные преимущества (рис. 2).

Рабочая группа GEC-ESTRO выпустила серию рекомендаций начиная с 2005 года, в которых предпринята попытка установить общий набор параметров для планирования лечения на основе трехмерного изображения (МРТ/КТ). Эти рекомендации представили новые фундаментальные концепции брахитерапии в гинекологии [18, 19].

При планировании по 3D-изображениям проводится МРТ органов малого таза, исследование с установленным аппликатором в полость матки. Далее врач выделяет мишень радиотерапии, которая включает в себя: GTV-B — макроскопически визуализируемый (если имеется) объем опухоли; HR CTV (CTV высокого риска), который включает в себя GTV-B и всю шейку матки; IR CTV (CTV среднего риска) соответствует области первичного локального поражения, включая в себя объем HR-CTV с дополнительными отступами от 5 до 15 мм в зависимости от предполагаемой микроинвазии. Обязательным является оконтуривание органов риска (рис. 3) [1, 6, 19].

При отсутствии технической возможности выполнения МРТ-разметки дозиметрическое планирование осуществляется по КТ-изображениям, но тогда GTV не может быть оконтурен. Здесь учитывается только CTV. В данном случае этот объем включает в себя шейку матки, тело матки и своды влагалища. Дно тела матки не включается в CTV, поскольку не является региональной зоной риска, исключением является распространение первичного опухолевого процесса на тело матки (чаще это нижняя треть тела матки), подтвержденное данными УЗИ/МРТ [1]. Параметральная инфильтрация по данным КТ-изображений не визуализируется. При проведении внутриместного облучения РШМ традиционно выделяют следующие критические органы, на которые следует производить ограничение лучевых нагрузок: мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишки по объемам D2 см³. При оценке лучевых реакций со стороны указанных критических органов

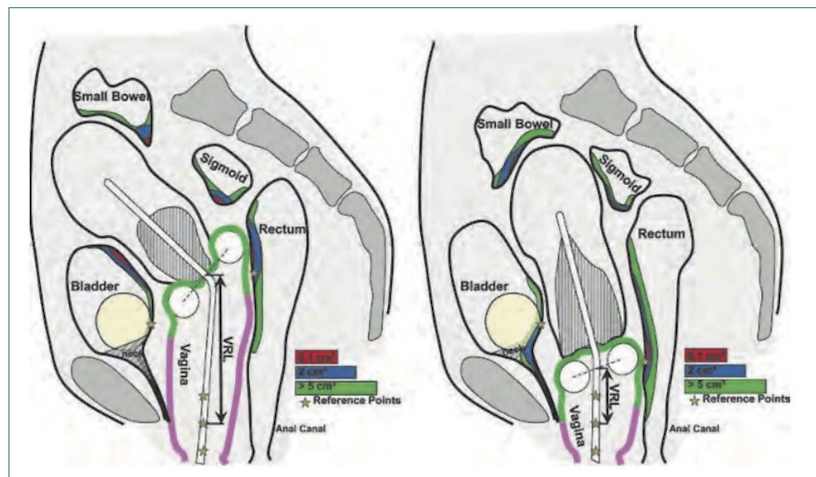


Рисунок 2. Планирование брахитерапии с определением точек мочевого пузыря и прямой кишки по ICRU 38 (МКРЕ38)

Figure 2. Brachytherapy plan with ICRU-38 bladder and rectal reference points

следует учитывать суммарную лучевую нагрузку, полученную при дистанционном облучении и ВЛТ в единицах EQD2. Доза на 2 см^3 учитывается при планировании дозы и оценке вероятности поздних лучевых повреждений. Параметр $0,01 \text{ см}^3$ рекомендуется для отчетности, так как он указывает максимальную дозу [18, 19].

После выделения мишени и органов риска необходимо выбрать схему фракционирования (количество фракций и разовую очаговую дозу). Наиболее распространен такой режим фракционирования брахитерапии РШМ, как $6 \text{ Гр} \times 5$ фракций. Также используются короткие схемы лечения, в том числе $7 \text{ Гр} \times 4$ фракции, $8 \text{ Гр} \times 3$ фракции и $10 \text{ Гр} \times 2$ фракции. Увеличение разовой дозы более 7 Гр за фракцию предполагает более высокую частоту осложнений. Сеансы облучения обычно проводятся 1 раз в 4–7 дней [1, 6, 18, 19].

Анализ изодозного распределения в плане облучения включает в себя оценку однородности распределения дозы в облучаемом объеме-мишени, геометрию аппликатора и положения референсной изодозы относительно критических органов. Величина D 90 по изодозе, охватывающая 90% объема мишени, что характеризует «дозу за фракцию», является основным критерием оценки плана сеанса внутриматочной лучевой терапии. Тolerантные дозы на органы риска: мочевого пузыря — 90 Гр , прямая кишка и сигмовидная кишка — 70 Гр (EQD2) [8, 18, 19].

Однако не всегда внутриматочная терапия дает возможность полностью охватить мишень без повреждений органов риска. В этом случае, когда невозможно получить план, при котором будут выполняться одновременно оба критерия (достаточное покрытие мишени при одновременном отсутствии превышения пределов по лучевой нагрузке в органах риска), решение надо принимать для каждого пациента индивидуально.

За последнее десятилетие успех результатов брахитерапевтического лечения стал более значительным благодаря адаптации методики лечения под визуальным контролем, усиленному внедрению МРТ/КТ-планирования, оптимизированного объемного планирования и более широкому использованию HDR [1, 18, 19].

Однако превосходство методов брахитерапии не лишено ограничений. Этот метод, зависящий от оператора, требует определенных навыков, которые, если они отсутствуют, могут существенно повлиять на результаты лечения. Например, неадекватное размещение и/или смещение ооидов при недостаточном тампонировании уменьшает показатели локального контроля и безрецидивной выживаемости [24]. Также существуют ограничения, обусловленные анатомическими и возрастными особенностями, предшествующим курсом ДЛТ, которые приводят к выраженному стенозу влагалища и/или цервикального канала, что делает невозможным адекватное размещение аппликаторов для курса ВЛТ. Также некоторые пациенты отказываются от проведения брахитерапии из-за боязни болевого синдрома [24].

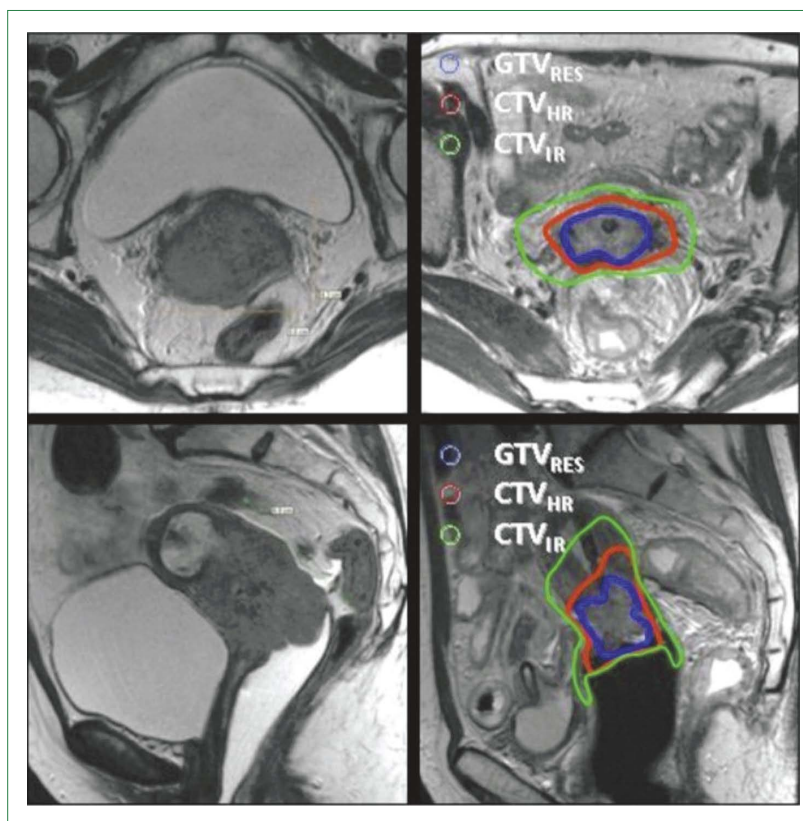


Рисунок 3. Пример планирования брахитерапии по МРТ-изображениям
Figure 3. Example MRI-guided brachytherapy plan

За последнее десятилетие некоторые исследования оценили роль ДЛТ с модуляцией интенсивности в качестве замены брахитерапии, по аналогии с стереотаксическим облучением (SBRT) для рака предстательной железы [25, 26].

Стереотаксическая лучевая терапия как альтернатива брахитерапии

Применение высокотехнологичных методик доставки предписанной дозы дистанционным способом для завершения курса лечения пациенток с раком шейки матки было в основном предпринято, только когда использование брахитерапии было невозможно по анатомической причине (стриктура цервикального канала, стеноз влагалища) и/или из-за отказа пациента от внутриматочной лучевой терапии. Стереотаксическое облучение способно воспроизводить распределение дозиметрических характеристик подобно таковым при брахитерапии посредством использования нескольких некомпланарных пучков, пересекающихся в планируемом (клиническом) объеме облучения, для доставки высоконеоднородной дозы в опухоль, ограничивая дозу на окружающие нормальные ткани. Одновременно с помощью SBRT можно проводить эскалацию дозы до объема облучения при режиме фракционирования дозы,

сравнимого с тем, который используется для HDR брахитерапии [24, 26].

Для пациентов, получавших SBRT на 2-м этапе лечения, были предложены аналогичные с брахитерапией схемы фракционирования: 30 Гр за 5 фракций и 28 Гр за 4 фракции. По некоторым данным, методики SBRT демонстрируют даже лучшие показатели по покрытию объема мишени и сниженной дозы на критические органы, как минимум на 10 % на объеме 1 см^3 [18, 19, 27, 28].

Однако при использовании ДЛТ на 2-м этапе лечения необходимо максимально ограничить подвижность шейки матки и органов риска для оптимального распределения дозы с помощью использования внутривлагалищного аппликатора, ректального баллона, заполнения мочевого пузыря одинаковым объемом жидкости или использования фудциальных маркеров [29].

При планировании стереотаксической радиотерапии отдается предпочтение ротационной методике подведения дозы интенсивно модулированной лучевой терапии VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) благодаря значительному улучшению дозного градиента между мишенью и органами риска относительно 3DCRT, IMRT. VMAT может быть безопасно использована для данного вида лечения, уменьшая дозы на прямую кишку и мочевой пузырь, а также способствует уменьшению времени доставки предписанной дозы, (например, для доставки дозы 6 Гр требуется 3 минуты), что является экономически выгодным параметром данного лечения [27].

При проведении лучевой терапии важно контролировать дозу, доставляемую пациенту, что может осуществляться с помощью метода дозиметрии *in vivo* [30].

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме одновременной интегрированной эскалации дозы

С развитием технологий доставки дозы техникой VMAT, IMRT стереотаксическая лучевая терапия в режиме одновременной интегрированной эскалации дозы SIB улучшила свои дозиметрические характеристики, что позволило уменьшить дозы на критические органы. При этом данный метод позволяет сохранять покрытие мишени с разными значениями предписанных терапевтических доз за небольшой промежуток времени [31–33].

Таким образом, VMAT-SIB с еженедельным введением цисплатина для радикального лечения рака шейки матки может быть приемлемым терапевтическим вариантом. Хорошо известно, что при лечении рака шейки матки показатели локального контроля связаны с биологически эквивалентной дозой: высокие дозы (80–95 Гр к первичной опухоли), вводимые в течение короткого времени (менее 50–55 дней), значительно влияют на локальный контроль и общую выживаемость.

Guerrero предлагает использовать одновременную интегрированную эскалацию дозы с IMRT, который позволяет доставить 77,5 Гр всего лишь за 25 фракций (3,1 Гр на фракцию) к планируемому объему шейки матки и 45

Гр (1,8 Гр на фракцию) к малому тазу, что эквивалентно традиционному лечению ДЛТ 45 Гр для всего таза в 25 фракциях плюс курс брахитерапии с высокой дозой (HDR) с 30 Гр за 5 фракций [32, 33]. В ситуациях, когда техническая осуществимость брахитерапии невозможна, хорошо выполненный план IMRT-SIB, с учетом движений объема облучения, может обеспечить столь же эффективную альтернативу, особенно для радиорезистентной гипоксической опухоли с более коротким временем репопуляции и более коротким временем удвоения [32–38].

Методы IMRT и VMAT могут быть гипотетически предпочтительнее в присутствии гипоксии. Эти оптимизированные планы ДЛТ могут даже превзойти распределение дозы ВЛТ, если их специально нацеливать на области гипоксии с использованием мультимодальных изображений, таких как ПЭТ-КТ и МРТ [37, 38].

Обнаружено, что биологически эквивалентная доза (BED — biologically equivalent dose) для нормальной ткани ниже для ДЛТ с SIB, чем для схемы сочетанной лучевой терапии, когда учитываются лучевые нагрузки для критических структур. Этот вывод свидетельствует о том, что IMRT SIB имеет лучшее терапевтическое соотношение. Три варианта IMRT SIB с 25 фракциями по 1,8 Гр на область всего малого таза для тазовых узлов и 25 фракций по 2,4 Гр (60 Гр), 25 фракций по 2,8 Гр (70 Гр) и 25 фракций по 3,2 Гр (80 Гр) к месту опухоли были созданы в качестве примера. Охват CTV варьировался от 94 до 95,5%. Предлагаемое лечение SIB позволяет сократить сроки лечения до 5 недель [34–38].

Одновременная интегрированная эскалация дозы при IMRT для замены обычных двухэтапных процедур радиобиологически и дозиметрически осуществима при локально распространенных клинических случаях РШМ, когда брахитерапия может не подойти по анатомическим или медицинским причинам [39]. В дополнение к более короткому времени лечения предлагаемый IMRT SIB может обеспечить значительную защиту нормальных структур, что обеспечивает потенциал для увеличения дозы.

Заключение

В настоящее время основная задача в области лечения РШМ — максимально адаптировать курс ЛТ к конкретной клинической ситуации. Если с дистанционным этапом лечения РШМ вопросов практически не осталось, то в отношении брахитерапии до сих пор ведутся дискуссии и проводятся масштабные клинические исследования.

Переход от 2D- к 3D-планированию визуализации и лечения брахитерапии рака шейки матки позволил улучшить местный контроль, снизить токсичность и повысить общую выживаемость женщин.

Сочетание ВЛТ с интерстициальной брахитерапией позволяет улучшить геометрическое распределение дозы, максимально защищая органы риска, тем самым уменьшая количество поздних лучевых реакций.

В ситуациях, когда техническая осуществимость ВЛТ невозможна, хорошо выполненный план ДЛТ (с

последующей или одновременной эскалацией дозы) может обеспечить столь же эффективную альтернативу ВЛТ, особенно в радиорезистентной гипоксической опухоли с более коротким временем репопуляции и более коротким временем удвоения.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Кравец О.А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Хохлова С.В. Рак шейки матки: клинические рекомендации. М.; 2018.
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021, Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660
- Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Халдин Х. и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. Современная онкология. 2019;21(1):45–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.190199
- Архангельская П.А., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Самсонов Р.Б., Иванов М.К., Малек А.В. МикроРНК, ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(4):88–97. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97
- Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. Российский онкологический журнал. 2020;25(3):92–102. DOI: 10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102
- Hansen E.K., Roach M. (eds). *Handbook of evidence-based radiation oncology*. Springer; 2018.
- Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2018;8(3S2):156–70.
- Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Смирнова М.П., Максимов С.Я. Роль хирургического этапа в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. Вопросы онкологии. 2019;65(5):749–55. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-749-755
- Chino J., Annunziata C.M., Beriwal S., Bradfield L., Erickson B.A., Fields E.C., et al. Radiation therapy for cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(4):220–34. DOI: 10.1016/j.prro.2020.04.002
- Вайнсон А.А., Мещерикова В.В., Ткачев С.И. Радио-термомодифицирующий эффект препаратов платины, гемзара и таксанов для опухолевых клеток in vitro. Российский биотерапевтический журнал. 2017;16(5):17–8.
- Tharavichitkul E., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., Sukthomya V., Chakrabandhu S., Klunklin P., et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer.* 2016;16:501. DOI: 10.1186/s12885-016-2558-9
- Nwachukwu C.R., Mayadev J., Viswanathan A.N. Concurrent chemoradiotherapy for stage IIIB cervical cancer — Global impact through power. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):514–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5078
- Giavedoni M.E., Staringer L., Garrido R., Bertoncini C., Sardi M., Perrotta M. Experience with concurrent chemoradiotherapy treatment in advanced cervical cancer: results from a hospital in Argentina. *Escan-ermedicalscience.* 2019;13:919. DOI: 10.3332/ecancer.2019.919
- Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Перберг А.Г., Чулкова О.В., Мальцагова Х.Р. Регионарная химиотерапия: современный подход в лечении местно-распространенного рака шейки матки. Онкогинекология. 2019;3:51–60.
- Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М., Агафонова М.В. Способ лечения злокачественных опухолей матки. Патент RU 2185858. 27.07.2002.
- Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Шахбазян К.Р., Вашакмадзе С.Л., Герфанова Е.В. Способ лечения рака шейки матки с применением химиоэмболизации маточных артерий препаратами платины. Патент RU 2583144. 28.04.2015.
- Lux F., Tran V.L., Thomas E., Dufort S., Rossetti F., Martini M., et al. AGuIX from bench to bedside-Transfer of an ultrasensitive gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br J Radiol.* 2019;92(1093):20180365. DOI: 10.1259/bjr.20180365
- Pötter R., Haie-Meder Ch., Van Limbergen E., Barillot L., De Brabandere M., Dimopoulos J., et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78(1):67–77. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.11.014
- Кравец О.А., Козлов О.В., Федянина А.А., Кузнецов М.А., Нечушкин М.И. Методические аспекты контактной лучевой терапии рака шейки матки с использованием 3D планирования. Медицинская физика. 2017;1:16–24.
- Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:555–64. DOI: 10.2147/IJWH.S46247
- Naga Ch.P., Gurram L., Chopra S., Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):323–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000471
- Kashihara T., Kobayashi K., Iijima K., Murakami N., Yoshida K., Okuma K., et al. A case report of a patient with bulky uterine cervical neoplasm who achieved complete response with “intentional internal high-dose policy” high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20860. DOI: 10.1097/MD.00000000000020860
- Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. *J ICRU.* 2013;13(1–2):NP. DOI: 10.1093/jicru/ndw027
- Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J., Beriwal S., Small W. Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):207. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102
- Campitelli M., Lazzari R., Piccolo F., Ferrazza P., Marsella A.R., Macchia G., et al. Brachytherapy or external beam radiotherapy as a boost in locally advanced cervical cancer: a Gynaecology Study Group in the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;ijgc-2020-002310. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002310
- Sukhikh E., Sukhikh L. Dosimetric and radiobiological evaluation of combined radiotherapy of cervical cancer based on the VMAT technique. In: *Gynaecological Malignancies*. IntechOpen; 2019. DOI: 10.5772/intechopen.89734
- Shwetha B., Ravikumar M., Palled S.R., Supe S.S., Sathiyam S. Dosimetric comparison of high dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma. *J Med Phys.* 2011;36(2):111–6. DOI: 10.4103/0971-6203.79687
- Guo M., Huang E., Liu X., Tang Y. Volumetric modulated arc therapy versus fixed-field intensity-modulated radiotherapy in radical irradiation for cervical cancer without lymphadenectomy: dosimetric and clinical results. *Oncol Res Treat.* 2018;41(3):105–9. DOI: 10.1159/000484608
- Pedicini P., Caivano R., Fiorentino A., Strigari L., Califano G., Barberi V., et al. Comparative dosimetric and radiobiological assessment among a nonstandard RapidArc, standard RapidArc, classical intensity-modulated radiotherapy, and 3D brachytherapy for the treatment of the vaginal vault in patients affected by gynecologic cancer. *Med Dosim.* 2012;37(4):347–52. DOI: 10.1016/j.meddos.2011.11.009
- Cilla S., Macchia G., Digesù C., Deodato F., Sabatino D., Morganti A.G., et al. Endocavitary in vivo dosimetry for IMRT treatments of gynecologic tumors. *Med Dosim.* 2011;36(4):455–62. DOI: 10.1016/j.meddos.2010.12.002
- Guerrero M., Li X.A., Ma L., Linder J., Deyoung C., Erickson B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):933–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.040
- Vergalasova I., Light K., Chino J., Craciunescu O. Simultaneous integrated boost (SIB) for treatment of gynecologic carcinoma: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs volumetric-modulated arc therapy (VMAT) radiotherapy. *Med Dosim.* 2017;42(3):230–7. DOI: 10.1016/j.meddos.2017.05.002
- Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Аникеева О.Ю., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Дозиметрическая оценка различных методов сочетанной

- лучевой терапии больных раком шейки матки. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(1):45–52. DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
- 34 Herrera F.G., Callaway S., Delikgoz-Soykut E., Coskun M., Porta L., Meuwly J.Y., et al. Retrospective feasibility study of simultaneous integrated boost in cervical cancer using Tomotherapy: the impact of organ motion and tumor regression. *Radiat Oncol.* 2013;8:5. DOI: 10.1186/1748-717X-8-5
 - 35 Gee M.S., Atri M., Bandos A.I., Mannel R.S., Gold M.A., Lee S.I. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: analysis from the ACRIN 6671/ GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology.* 2018;287(1):176–84. DOI: 10.1148/radiol.2017170963
 - 36 Feng C.H., Hasan Y., Kopec M., Al-Hallaq H.A. Simultaneously integrated boost (SIB) spares OAR and reduces treatment time in locally advanced cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(5):76–89. DOI: 10.1120/jacmp.v17i5.6123
 - 37 Сухих Е.С., Вертинский А.В., Снягина М.А., Модебадзе Г.С., Шефферс Е.В., Сухих Л.Г. Дозиметрическая оценка при сочетанном курсе лучевой терапии рака шейки матки в разных системах дозиметрического планирования. *Медицинская физика.* 2018;3:18–23.
 - 38 Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Lushnikova P.A., Tatarchenko M.A., Abdelrahman A.R. Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost and sequential boost of locally advanced cervical cancer. *Physica Medica.* 2020;73:83–8. DOI: 10.1016/j.ejmp.2020.04.012
 - 39 Mazzola R., Ricchetti F., Fiorentino A., Levra N.G., Fersino S., Di Paola G., et al. Weekly cisplatin and volumetric-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for radical treatment of advanced cervical cancer in elderly patients: feasibility and clinical preliminary results. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(3):310–5. DOI: 10.1177/1533034616655055
- ## References
- 1 Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Khokhlova S.V. Cervical cancer: clinical practice guideline. Moscow; 2018 (In Russ.).
 - 2 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021, Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660
 - 3 Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., Novikova E.G., Trushina O.I., Khaldin Kh., et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology.* 2019;21(1):45–50 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.190199
 - 4 Arkhangelskaya P.A., Bakhidze E.V., Berlev I.V., Samsonov R.B., Ivanov M.K., Malek A.V. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: molecular aspects and prospects of clinical application. *Siberian journal of oncology.* 2016;15(4):88–97 (In Russ.). DOI:10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97
 - 5 Kravets O.A., Romanova E.A., Gorbunova V.A. Clinical results of radiation and chemoradiation therapy of locally advanced cervix cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2020;25(3):92–102 (In Russ.). DOI: 10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102
 - 6 Hansen E.K., Roach M. (eds). *Handbook of evidence-based radiation oncology.* Springer; 2018.
 - 7 Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., et al. RUSSCO practical guidelines. Drug treatment for cervical cancer. Malignant tumours. 2018;8(3S2):156–70 (In Russ.).
 - 8 Reyes Santiago D.K., Khadzhimba A.S., Smirnova M.P., Maksimov S.Ya. The role of surgical stage in combination therapy for patients with locally advanced cervical cancer. *Problems in Oncology.* 2019;65(5):749–55 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-749-755
 - 9 Chino J., Annunziata C.M., Beriwal S., Bradfield L., Erickson B.A., Fields E.C., et al. Radiation therapy for cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(4):220–34. DOI: 10.1016/j.prro.2020.04.002
 - 10 Wainson A.A., Mescherikova V.V., Tkachev S.I. Radio-thermomodifying effect of platinum-based drugs, gemzar and taxane on tumor cells in vitro. *Russian Journal of biotherapy.* 2017;16(S):17–8 (In Russ.).
 - 11 Tharavichitkul E., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., Sukthomya V., Chakrabandhu S., Klunklin P., et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer.* 2016;16:501. DOI: 10.1186/s12885-016-2558-9
 - 12 Nwachukwu C.R., Mayadev J., Viswanathan A.N. Concurrent chemoradiotherapy for stage IIIB cervical cancer — Global impact through power. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):514–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5078
 - 13 Giavedoni M.E., Staringer L., Garrido R., Bertoncini C., Sardi M., Perrotta M. Experience with concurrent chemoradiotherapy treatment in advanced cervical cancer: results from a hospital in Argentina. *Ecan-cermedicalscience.* 2019;13:919. DOI: 10.3332/ecancer.2019.919
 - 14 Kaprin A.D., Novikova E.G., Rerberg A.G., Chulkova O.V., Maltsagova Kh.R. Regional chemotherapy: a current approach in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Oncogynecology.* 2019;3:51–60 (In Russ.).
 - 15 Suvorova Yu.V., Tarazov P.G., Zharinov G.M., Agafonova M.V. Method for treating malignant uterine tumors. Russian Federation patent RU 2185858. 2002 July 27 (In Russ.).
 - 16 Ashrafjan L.A., Aleshikova O.I., Antonova I.B., Babaeva N.A., SHakh-bazjan K.R., Vashakmadze S.L., Gerfanova E.V. Method of treating cervical cancer using chemoembolisation of uterine arteries with platinum drugs. Russian Federation patent RU 2583144. 2015 Apr 28 (In Russ.).
 - 17 Lux F., Tran V.L., Thomas E., Dufort S., Rossetti F., Martini M., et al. AGuIX' from bench to bedside- Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br J Radiol.* 2019;92(1093):20180365. DOI: 10.1259/bjr.20180365
 - 18 Pötter R., Haie-Meder Ch., Van Limbergen E., Barillot L., De Brabandere M., Dimopoulos J., et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78(1):67–77. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.11.014
 - 19 Kravets O.A., Kozlov O.V., Fedyanina A.A., Kuznetsov M.A., Nechushkin M.I. Cervix cancer 3D brachytherapy methodic aspects. *Meditsinskaya Fizika.* 2017;1:16–24 (In Russ.).
 - 20 Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:555–64. DOI: 10.2147/IJWH.S46247
 - 21 Naga Ch.P., Gurram L., Chopra S., Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):323–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000471
 - 22 Kashiwara T., Kobayashi K., Iijima K., Murakami N., Yoshida K., Okuma K., et al. A case report of a patient with bulky uterine cervical neoplasm who achieved complete response with “intentional internal high-dose policy” high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20860. DOI: 10.1097/MD.00000000000020860
 - 23 Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. *J ICRU.* 2013;13(1–2):NP. DOI: 10.1093/jicru/ndw027
 - 24 Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J., Beriwal S., Small W. Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):207. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102
 - 25 Campitelli M., Lazzari R., Piccolo F., Ferrazza P., Marsella A.R., Macchia G., et al. Brachytherapy or external beam radiotherapy as a boost in locally advanced cervical cancer: a Gynaecology Study Group in the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;ijgc-2020-002310. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002310
 - 26 Sukhikh E., Sukhikh L. Dosimetric and radiobiological evaluation of combined radiotherapy of cervical cancer based on the VMAT technique. In: *Gynaecological Malignancies.* IntechOpen; 2019. DOI: 10.5772/intechopen.89734
 - 27 Shwetha B., Ravikumar M., Palled S.R., Supe S.S., Sathiyam S. Dosimetric comparison of high dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma. *J Med Phys.* 2011;36(2):111–6. DOI: 10.4103/0971-6203.79687
 - 28 Guo M., Huang E., Liu X., Tang Y. Volumetric modulated arc therapy versus fixed-field intensity-modulated radiotherapy in radical irradiation for cervical cancer without lymphadenectomy: dosimetric and clinical results. *Oncol Res Treat.* 2018;41(3):105–9. DOI: 10.1159/000484608
 - 29 Pedicini P., Caivano R., Fiorentino A., Strigari L., Califano G., Barbieri V., et al. Comparative dosimetric and radiobiological assessment among a nonstandard RapidArc, standard RapidArc, classical intensity-modulated radiotherapy, and 3D brachytherapy for the treatment of the vaginal vault in patients affected by gynecologic cancer. *Med Dosim.* 2012;37(4):347–52. DOI: 10.1016/j.meddos.2011.11.009

- 30 Cilla S., Macchia G., Digesù C., Deodato F., Sabatino D., Morganti A.G., et al. Endocavitary in vivo dosimetry for IMRT treatments of gynecologic tumors. *Med Dosim.* 2011;36(4):455–62. DOI: 10.1016/j.meddos.2010.12.002
- 31 Guerrero M., Li X.A., Ma L., Linder J., Deyoung C., Erickson B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):933–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.040
- 32 Vergalasova I., Light K., Chino J., Craciunescu O. Simultaneous integrated boost (SIB) for treatment of gynecologic carcinoma: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs volumetric-modulated arc therapy (VMAT) radiotherapy. *Med Dosim.* 2017;42(3):230–7. DOI: 10.1016/j.meddos.2017.05.002
- 33 Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Anikeeva O.Yu., Izhevsky P.V., Sheino I.N. Dosimetric evaluation for various methods of combined radiotherapy of cervical cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(1):45–52 (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
- 34 Herrera F.G., Callaway S., Delikgoz-Soykut E., Coskun M., Porta L., Meuwly J.Y., et al. Retrospective feasibility study of simultaneous integrated boost in cervical cancer using Tomotherapy: the impact of organ motion and tumor regression. *Radiat Oncol.* 2013;8:5. DOI: 10.1186/1748-717X-8-5
- 35 Gee M.S., Atri M., Bandos A.I., Mannel R.S., Gold M.A., Lee S.I. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology.* 2018;287(1):176–84. DOI: 10.1148/radiol.2017170963
- 36 Feng C.H., Hasan Y., Kopec M., Al-Hallaq H.A. Simultaneously integrated boost (SIB) spares OAR and reduces treatment time in locally advanced cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(5):76–89. DOI: 10.1120/jacmp.v17i5.6123
- 37 Sukhikh E.S., Vertinsky A.V., Sinyagina M.A., Modebadze G.S., Shefres E.V., Sukhikh L.G. Dosimetric assessment of the combined course of radiation therapy for cervical cancer with different treatment planning systems. *Meditsinskaya Fizika.* 2018;3:18–23 (In Russ.).
- 38 Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Lushnikova P.A., Tatarchenko M.A., Abdelrahman A.R. Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost and sequential boost of locally advanced cervical cancer. *Physica Medica.* 2020;73:83–8. DOI: 10.1016/j.ejmp.2020.04.012
- 39 Mazzola R., Ricchetti F., Fiorentino A., Levra N.G., Fersino S., Di Paola G., et al. Weekly cisplatin and volumetric-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for radical treatment of advanced cervical cancer in elderly patients: feasibility and clinical preliminary results. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(3):310–5. DOI: 10.1177/1533034616655055



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-68-75>

Противоопухолевая активность дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) (обзор литературы)

Умезава Казуо —
Ph.D., профессор, научный
консультант,
orcid.org/0000-0001-9235-4874

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

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

Ямиданов Ренат
Салекович —
к.б.н., старший научный
сотрудник

Амиров Рустэм
Ахмадуллович —
специалист

Жук Екатерина Игоревна —
студентка VI курса, лечебный
факультет,
orcid.org/0000-0002-8386-4511

К. Умезава², Ш.Х. Ганцев^{1,2}, Ш.Р. Кзыргалин^{1,2,*}, Р.С. Ямиданов², Р.А. Амиров², Е.И. Жук¹

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

² Центр персонифицированной онкологии Академии наук Республики Башкортостан, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

Аннотация

Исследования канцерогенеза приводят к обнаружению новых звеньев патогенеза, воздействие на которые открывает возможности для проведения эффективной противоопухолевой терапии. Одну из ведущих позиций при иммунном ответе, клеточной пролиферации, клеточном апоптозе, а также воспалении занимает транскрипционный фактор NF-κB. Нарушения регуляции NF-κB-зависимого пути обнаружены в клетках как солидных, так и гемопоэтических опухолей. Одним из наиболее изученных механизмов NF-κB является способность этого транскрипционного фактора влиять на экспрессию генов, продукты которых ингибируют или активируют апоптоз и ответственны за клеточное выживание как нормальных, так и злокачественных клеток. Благодаря участию регулируемых NF-κB сигнальных путей в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и лучевой терапии, становится возможным рассмотрение данного фактора как одной из перспективных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака. В данном обзоре представлены обобщенные сведения о противоопухолевой и противовоспалительной активностях высокопотентного и специфичного низкомолекулярного ингибитора NF-κB — дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) как потенциального кандидата в качестве терапевтического агента для терапии различных злокачественных новообразований.

Ключевые слова: дегидроксиметилэпоксихиномицин, DHMEQ, противоопухолевая активность, NF-κB, канцерогенез, рак яичников, рак молочной железы, рак предстательной железы

Для цитирования: Умезава К., Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Амиров Р.А., Жук Е.И. Противоопухолевая активность дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):68–75. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-68-75>

Antitumour Activity of Dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ): a Literature Review

Kazuo Umezawa², Shamil Kh. Gantsev^{1,2,*}, Shamil R. Kzyrgalin^{1,2,*}, Renat S. Yamidanov², Rustem A. Amirov², Ekaterina I. Zhuk¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Centre of Personified Oncology of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

Carcinogenesis research uncovers new pathogenesis links as vulnerable targets of effective antitumour therapies. Among the key mediators of immune response, cell proliferation, cell apoptosis and inflammation is transcription factor NF- κ B. Misregulation of an NF- κ B-dependent pathway is found in solid and haematopoietic tumour cells. One of the best known NF- κ B functions is expression regulation of genes involved in the apoptosis inhibition or activation and survival in both intact and malignant cells. The NF- κ B-mediated pathways' involvement in carcinogenesis, angiogenesis and tumour resistance to chemo- and radiotherapies makes this factor a promising target for drug anti-cancer interventions. This review summarises evidence on the antitumour and anti-inflammatory activity of a high-potent and specific low molecular-weight NF- κ B inhibitor, dehydroxymethylhepoxyquinomycin (DHMEQ), as a candidate therapeutic agent in treatment for variant malignancies.

Keywords: dehydroxymethylepoxyquinomycin, DHMEQ, antitumour activity, NF-kappa B, carcinogenesis, ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer

For citation: Umezawa K., Gantsev Sh.Kh., Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Amirov R.A., Zhuk E.I. Antitumour Activity of Dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ): a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):68–75. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-68-75>

Kazuo Umezawa —
Ph.D., Prof., Scientific Advisor,
orcid.org/0000-0001-9235-4874

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

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

Renat S. Yamidanov —
Cand. Sci. (Biol.), Senior
Researcher

Rustem A. Amirov —
specialist

Ekaterina I. Zhuk —
Sixth-year-student, Faculty of
General Medicine,
orcid.org/0000-0002-8386-4511

Введение

Бремя онкологических заболеваний продолжает расти во всем мире, приводя к огромным физическим, эмоциональным и финансовым последствиям для отдельных людей, семей и системы здравоохранения в целом. По официальным данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире злокачественные новообразования диагностируются у более чем 14 миллионов человек, большинство которых проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Число смертей, обусловленных злокачественными новообразованиями, в странах с низким и средним уровнем дохода превышает количество случаев смерти от ВИЧ/СПИДа, туберкулеза и малярии вместе взятых. В 2019 г. в Российской Федерации впервые выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. На конец 2019 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 928 338 пациентов (2018 г. — 3 762 218) [1]. Несмотря на значительные достижения современной онкологии, проблема эффективной терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) остается актуальной и у нас, и за рубежом. Учеными ведется непрерывный поиск новых терапевтических мишеней, новых химических соединений, существующие же методики и схемы лекарственной терапии перманентно совершенствуются.

Одним из перспективных направлений в лечении ЗНО является воздействие на сигнальный путь NF-κB. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Участие сигнальных путей, регулируемых NF-κB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии, делает его одной из перспективных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака [2].

Молекула DHMEQ

Существует множество соединений, эффективность которых экспериментально доказана. Однако сложность прохождения доклинических и клинических исследований молекул-кандидатов в том, что сигнальный путь NF-κB задействован в большом количестве жизненно важных процессов, протекающих в клетке в норме, поэтому клиническое применение большинства NF-κB ингибиторов до сих пор лимитировано ввиду их мультитаргетности и связанными с этим серьезными побочными эффектами [2, 3]. Однако профессором Казуо Умегава (Япония) и соавт. был разработан высокопотентный и специфичный низкомолекулярный ингибитор NF-κB под названием дегидроксиметил-эпоксиминомидин (DHMEQ), основанный на структуре эпоксиминомицинов, которые являются антибиотиками со слабой противовоспалительной активностью, полученными из бактерий *Amiclatopsis*. Он ингибирует активность NF-κB и в то же время не проявляет ярко выраженной токсичности на животных [4, 5].

DHMEQ синтезируется в виде рацемической формы из 2,5-диметоксианилина в 5 этапов [5]. Затем, после хирального разделения с использованием липазы [6], получается (-)-DHMEQ, который примерно в 10 раз сильнее ингибирует NF-κB по сравнению с (+)-DHMEQ [6, 7]. Первая фармакологическая активность была выявлена в связи с противовоспалительными свойствами его предшественников — DHMEQ снимает воспаление, что было показано на мышинной модели коллаген-индуцированного ревматоидного артрита после внутривенного введения препарата [8].

В настоящее время (-)-DHMEQ используется в основном в лабораторных экспериментах *in vitro*, в то время как рацемический DHMEQ — в экспериментах на животных [9]. Как уже было сказано, DHMEQ показал способность ингибировать активность NF-κB, что связано с его способностью препятствовать ядерной транслокации NF-κB, а также с его способностью уменьшать ДНК-связывающую активность этого транскрипционного фактора [10, 11]. Это было продемонстрировано на модели TNF-α индуцированной активности NF-κB в клетках линии Jurkat — человеческой Т-клеточной миеломы. Обнаружено, что ингибирование TNF-индуцированной активности NF-κB и ДНК-связывающей активности NF-κB происходит не за счет фосфорилирования и деградации IκB, а за счет ингибирования ядерной транслокации и аккумуляции субъединицы NF-κB — p65. В то же время обнаружено, что DHMEQ не препятствует ядерной транслокации Smad2 и Т-клеточного антигена и не ингибирует TNF-зависимую активацию JNK, но тем не менее синергично с TNF-α индуцирует апоптоз в клетках линии Jurkat. Позднее физико-химическими методами *in vitro* было показано, что ингибирование активности NF-κB происходит за счет ковалентного связывания молекулы с p65-субъединицей NF-κB, только если она содержит высококонсервативный домен гомологии с Rel (Rel homology domain) и сигнал ядерной локализации (NLS). С помощью поверхностного плазмонного резонанса показано, что эквимольное связывание (1:1) DHMEQ и белка полностью ингибирует присоединение этого белка к ДНК [12].

Противоопухолевая активность DHMEQ

Теоретические данные об активности сигнального пути NF-κB при развитии солидных опухолей и гемобластозов дали начало многим экспериментальным работам по исследованию противоопухолевой активности DHMEQ [2, 13–21]. Обнаружено, что DHMEQ снижает активность NF-κB в клетках рака мочевого пузыря линии K-19-19 за счет ингибирования транслокации в ядро, дозозависимо супрессирует клеточную выживаемость и продукцию цитокинов [22], уменьшает объем опухолей в мышинных *in vivo* моделях рака мочевого пузыря, увеличивает апоптоз раковых клеток, уменьшает плотность микрососудов, ангиогенез и уровень BDNF [23]. В клетках почечной карциномы линии KU-19-20, в которых клеточная пролиферация строго ассоциирована с продукцией сурвинина и индуцируется фактором роста IGF-1, DHMEQ и INF-g

в комбинации значительно ингибировали рост клеток и экспрессию этого белка [24]. Внутривнутрибрюшинное введение DHMEQ иммунодефицитным мышам с привитым раком щитовидной железы значительно ингибировало рост опухоли, без каких-либо побочных эффектов. Гистологические срезы этих опухолей показали наличие апоптоза опухолевых клеток в экспериментальных группах [25]. Также *in vivo* показано, что внутривнутрибрюшинное введение ингибирует рост рака щитовидной железы с BRAF-мутацией, который имеет высокую вероятность метастазирования [26]. DHMEQ успешно проявил себя в *in vivo* экспериментах на мышах в отношении рака поджелудочной железы в монорежиме [27] и в комбинации с гемцитабином проявил синергический противоопухолевый эффект, уменьшая количество вновь образованных сосудов, процессы метастазирования, экспрессию металлопротеиназы MMP-9 и IL-8 [28].

T-клеточная лимфома взрослых, вызванная T-лимфотропным вирусом человека первого типа (HTLV-1), практически полностью резистентна к химиотерапии. Конститутивная активация NF-κB при данном заболевании происходит через вирусный Такс-белок, несмотря на то что данный белок не экспрессируется опухолевыми клетками. DHMEQ проявляет противоопухолевый эффект у мышей в отношении T-клеточной лимфомы независимо от экспрессии Такс-белка [28–30]. DHMEQ также показал эффективность в экспериментах против множественной миеломы мышей [31], лимфомы Ходжкина [32], лимфобластных клеток, индуцированных вирусной инфекцией Эпштейна — Барр [33].

DHMEQ и рак яичников

Рак яичников (РЯ) характеризуется высоким потенциалом к метастазированию. Для определения способности DHMEQ останавливать процесс инвазии опухолевых клеток при РЯ использовались две клеточные линии: RMG1, в клетках которой происходит конститутивная экспрессия NF-κB, и ES-2, где активацию NF-κB индуцировали с помощью TNF-α [34]. Клетки данных линий тестировались методом детекции процесса инвазии в камере Бойдена, покрытых матригелем. Оказалось, что клетки линии RMG1 обладают высокой способностью к инвазии, и DHMEQ ингибирует инвазию в той же концентрации, в какой он ингибирует активность NF-κB этих клеток, не проявляя токсических эффектов. Далее было изучено действие DHMEQ на способность модулировать экспрессию хемокина CXCL12 и его рецептора CXCR4 [35]. Система CXCL12/CXCR4 считается важным фактором в формировании вторичных опухолевых очагов. Хемокин CXCL12 способен привлекать раковые клетки, обладающие рецептором CXCR4 на поверхности мембраны, тем самым стимулируя их миграцию и дальнейшие процессы метастазирования. Совместное администрирование RMG1 клеток с DHMEQ приводило к уменьшению экспрессии CXCL12 и его рецептора в дозозависимой манере, что опосредованно может говорить о возможной регуляторной функции NF-κB сигналинга в процессах

метастазирования при РЯ. В подтверждение этого предположения была сделана серия экспериментов с помощью антисенс-РНК — CXCR4-siRNA, где наблюдался сравнительно идентичный эффект «нокадауна» гена CXCR4, который проявлялся в снижении секреции нескольких белков, таких как MMP-9 и uPA, связанных с инвазией [34].

DHMEQ и рак молочной железы

Исследования противоопухолевой активности DHMEQ в отношении рака молочной железы проводились с использованием клеточных линий человеческого рака молочной железы MDA-MB-231 и MCF-7 [36]. Клетки выбранных линий инъецировали иммунодефицитным мышам. Внутривнутрибрюшинное введение DHMEQ способствовало ингибированию роста опухолей без проявления каких-либо токсических эффектов. В экспериментах с гормонорезистентной линией MDA-MB-231, отличающейся конститутивной активностью NF-κB, DHMEQ полностью ингибировал активность данного транскрипционного фактора. DHMEQ ингибировал TNF-α-индуцированную активность NF-κB в клетках гормоночувствительной линии MCF-7. Процесс ингибирования был связан не с классической деградацией IκB, а с блокированием ядерной транслокации обоих путей p65/p50 и RelB/p52. Также DHMEQ ингибировал секрецию постоянно-экспрессирующихся в клетках этой линии цитокинов IL-6 и IL-8. Иммуногистохимическими методами на срезах гормоночувствительной опухоли (MCF-7) обнаружено ингибирование процессов ангиогенеза в экспериментальных группах, а также наличие апоптоза раковых клеток [36].

На клетках линии T47D человеческого рака молочной железы показано влияние DHMEQ на экспрессию галектин-3-связывающего белка (G3BP), который представляет собой секреторный гликопротеин 90K, первоначально идентифицированный как антиген, ассоциированный с опухолью при РМЖ. G3BP высокогликозилирован и взаимодействует с компонентами внеклеточного матрикса, такими как фибронектин и бета-1-интегрин, но не с коллагеном I [37], вследствие чего возникло предположение, что G3BP, взаимодействуя с бета-1-интегрином и фибронектином, является посредником клеточной фибронектин-адгезии. DHMEQ ингибирует как TNF-альфа-индуцированную экспрессию G3BP, так и клеточную адгезию в линии T47D человеческих клеток рака молочной железы. Было обнаружено, что снижение G3BP подавляло адгезию, а его избыточная экспрессия адгезию увеличивала. Также было продемонстрировано, что повышенная адгезия с фибронектином происходит в NF-κB-зависимой манере и усиливает активность метастатических раковых клеток [37].

Многочисленные данные подтверждают, что ракинизирующие клетки или раковые стволовые клетки, составляющие лишь малую часть гетерогенной популяции опухолевых клеток, имеют более выраженную способность к формированию опухоли, чем другие раковые клетки, а также, подобно обычным

стволовым клеткам, обладают способностью к самообновлению и возможностью продуцировать дифференцированную дочернюю клетку с высокой пролиферативной активностью [19, 38–42]. Значительную роль в этом процессе играет транскрипционный фактор NF-κB [19, 42, 43]. В паттерне клеток РМЖ популяция, обладающая поверхностными маркерами CD^{-low} и CD44⁺, как оказалось, содержит большее количество рак-иницирующих клеток по сравнению с популяцией CD24^{high}/CD44^{high} [44]. Экспрессионные профили показали, что в клетках данной популяции регуляция активации происходит по TGF-β-зависимым сигнальным путям [45]. Системные методы анализа профилей генной экспрессии позволили выявить новые сигнальные пути, потенциально активированные в рак-иницирующих клетках [46]. Обнаружена ранее неизвестная активность NF-κB-пути и новые возможные мишени для фармакологического воздействия. Экспериментальные доказательства данного заключения были основаны на изучении активности p65 субъединицы NF-κB в малой популяции CD24^{-low}/CD44⁺, изолированной с помощью сортировки из клеточных линий рака молочной железы HCC1945 и MCF7 [46]. Клетки популяции CD24^{-low}/CD44⁺, обладающие высоким уровнем активации NF-κB, в дальнейших экспериментах были трансплантированы мышам линии NOD/SCID для оценки их канцерогенного эффекта и оценки противоопухолевого эффекта DHMEQ с помощью люциферазно-репортерной системы. Опухоли, образованные популяцией CD24^{-low}/CD44⁺, были значительно большего размера, чем образованные контрольной популяцией CD24⁺/CD44⁺. DHMEQ, введенный внутривентриально на второй день после трансплантации клеток, значительно ингибировал рост опухолей, подтверждая роль NF-κB в процессе образования опухоли рак-иницирующими клетками [47].

DHMEQ и рак предстательной железы

Изучение различных форм рака предстательной железы (РПЖ) позволило выявить, что гормонорезистентные клетки РПЖ человека обладают повышенной экспрессией таких цитокинов, как IL-1α, IL-2 и IL-6, которые играют существенную роль в развитии и росте опухоли [48]. В частности, клетки линий JCA-1 и PC-3 гормонорезистентного РПЖ человека секретируют большое количество IL-6, экспрессия которого регулируется экзогенным TNF-α [49]. Одним из сигнальных путей, играющих критическую роль в регуляции цитокин-индуцированной экспрессии генов, является NF-κB-путь [50]. Как уже говорилось выше, клетки гормонорезистентных форм РПЖ обладают конститутивной экспрессией NF-κB, вследствие чего TNF-α не обладает цитотоксическим эффектом на клетки данных линий. Эти данные подтверждают гипотезу об участии NF-κB-сигнального пути в развитии резистентности к химиотерапии при лечении гормонорезистентных форм РПЖ, что было подтверждено в серии экспериментов *in vitro*. DHMEQ дозозависимо ингибировал рост гормонорезистентных клеток линий DU145, JCA-1

и PC-3, увеличивал их апоптотический индекс, не проявляя при этом токсических эффектов. С помощью люциферазно-репортерной системы было продемонстрировано ингибирование активации NF-κB в клетках этих линий. В то же время действие препарата на гормоночувствительные клетки линии LNCaP не показало значительного уменьшения в росте клеток, что подтверждает более эффективное использование DHMEQ при действии на гормонорезистентные формы РПЖ, где присутствует конститутивная активация транскрипционного фактора NF-κB. Также на клеточной линии JCA-1 было показано, что ингибирование происходит не за счет модулирования ингибиторного белка — IkBα, а за счет подавления ДНК-связывающей активности NF-κB. В исследованиях на животных моделях использовались бестимусные мыши, инъецированные клетками человеческого гормонорезистентного РПЖ JCA-1. Внутривентриальное введение DHMEQ приводило к значительному уменьшению объема опухолей уже на 21-й день после первого введения, при этом не влияя на вес животных в сравнении с контролем [50].

Исследование сывороточного уровня IL-6 у 98 пациентов с гормонорезистентным РПЖ показало строгую корреляцию между продукцией этого цитокина и синдромом кахексии [44]. Было установлено, что DHMEQ значительно снижает секрецию IL-6 у иммунодефицитных мышей в эксперименте с клетками РПЖ человека линии JCA-1. Внутривентриальное введение DHMEQ также способствовало снижению скорости потери массы тела, улучшению показателей гематокрита, сывороточных триглицеридов и альбумина в сравнении с контрольными группами [32].

DHMEQ и метастазирование

DHMEQ может оказывать положительный терапевтический эффект в отношении метастазов у животных как в монорежиме, так и в комбинации с известными противораковыми средствами [46]. Например, известно, что активация NF-κB вовлечена в процесс метастазирования при раке поджелудочной железы [23]. В эксперименте бестимусные мыши с ксенотрансплантатом клеточной линии AsPC-1 (аденокарцинома поджелудочной железы человека), введенным в воротную вену, подверглись терапии DHMEQ и гемцитабином (GEM), по отдельности и в комбинации. Комбинированная терапия GEM+DHMEQ показала более выраженное противоопухолевое действие, чем использование этих препаратов в монорежимах. Индукция апоптоза в метастатических очагах была выражена в группе DHMEQ+GEM. Кроме того, комбинированная терапия значительно снизила и отрегулировала уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP)-9 мРНК в AsPC-1-клетках. Количественная ПЦР с обратной транскрипцией показала, что DHMEQ в монорежиме заметно подавлял экспрессию IL-8 и (MMP)-9, в то время как гемцитабин вызывал умеренное снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов в метастатических очагах. Эти результаты показывают, что DHMEQ может оказывать

противоопухолевое действие как ингибируя ангиогенез и инвазию клеток опухоли, так и путем индукции апоптоза. Комбинированная терапия DHMEQ+GEM также показала потенциальную эффективность [24].

Заключение

Исследования канцерогенеза приводят к обнаружению новых звеньев патогенеза, воздействие на которые открывает возможности для проведения эффективной терапии. DHMEQ как ингибитор NF-κB демонстрирует высокую противовоспалительную и противоопухолевую активности во множестве экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo*. По сравнению с классическими ингибиторами NF-κB DHMEQ имеет ряд преимуществ. Это первый ингибитор NF-κB, который ковалентно связывается со специфическим цистеиновым остатком Cys38 канонических и неканонических компонентов активации NF-κB. DHMEQ эффективно ингибирует данный сигнальный путь, присоединяясь сразу к нескольким Rel-белкам, быстро проникает в клетку и длительно блокирует NF-κB без каких-либо побочных эффектов. Таким образом, по своим совокупным характеристикам DHMEQ является перспективной молекулой для разработки на ее основе новых эффективных противоопухолевых лекарственных средств.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с.
- Baud V., Karin M. Is NF-κB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(1):33–40. DOI: 10.1038/nrd2781
- Nakanishi C., Toi M. Nuclear factor-κB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):297–309. DOI: 10.1038/nrc1588
- Pipex pharmaceuticals announces presentation of phase I/II clinical trial results of COPREXA (Oral Tetrathiomolybdate) for the Treatment of Refractory Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://pipexreview.com/index.php/2007052612034/Small-Molecules/Pipex-Pharmaceuticals-Announces-Presentation-of-Phase-I/II-Clinical-Trial-Results-of-COPREXA-Oral-Tetrathiomolybdate-for-the-Treatment-of-Refractory-Idiopathic-Pulmonary.html>
- Дудник В.М., Мороз Л.В., Заичко Н.В., Куцак О.В. Содержание интерлейкинов-4, 6 и ядерно-транскрипционного фактора NF-κB у детей, больных атопической бронхиальной астмой, в зависимости от полиморфизма L1e50Val гена IL4RA, тяжести течения и уровня контроля заболевания. *Запорожский медицинский журнал*. 2019;21(1):72–7. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155818
- Канеда А., Гандев Ш.Х., Умегава К. Ингибирование клеточной инвазии и индуцирование апоптоза в клетках меланомы у мышей при помощи противовоспалительного препарата DTSM-глутарамида. *Креативная хирургия и онкология*. 2012;3:4–9. DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-3-4-9
- Ariga A., Namekawa J., Matsumoto N., Inoue J., Umezawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-α-induced nuclear translocation and activation of NF-κB by dehydroxymethyldeoxyquinomicin. *J Biol Chem*. 2002;277(27):24625–30. DOI: 10.1074/jbc.M112063200
- Matsumoto N., Ariga A., To-e S., Nakamura H., Agata N., Hirano S., et al. Synthesis of NF-κB activation inhibitors derived from epoxyquinomicin C. *Bioorg Med Chem Lett*. 2000;10(9):865–9. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00114-1
- Suzuki Y., Sugiyama C., Ohno O., Umezawa K. Preparation and biological activities of optically active dehydroxymethyldeoxyquinomicin, a novel NF-κB inhibitor. *Tetrahedron*. 2004;60:7061–6. DOI: 10.1016/j.tet.2004.01.103
- Umezawa K. Possible role of peritoneal NF-κB in peripheral inflammation and cancer: lessons from the inhibitor DHMEQ. *Biomed Pharmacother*. 2011;65(4):252–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.02.003
- Спирина Л. В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Связь мутации BRAF-V600E с экспрессией транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/м-TOR сигнального пути в ткани папиллярного рака щитовидной железы. *Вопросы онкологии*. 2019;65(4):608–13. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-608-613
- Bayet-Robert M., Kwiatkowski F., Leheurteur M., Gachon F., Planchat E., Abrial C., et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(1):8–14. DOI: 10.4161/cbt.9.1.10392
- Gershtein E.S., Scherbakov A.M., Platova A.M., Tchemeris G.Yu., Letyagin V.P., Kushlinskii N.E. The expression and DNA-binding activity of NF-κB nuclear transcription factor in the tumors of patients with breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;150(1):71–4. DOI: 10.1007/s10517-010-1072-3
- Karin M. Nuclear factor-κB in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441(7092):431–6. DOI: 10.1038/nature04870
- Schauer I.G., Zhang J., Xing Z., Guo X., Mercado-Urbe I., Sood A.K., et al. Interleukin-1β promotes ovarian tumorigenesis through a p53/NF-κB-mediated inflammatory response in stromal fibroblasts. *Neoplasia*. 2013;15(4):409–20. DOI: 10.1593/neo.121228
- Zhang W., Grivnenkov S.I. Top Notch cancer stem cells by paracrine NF-κB signaling in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2013;15(5):316. DOI: 10.1186/bcr3565
- Yang X., Wang H., Jiao B. Mammary gland stem cells and their application in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(6):10675–91. DOI: 10.18632/oncotarget.12893
- Castagnoli L., Ghedini G.C., Koschorke A., Triulzi T., Dugo M., Gasparini P., et al. Pathobiological implications of the d16HER2 splice variant for stemness and aggressiveness of HER2-positive breast cancer. *Oncogene*. 2017;36(12):1721–32. DOI: 10.1038/onc.2016.338
- Merkhofer E.C., Cogswell P., Baldwin A.S. Her2 activates NF-κB and induces invasion through the canonical pathway involving IKKα. *Oncogene*. 2010;29(8):1238–48. DOI: 10.1038/onc.2009.410
- Shostak K., Chariot A. NF-κB, stem cells and breast cancer: the links get stronger. *Breast Cancer Res*. 2011;13(4):214. DOI: 10.1186/bcr2886
- Лебедева Е.С., Бараев А.В., Чулкина М.М., Пичугин А.В., Атаулланов Р.И. NF-κB-, но не тарг-сигнальный путь определяет синергический ответ макрофагов на одновременную активацию двух типов рецепторов TLR4+ NOD2 или TLR9+ NOD2. *Иммунология*. 2017;38(2):76–82. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-76-82
- Nishioka C., Ikezoe T., Jing Y., Umezawa K., Yokoyama A. DHMEQ, a novel nuclear factor-κB inhibitor, induces selective depletion of alloreactive or phytohemagglutinin-stimulated peripheral blood mononuclear cells, decreases production of T helper type 1 cytokines, and blocks maturation of dendritic cells. *Immunology*. 2008;124(2):198–205. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02755.x
- Hamasaka A., Yoshioka N., Abe R., Kishino S., Umezawa K., Ozaki M., et al. Topical application of dehydroxymethyldeoxyquinomicin improves allergic inflammation via NF-κB inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):400–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.020
- Kodaira K., Kikuchi E., Kosugi M., Horiguchi Y., Matsumoto K., Kanai K., et al. Potent cytotoxic effect of a novel nuclear factor-κB inhibitor dehydroxymethyldeoxyquinomicin on human bladder cancer cells producing various cytokines. *Urology*. 2010;75(4):805–12. DOI: 10.1016/j.urolgy.2009.11.048
- Sato A., Oya M., Ito K., Mizuno R., Horiguchi Y., Umezawa K., et al. Survivin associates with cell proliferation in renal cancer cells: regulation of survivin expression by insulin-like growth factor-1, interferon-γ and a novel NF-κB inhibitor. *Int J Oncol*. 2006;28(4):841–6. PMID: 16525632
- Starenki D.V., Namba H., Saenko V.A., Ohtsuru A., Maeda S., Umezawa K., et al. Induction of thyroid cancer cell apoptosis by a novel nuclear factor κB inhibitor, dehydroxymethyldeoxyquinomicin. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):6821–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0463
- Palona I., Namba H., Mitsutake N., Starenki D., Podtcheko A., Sedliarou I., et al. BRAFV600E promotes invasiveness of thyroid cancer cells through nuclear factor κB activation. *Endocrinology*. 2006;147(12):5699–707. DOI: 10.1210/en.2006-0400
- Miyake A., Dewan M.Z., Ishida T., Watanabe M., Honda M., Sata T., et al. Induction of apoptosis in Epstein-Barr virus-infected B-

- lymphocytes by the NF-kappaB inhibitor DHMEQ. *Microbes Infect.* 2008;10(7):748–56. DOI: 10.1016/j.micinf.2008.04.002
- 29 Абакумова Т.В., Генинг С.П., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг С.О., Федотова А.Ю. Транскрипционные факторы HIF-1 α и NF-kB в опухолевой ткани и клетках асцита при распространенном раке яичников. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;64(2):30–6. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.30-36
 - 30 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer Activity of Novel NF-kappa B Inhibitor DHMEQ by Intraperitoneal Administration. *Oncol Res.* 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
 - 31 Ohsugi T., Horie R., Kumasaka T., Ishida A., Ishida T., Yamaguchi K., et al. In vivo antitumor activity of the NF-kappaB inhibitor dehydroxymethyllepoxyquinomicin in a mouse model of adult T-cell leukemia. *Carcinogenesis.* 2005;26(8):1382–8. DOI: 10.1093/carcin/bgi095
 - 32 Celegato M., Borghese C., Umezawa K., Casagrande N., Colombatti A., Carbone A., et al. The NF-kB inhibitor DHMEQ decreases survival factors, overcomes the protective activity of microenvironment and synergizes with chemotherapy agents in classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Lett.* 2014;349(1):26–34. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.030
 - 33 Zhang H., Yang W.T., Wang Z., Yao C.M., Wang X.F., Tian Z.Q., et al. Dehydroxymethyllepoxyquinomicin selectively ablates T-CAEBV cells. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20:502–14. DOI: 10.2741/4322
 - 34 Watanabe M., Dewan M.Z., Taira M., Shoda M., Honda M., Sata T., et al. IkBa independent induction of NF-kB and its inhibition by DHMEQ in Hodgkin. Reed-Sternberg cells. *Lab Invest.* 2007;87:372–82. DOI: 10.1038/labinvest.3700528
 - 35 Suzuki K., Aiura K., Matsuda S., Itano O., Takeuchi O., Umezawa K., et al. Combined effect of dehydroxymethyllepoxyquinomicin and gemcitabine in a mouse model of liver metastasis of pancreatic cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30(4):381–92. DOI: 10.1007/s10585-012-9544-7
 - 36 Marrogi A., Pass H.I., Khan M., Metheny-Barlow L.J., Harris C.C., Gerwin B.I. Human mesothelioma samples overexpress both cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (NOS2): in vitro antiproliferative effects of a COX-2 inhibitor. *Cancer Res.* 2000;60(14):3696–700. PMID: 10919635
 - 37 Noguchi Y., Makino T., Yoshikawa T., Nomura K., Fukuzawa K., Matsumoto A., et al. The possible role of TNF-alpha and IL-2 in inducing tumor-associated metabolic alterations. *Surg Today.* 1996;26(1):36–41. DOI: 10.1007/BF00311989
 - 38 Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Бондарь Н.В., Воеводин А.А. Изменение содержания компонентов IL1/TOLL-сигнального пути и NF-kB в мононуклеарных клеток цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. Тены и клетки. 2017;12(2):90–6. DOI: 10.23868/201707020
 - 39 Kaur S., Singh G., Kaur K. Cancer stem cells: an insight and future perspective. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):846–52. DOI: 10.4103/0973-1482.139264
 - 40 Quintana E., Shackleton M., Sabel M.S., Fullen D.R., Johnson T.M., Morrison S.J. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature.* 2008;456(7222):593–8. DOI: 10.1038/nature07567
 - 41 Taussig D.C., Miraki-Moud F., Anjos-Afonso F., Pearce D.J., Allen K., Ridler C., et al. Anti-CD38 antibody-mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells. *Blood.* 2008;112(3):568–75. DOI: 10.1182/blood-2007-10-118331
 - 42 Yamamoto M., Taguchi Y., Ito-Kureha T., Semba K., Yamaguchi N., Inoue J. NF-kB non-cell-autonomously regulates cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype. *Nat Commun.* 2013;4:2299. DOI: 10.1038/ncomms3299
 - 43 Mimeault M., Batra S.K. Animal models relevant to human prostate carcinogenesis underlining the critical implication of prostatic stem/progenitor cells. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1816(1):25–37. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.03.001
 - 44 Idowu M.O., Kmiecik M., Dumur C., Burton R.S., Grimes M.M., Powers C.N., et al. CD44(+)/CD24(-/low) cancer stem/progenitor cells are more abundant in triple-negative invasive breast carcinoma phenotype and are associated with poor outcome. *Hum Pathol.* 2012;43(3):364–73. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.05.005
 - 45 Noma N., Simizu S., Kambayashi Y., Kabe Y., Suematsu M., Umezawa K. Involvement of NF-kB-mediated expression of galectin-3-binding protein in TNF-alpha-induced breast cancer cell adhesion. *Oncol Rep.* 2012;27(6):2080–4. DOI: 10.3892/or.2012.1733
 - 46 Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(7):3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100
 - 47 Shipitsin M., Campbell L.L., Argani P., Weremowicz S., Bloushtain-Qimron N., Yao J., et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell.* 2007;11(3):259–73. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.01.013
 - 48 Murohashi M., Hinohara K., Kuroda M., Isagawa T., Tsuji S., Kobayashi S., et al. Gene set enrichment analysis provides insight into novel signalling pathways in breast cancer stem cells. *Br J Cancer.* 2010;102(1):206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605468
 - 49 Dai J., Lu Y., Roca H., Keller J.M., Zhang J., McCauley L.K., et al. Immune mediators in the tumor microenvironment of prostate cancer. *Chin J Cancer.* 2017;36(1):29. DOI: 10.1186/s40880-017-0198-3
 - 50 Nakajima Y., DelliPizzi A.M., Mallouh C., Ferreri N.R. TNF-mediated cytotoxicity and resistance in human prostate cancer cell lines. *Prostate.* 1996;29(5):296–302. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199611)29:5<296::AID-PROSA>3.0.CO;2-8

References

- 1 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 252 p.
- 2 Baud V., Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(1):33–40. DOI: 10.1038/nrd2781
- 3 Nakanishi C., Toi M. Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(4):297–309. DOI: 10.1038/nrc1588
- 4 Pipex pharmaceuticals announces presentation of phase I/II clinical trial results of COPREXA (Oral Tetrathiomolybdate) for the Treatment of Refractory Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://pipelinereview.com/index.php/2007052612034/Small-Molecules/Pipex-Pharmaceuticals-Announces-Presentation-of-Phase-I/II-Clinical-Trial-Results-of-COPREXA-Oral-Tetrathiomolybdate-for-the-Treatment-of-Refractory-Idiopathic-Pulmonary.html>
- 5 Dudnyk V.M., Moroz L.V., Zaichko N.V., Kutsak O.V. Content of interleukins-4, 6 and nuclear transcription factor NF-kB in children with atopic bronchial asthma depending on ILE50Val polymorphism of IL4RA gene, severity of the disease course and level of its control. *Zaporozhye Medical Journal.* 2019;21(1):72–7 (In Russ.). DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155818
- 6 Kaneda A., Gantsev S.K., Umezawa K. Inhibition of cellular invasion and induction of anoikis in mouse melanoma cells by an anti-inflammatory agent DTCM-glutarimide. *Creative surgery and oncology.* 2012;(3):4–9 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-3-4-9
- 7 Ariga A., Namekawa J., Matsumoto N., Inoue J., Umezawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear translocation and activation of NF-kappa B by dehydroxymethyllepoxyquinomicin. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24625–30. DOI: 10.1074/jbc.M112063200
- 8 Matsumoto N., Ariga A., To-e S., Nakamura H., Agata N., Hirano S., et al. Synthesis of NF-kappaB activation inhibitors derived from epoxyquinomicin C. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10(9):865–9. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00114-1
- 9 Suzuki Y., Sugiyama C., Ohno O., Umezawa K. Preparation and biological activities of optically active dehydroxymethyllepoxyquinomicin, a novel NF-kB inhibitor. *Tetrahedron.* 2004;60:7061–6. DOI: 10.1016/j.tet.2004.01.103
- 10 Umezawa K. Possible role of peritoneal NF-kB in peripheral inflammation and cancer: lessons from the inhibitor DHMEQ. *Biomed Pharmacother.* 2011;65(4):252–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.02.003
- 11 Spirina L.V., Chigevskaya S.Yu., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L. The relationship of the braf-V600E mutation with the expression of transcriptional, growth factors, components of the AKT / m-TOR signaling pathway in the tissue of papillary thyroid cancer. *Problems in oncology.* 2019;65(4):608–13 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-608-613
- 12 Bayet-Robert M., Kwiatkowski F., Leheurteur M., Gachon F., Planchat E., Abrial C., et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2010;9(1):8–14. DOI: 10.4161/cbt.9.1.10392
- 13 Gershtein E.S., Scherbakov A.M., Platova A.M., Tchemeris G.Yu., Letyagin V.P., Kushlinskii N.E. The expression and DNA-binding activity of NF-kB nuclear transcription factor in the tumors of patients with breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2010;150(1):71–4. DOI: 10.1007/s10517-010-1072-3
- 14 Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature.* 2006;441(7092):431–6. DOI: 10.1038/nature04870

- 15 Schauer I.G., Zhang J., Xing Z., Guo X., Mercado-Urbe I., Sood A.K., et al. Interleukin-1 β promotes ovarian tumorigenesis through a p53/NF- κ B-mediated inflammatory response in stromal fibroblasts. *Neoplasia*. 2013;15(4):409–20. DOI: 10.1593/neo.121228
- 16 Zhang W., Grivnenkov S.I. Top Notch cancer stem cells by paracrine NF- κ B signaling in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):316. DOI: 10.1186/bcr3565
- 17 Yang X., Wang H., Jiao B. Mammary gland stem cells and their application in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(6):10675–91. DOI: 10.18632/oncotarget.12893
- 18 Castagnoli L., Ghedini G.C., Koschorke A., Triulzi T., Dugo M., Gasparini P., et al. Pathobiological implications of the d16HER2 splice variant for stemness and aggressiveness of HER2-positive breast cancer. *Oncogene*. 2017;36(12):1721–32. DOI: 10.1038/ncr.2016.338
- 19 Merkhofer E.C., Cogswell P., Baldwin A.S. Her2 activates NF- κ B and induces invasion through the canonical pathway involving IKK α . *Oncogene*. 2010;29(8):1238–48. DOI: 10.1038/ncr.2009.410
- 20 Shostak K., Chariot A. NF- κ B, stem cells and breast cancer: the links get stronger. *Breast Cancer Res.* 2011;13(4):214. DOI: 10.1186/bcr2886
- 21 Lebedeva E.S., Bagaev A.V., Chulkina M.M., Pichugin A.V., Ataullakhov R.I. NF- κ B-, but not mapk-signaling pathway determines synergistic response of macrophages to the simultaneous activation of two types receptors TLR4 + NOD2 or TLR9 + NOD2. *Immunology*. 2017;38(2):76–82 (In Russ.). DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-76-82
- 22 Nishioka C., Ikezoe T., Jing Y., Umezawa K., Yokoyama A. DHMEQ, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, induces selective depletion of alloreactive or phytohemagglutinin-stimulated peripheral blood mononuclear cells, decreases production of T helper type 1 cytokines, and blocks maturation of dendritic cells. *Immunology*. 2008;124(2):198–205. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02755.x
- 23 Hamasaka A., Yoshioka N., Abe R., Kishino S., Umezawa K., Ozaki M., et al. Topical application of dehydroxymethyldeoxyquinomicin improves allergic inflammation via NF- κ B inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):400–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.020
- 24 Kodaira K., Kikuchi E., Kosugi M., Horiguchi Y., Matsumoto K., Kanai K., et al. Potent cytotoxic effect of a novel nuclear factor- κ B inhibitor dehydroxymethyldeoxyquinomicin on human bladder cancer cells producing various cytokines. *Urology*. 2010;75(4):805–12. DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.048
- 25 Sato A., Oya M., Ito K., Mizuno R., Horiguchi Y., Umezawa K., et al. Survivin associates with cell proliferation in renal cancer cells: regulation of survivin expression by insulin-like growth factor-1, interferon- γ and a novel NF- κ B inhibitor. *Int J Oncol.* 2006;28(4):841–6. PMID: 16525632
- 26 Starenki D.V., Namba H., Saenko V.A., Ohtsuru A., Maeda S., Umezawa K., et al. Induction of thyroid cancer cell apoptosis by a novel nuclear factor κ B inhibitor, dehydroxymethyldeoxyquinomicin. *Clin Cancer Res.* 2004;10(20):6821–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0463
- 27 Palona I., Namba H., Mitsutake N., Starenki D., Podtcheko A., Sedliarou I., et al. BRAFV600E promotes invasiveness of thyroid cancer cells through nuclear factor κ B activation. *Endocrinology*. 2006;147(12):5699–707. DOI: 10.1210/en.2006-0400
- 28 Miyake A., Dewan M.Z., Ishida T., Watanabe M., Honda M., Sata T., et al. Induction of apoptosis in Epstein-Barr virus-infected B-lymphocytes by the NF- κ B inhibitor DHMEQ. *Microbes Infect.* 2008;10(7):748–56. DOI: 10.1016/j.micinf.2008.04.002
- 29 Abakumova T., Gening T. O., Dolgova D., Antoneeva I., Gening T., Fedotova A. Transcription factors HIF-1 α and NF- κ B of tumor tissue and ascites cells in advanced ovarian cancer. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020;64(2):30–6 (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.30-36
- 30 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer Activity of Novel NF- κ B Inhibitor DHMEQ by Intraperitoneal Administration. *Oncol Res.* 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
- 31 Ohsugi T., Horie R., Kumasaka T., Ishida A., Ishida T., Yamaguchi K., et al. In vivo antitumor activity of the NF- κ B inhibitor dehydroxymethyldeoxyquinomicin in a mouse model of adult T-cell leukemia. *Carcinogenesis*. 2005;26(8):1382–8. DOI: 10.1093/carcin/bgi095
- 32 Celegato M., Borghese C., Umezawa K., Casagrande N., Colombatti A., Carbone A., et al. The NF- κ B inhibitor DHMEQ decreases survival factors, overcomes the protective activity of microenvironment and synergizes with chemotherapy agents in classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Lett.* 2014;349(1):26–34. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.030
- 33 Zhang H., Yang W.T., Wang Z., Yao C.M., Wang X.F., Tian Z.Q., et al. Dehydroxymethyldeoxyquinomicin selectively ablates T-CAEBV cells. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20:502–14. DOI: 10.2741/4322
- 34 Watanabe M., Dewan M.Z., Taira M., Shoda M., Honda M., Sata T., et al. I κ B α independent induction of NF- κ B and its inhibition by DHMEQ in Hodgkin. Reed-Sternberg cells. *Lab Invest.* 2007;87:372–82. DOI: 10.1038/labinvest.3700528
- 35 Suzuki K., Aiura K., Matsuda S., Itano O., Takeuchi O., Umezawa K., et al. Combined effect of dehydroxymethyldeoxyquinomicin and gemcitabine in a mouse model of liver metastasis of pancreatic cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(4):381–92. DOI: 10.1007/s10585-012-9544-7
- 36 Marrogi A., Pass H.I., Khan M., Metheny-Barlow L.J., Harris C.C., Gerwin B.I. Human mesothelioma samples overexpress both cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (NOS2): in vitro antiproliferative effects of a COX-2 inhibitor. *Cancer Res.* 2000;60(14):3696–700. PMID: 10919635
- 37 Noguchi Y., Makino T., Yoshikawa T., Nomura K., Fukuzawa K., Matsumoto A., et al. The possible role of TNF- α and IL-2 in inducing tumor-associated metabolic alterations. *Surg Today*. 1996;26(1):36–41. DOI: 10.1007/BF00311989
- 38 Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar S.S., Bondar N.V., Voevodin A.A. The effect of low-intensity electromagnetic irradiation with a frequency of 1 GHz on the content of the components of the M/TOLL signaling pathway and NF- κ B in mononuclear cells of whole blood. *Genes and Cells*. 2017;12(2):90–6. DOI: 10.23868/201707020
- 39 Kaur S., Singh G., Kaur K. Cancer stem cells: an insight and future perspective. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):846–52. DOI: 10.4103/0973-1482.139264
- 40 Quintana E., Shackleton M., Sabel M.S., Fullen D.R., Johnson T.M., Morrison S.J. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature*. 2008;456(7222):593–8. DOI: 10.1038/nature07567
- 41 Taussig D.C., Miraki-Moud F., Anjos-Afonso F., Pearce D.J., Allen K., Ridler C., et al. Anti-CD38 antibody-mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells. *Blood*. 2008;112(3):568–75. DOI: 10.1182/blood-2007-10-118331
- 42 Yamamoto M., Taguchi Y., Ito-Kureha T., Semba K., Yamaguchi N., Inoue J. NF- κ B non-cell-autonomously regulates cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype. *Nat Commun.* 2013;4:2299. DOI: 10.1038/ncomms3299
- 43 Mimeault M., Batra S.K. Animal models relevant to human prostate carcinogenesis underlining the critical implication of prostatic stem/progenitor cells. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1816(1):25–37. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.03.001
- 44 Idowu M.O., Kmiecik M., Dumur C., Burton R.S., Grimes M.M., Powers C.N., et al. CD44(+)/CD24(-/low) cancer stem/progenitor cells are more abundant in triple-negative invasive breast carcinoma phenotype and are associated with poor outcome. *Hum Pathol.* 2012;43(3):364–73. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.05.005
- 45 Noma N., Simizu S., Kambayashi Y., Kabe Y., Suematsu M., Umezawa K. Involvement of NF- κ B-mediated expression of galectin-3-binding protein in TNF- α -induced breast cancer cell adhesion. *Oncol Rep.* 2012;27(6):2080–4. DOI: 10.3892/or.2012.1733
- 46 Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100
- 47 Shipitsin M., Campbell L.L., Argani P., Weremowicz S., Bloushtain-Qimron N., Yao J., et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell*. 2007;11(3):259–73. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.01.013
- 48 Murohashi M., Hinohara K., Kuroda M., Isagawa T., Tsuji S., Kobayashi S., et al. Gene set enrichment analysis provides insight into novel signalling pathways in breast cancer stem cells. *Br J Cancer*. 2010;102(1):206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605468
- 49 Dai J., Lu Y., Roca H., Keller J.M., Zhang J., McCauley L.K., et al. Immune mediators in the tumor microenvironment of prostate cancer. *Chin J Cancer*. 2017;36(1):29. DOI: 10.1186/s40880-017-0198-3
- 50 Nakajima Y., DelliPizzi A.M., Mallouh C., Ferreri N.R. TNF-mediated cytotoxicity and resistance in human prostate cancer cell lines. *Prostate*. 1996;29(5):296–302. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199611)29:5<296::AID-PROSA>3.0.CO;2-8



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-76-84>

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике онкологической патологии: современные аспекты и перспективы применения

Хисматуллина Зарема Римовна —
д.м.н., профессор, кафедра
дерматовенерологии
с курсами
дерматовенерологии
и косметологии ИДПО,
orcid.org/0000-0001-8674-2803

Чеботарев Вячеслав Владимирович —
д.м.н., профессор, кафедра
дерматовенерологии
и косметологии с курсом
ДПО,
orcid.org/0000-0002-7026-9166

Закирова Юлия Айратовна —
кафедра
дерматовенерологии
с курсами
дерматовенерологии
и косметологии ИДПО,
orcid.org/0000-0002-5406-6887

Яшкина Аделита Альбертовна —
дерматологическое
отделение № 4,
orcid.org/0000-0003-1758-9723

З.Р. Хисматуллина^{1,*}, В.В. Чеботарев², Ю.А. Закирова¹, А.А. Яшкина³

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

² Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, Ставрополь

³ Республиканский кожно-венерологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: hizr07@mail.ru, тел.: +7 (987) 255-43-01

Аннотация

В обзорной статье представлены возможности и перспективы применения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии при диагностике онкологической патологии кожных покровов. Данная неинвазивная технология позволяет оптически разделить кожу на слои различной глубины, не требуя при этом специальной обработки или окраски тканей. В настоящее время этот диагностический метод считают наиболее перспективным инструментом визуализации для оценки поверхностных новообразований кожи. Благодаря данной технологии возможно исследование и более глубоких структур кожи (за счет повышения мощности лазера), но в данном случае не исключается возможность повреждения тканей кожного покрова. Однако последние технологические прорывы в этой области привели к разработке новых, портативных, более практичных ручных устройств конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, которые обеспечивают быстрое получение изображений и позволяют исследовать повреждения, расположенные в более глубоких и менее доступных областях кожного покрова. Технология позволяет многократно проводить визуализацию одного и того же участка кожи в режиме реального времени (в различные временные интервалы), представляя возможным мониторировать процессы прогрессирования новообразования кожи, эффективности его лечения и изучения динамического поведения онкологического процесса в коже. Многочисленными исследованиями были определены основные конфокальные характеристики при изучении различных опухолевых поражений, демонстрируя хорошую корреляцию с результатами дерматоскопического и гистологического исследований. Этот диагностический метод позволяет многократно исследовать одну и ту же область кожного покрова, не оказывая повреждающего эффекта, а также контролировать прогрессирование опухолевого процесса, динамику клинической картины и исход лечения.

Ключевые слова: конфокальная микроскопия, флуоресцентная микроскопия, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, кожи новообразования, меланома, актинический кератоз

Для цитирования: Хисматуллина З.Р., Чеботарев В.В., Закирова Ю.А., Яшкина А.А. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике онкологической патологии: современные аспекты и перспективы применения. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):76–84. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-76-84>

Confocal Laser Scanning Microscopy in Cancer Diagnosis: Current Issues and Application Outlook

Zarema R. Khismatullina^{1,*}, Vyacheslav V. Chebotarev², Yulia A. Zakirova¹, Adelita A. Jashkina³

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³ Republican Dermatovenerologic Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Zarema R. Khismatullina, e-mail: hzr07@mail.ru, tel.: +7 (919) 611-45-57

Abstract

The review highlights the power and prospects of confocal laser scanning microscopy in cutaneous cancer diagnosis. This non-invasive technology allows optical skin sectioning at a varying depth with no special tissue treatment or staining. This diagnostic method is currently considered the most promising in imaging and assessment of superficial skin neoplasms. It enables a deeper investigation of skin structures at higher beam powers, which, however, implies possible skin damage. Recent technological advances in the field facilitated the development of new, portable, more practical personal confocal laser scanning microscopy devices providing for an efficient and deeper imaging of skin lesions less accessible otherwise. The technology enables a multiple repeated visualisation of the same skin spot at different time intervals for monitoring the neoplasm progression, therapy impact and cancer dynamics in skin. Numerous studies have determined the basic confocal properties of various tumoural lesions and showed a good correlation with dermatoscopy and histology data. This diagnostic technique allows a multiple non-damaging examination of same skin area, as well as the monitoring of tumourigenesis, clinical dynamics and treatment outcome.

Keywords: confocal microscopy, fluorescence microscopy, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, skin neoplasms, melanoma, actinic keratosis

For citation: Khismatullina Z.R., Chebotarev V.V., Zakirova Y.A., Jashkina A.A. Confocal Laser Scanning Microscopy in Cancer Diagnosis: Current Issues and Application Outlook. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):76–84. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-76-84>

Zarema R. Khismatullina —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of
Dermatovenerology with
courses of Dermatovenerology
and Cosmetology for Advanced
Professional Training,
orcid.org/0000-0001-8674-2803

Vyacheslav V. Chebotarev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of
Dermatovenerology with
the course of Additional
Professional Education,
orcid.org/0000-0002-7026-9166

Yulia A. Zakirova —
Department of
Dermatovenerology with
courses of Dermatovenerology
and Cosmetology for Advanced
Professional Training,
orcid.org/0000-0002-5406-6887

Adelita A. Jashkina —
Department of Dermatology
No. 4,
orcid.org/0000-0003-1758-9723

Введение

В последние годы дерматологические технологии визуализации сосредоточены на разработке оптических неинвазивных диагностических методик для повышения точности диагностики и преодоления недостатков инвазивного гистологического исследования кожных покровов. Из всех перспективных инструментов, используемых *in vivo*, только конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) позволяет визуализировать кожные структуры с разрешением изображения, очень близким к разрешению световой микроскопии, тем самым выполняя «оптическую биопсию» слоев кожи [1]. Данная неинвазивная технология позволяет оптически разделить кожу на слои различной глубины, не требуя при этом специальной обработки или окраски тканей [2]. Конфокальная микроскопия неинвазивно демонстрирует ядерную и клеточную морфологию в коже человека *in vivo*. При оптическом разрезе 2–5 мкм и разрешении 0,5–1,0 мкм регулярно выполняется визуализация эпидермиса и папиллярной дермы в небольших полях зрения, как правило, $0,5 \times 0,5$ мм и до глубины 100–200 мкм [3]. Визуализация основана на обнаружении единичных обратно рассеянных фотонов из оптического среза, а контраст обусловлен относительными изменениями показателей преломления и размеров органелл и микроструктур. Сильный сигнал и яркий контраст изображения получаются, в частности, от эпидермальных и дермальных структур (меланин, кератин и коллаген). Визуализация осуществляется в плоскостях, ориентированных параллельно поверхности кожного покрова. Несмотря на то что глубина исследования не превышает 200 мкм, она позволяет исследовать кожно-эпидермальный переход, который обычно находится на глубине 50–150 мкм. Для дерматоонкологов кожно-эпидермальный переход представляет ключевой интерес, так как почти все раковые заболевания кожи возникают и распространяются из базального слоя эпидермиса в этом месте. Поскольку КЛСМ позволяет многократно проводить визуализацию одного и того же участка кожи в режиме реального времени (в различные временные интервалы), представляется возможным мониторировать процессы прогрессирования новообразования кожи, эффективности его лечения и изучения динамического поведения онкологического процесса в коже [3–5].

Конфокальная микроскопия в дерматоонкологии

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия может выполняться в современных условиях в режиме флуоресцирования или отражения изображения. Флуоресцентная конфокальная микроскопия (ФКМ) требует введения флуоресцентного агента для создания контраста в новообразовании. Эта технология используется преимущественно в экспериментальных исследованиях на поврежденных очагах кожного покрова [6]. Отражательная конфокальная микроскопия (ОКМ) основана на различиях в показателях преломления клеточных структур и широко применяется в настоящее

время как неинвазивная оценка меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей кожи [7, 8]. Данный метод демонстрирует хорошую корреляцию с результатами дерматоскопического и гистологического исследований. В ряде исследований сообщалось, что КЛСМ позволяет достичь чувствительности 70–92 % и специфичности 84–88 % для меланоцитарных поражений и чувствительности 92–100 % и специфичности 85–97 % для немеланоцитарных поражений кожи [5]. Хотя чувствительность метода КЛСМ сопоставима с чувствительностью дермоскопии, специфичность ее в два раза выше (особенно для слабопигментированных, непигментированных меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи). Такие поражения часто не дают специфических особенностей при проведении дермоскопии. Было установлено, что визуализация с помощью КЛСМ особенно диагностически значима для выявления гипомеланотических и амеланотических вариантов меланом (беспигментные формы), достигая чувствительности до 85 % и специфичности до 84 % [5]. Имеются сообщения, что конфокальная микроскопия как исследование второго уровня после дерматоскопии может значительно уменьшить количество диагностических биопсий доброкачественных образований кожи, практически на 50–68 %. Кроме того, дермоскопия в сочетании с визуализацией КЛСМ может достигнуть высокой чувствительности, до 98 % [8].

Этот неинвазивный метод оказался достаточно успешным при диагностике некоторых воспалительных заболеваний кожи, а также для исследования различных динамических процессов в коже. В частности, имеются исследования по успешному применению ОКМ при процессах регенерации кожи после повреждения, оценки кровотока дермальных слоев и тканевой миграции иммунокомпетентных клеток в режиме реального времени в ответ на различные раздражители [9, 10].

В настоящее время ОКМ *in vivo* считается наиболее перспективным методом неинвазивной визуализации для морфологической и динамической характеристики кожных новообразований. С помощью ОКМ появилась возможность определения четких границ опухолевого процесса перед хирургическим иссечением новообразований кожи или другими методами инвазивной терапии [11].

На сегодня уже разработаны современные многослойные приборы, комплексно сочетающие КЛСМ в режиме отражения и флуоресценции, что значительно повышает диагностические показатели выявления, контроля и динамического наблюдения за новообразованиями кожи по сравнению с использованием каждого варианта диагностического прибора в отдельности [12].

Для понимания перспективных возможностей использования ОКМ при диагностике злокачественных новообразований кожи рассмотрим применение этого метода при конкретных дерматоонкологических нозологиях.

Базальноклеточный рак (БКР) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием

из всех видов рака кожи. В научной литературе указывают на рост заболеваемости БКР с темпом прироста около 10 % ежегодно во всем мире [13]. Стандартно для подтверждения диагноза БКР необходимо гистологическое исследование биоптата кожи, несмотря на инвазивность процедуры и ее экономические затраты. Ранняя диагностика БКР имеет первостепенное значение, так как частой локализацией этой опухоли являются визуально видимые участки кожного покрова (лицо). Локально деструктивный характер опухоли может привести к обезображиванию пораженных участков кожного покрова, что обуславливает актуальность ранней диагностики БКР [14]. В современной литературе описаны диагностические особенности ОКМ для различных клинических вариантов и типов БКР, демонстрирующие хорошую корреляцию с определенными дерматоскопическими и гистопатологическими данными [15]. Скопление агрегатов базальных клеток БКР располагаются на стыке дермы и эпидермиса в пределах базальной мембраны, которые хорошо визуализируются на изображении ОКМ либо в виде «ярких опухолевых островков» — шнуровидных структур, окруженных расщелинообразными темными пространствами, либо в виде «темных силуэтов» — гипорефлекторных темных участков, очерченных светлой соединительной тканью [15]. Эти агрегаты базальных клеток часто имеют ядра, ориентированные вдоль одной оси, демонстрируя «периферическое палисадирование» по периферии опухолевых островков [16]. Кроме того, при БКР в дерме могут присутствовать на изображении ОКМ выпуклые и извилистые кровеносные сосуды с интенсивным движением лейкоцитов, а также многочисленные воспалительные клетки различной формы и размеров (лимфоциты, меланофаги), окружающие гнезда опухоли. Внутри агрегатов базальных клеток в пигментированном БКР можно выделить яркие дендритные структуры, соответствующие дендритным меланоцитам [17]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном Nori et al. (2004), оценивалась чувствительность и специфичность пяти критериев БКК на изображении ОКМ. В частности, были выделены: клеточный полиморфизм вышележащего эпидермиса, участки опухолевых клеток с удлинёнными мноморфными ядрами, поляризация ядер, повышенная дермальная васкуляризация и выраженный воспалительный инфильтрат. Идентификация двух или более из этих пяти критериев показала высокую чувствительность (100 %) метода ОКМ для диагностики БКК. Из этих критериев наиболее чувствительными оказались удлинённые мноморфные ядра и поляризация ядер [16], позволяющие достоверно подтвердить (выявить) БКК. Кроме того, эта новая технология может быть диагностическим руководством в определении границ поражения для хирургического иссечения или лазерной абляции очага базальноклеточного рака кожи.

Плоскоклеточная карцинома (ПКК) является вторым наиболее частым немеланомным раком кожи после БКК и появляется преимущественно на открытых участках кожи [18, 19]. Помимо ультрафиолетового облучения,

в патогенезе ПКК предполагается участие различных триггерных факторов риска (вирусные инфекции, воздействие химических агентов, нейроэндокринные факторы, хроническое воспаление). Плоскоклеточный рак кожи имеет различные клинические проявления, включая рак *in situ* (болезнь Боуэна), инвазивные поверхностные очаги и инфильтративные очаги [20]. Актинический кератоз (АК) является наиболее распространенным предраковым поражением кожи с риском прогрессирования до ПКК, с вероятностью в 5–10 %, но некоторые исследователи рассматривают актинический кератоз как раннее проявление ПКК [21].

При оценке ПКК и гипертрофической формы АК методом отражательной конфокальной микроскопии выявляется выраженный гиперкератоз, который значительно ограничивает глубину проникновения. В связи с сильным обратным отражением от богатой кератином поверхности опухоли возникает бледность изображений [22]. Более выраженный беспорядочный сетчатый рисунок в зернистом слое эпидермиса и наличие неопластических очагов в дерме позволяют отдифференцировать ПКК от АК. Кроме того, когда при ПКК толщина поражения позволяет визуализировать дермоэпидермальное соединение, дермальные сосочки могут казаться удлинёнными с петлевыми, круглыми сосудами внутри них, что также может обуславливать диагностические критерии [23]. Однако в случае инфильтративных поражений уровень инвазии обычно недоступен при использовании конфокальной микроскопии. Даже при *ex vivo* КЛСМ во время операции, обнаружение остатков ПКК редко представляется возможным также из-за неотражающих особенностей кератинизации. В исследовании M. Luri et al. (2018) были описаны определенные отличительные особенности ПКК, локализованного на губах: выраженное нарушение структуры базального слоя, обширная атипия кератиноцитов, округлые, расширенные и извитые кровеносные сосуды, сопровождающиеся периваскулярными воспалительными инфильтратами, кожный солнечный эластоз и обильная воспалительная инфильтрация [23]. Более того, КЛСМ имеет потенциал для дифференциации особенностей нормальной слизистой оболочки, дисплазии и ПКК губы в режиме реального времени и поэтому может быть широко использована для предоперационной оценки полей резекции опухоли.

Актуально применение ОКМ и в диагностике меланоцитарных поражений. Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований человека, связанной с высокими показателями смертности, несмотря на последние достижения в терапии [24, 25]. Особенно важным является наблюдение за пациентами высокого риска, у которых меланому сложно отличить от невуса. Поэтому если дерматолог сталкивается с поражением, подчиняющимся дерматоскопическому правилу ABCDE или если атипичное поражение является одиночным, то особых трудностей диагностика меланомы не вызывает. И наоборот, у пациентов с многочисленными атипичными невусами визуально идентифицировать поражение

с наибольшим количеством признаков, которые могут представлять собой новую или развивающуюся меланому, практически невозможно. Удаление большого количества невусов у таких пациентов для выявления одной меланомы может быть скрининговым методом, хотя имеются обширные публикации о том количестве невусов, которые следует удалить у пациентов высокого риска для выявления одной меланомы [26]. При данной патологии крайне необходимым было бы широкое внедрение ОКМ как неинвазивного инструмента визуализации на клеточном уровне от поверхностных поражений меланомы до дермальных слоев.

Меланоцитарные очаги имеют в своем составе атипичные меланоциты, атипичные очаги в дермоэпидермальном соединении и атипичные зародышевые клетки в дерме. Преимущество исследования ОКМ *in vivo* в режиме реального времени играет роль также в случае диагностики атипичной беспигментной формы меланомы. Эта технология позволяет проводить неинвазивный мониторинг течения заболевания и контроль терапии злокачественного новообразования [27]. Исследования, посвященные применению этой технологии в диагностике меланомы, показали, что меланоцитарные опухолевые клетки могут быть четко дифференцированы от немеланоцитарных. Например, доброкачественные невусы имеют мономорфные, округлые клетки с яркой окраской, а в меланомах клетки менее яркие, неправильной формы, с разветвленными отростками. В доброкачественных невусах можно найти очаги соединительнотканых клеток и нормально расположенных дермальных меланоцитов, в то время как в меланоме наблюдается расстройство архитектуры и расположения меланоцитарных клеток. Границы кератиноцитов могут быть размыты или полностью отсутствовать при меланоме. Горизонтальные оптические срезы при ОКМ обеспечивают лучшую визуализацию морфологии меланомы, чем классические гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином [28].

Не менее актуальным является применение КЛСМ в диагностике кожных лимфом. Кожные лимфомы представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных нарушений с вовлечением кожи, которые характеризуются клональной пролиферацией зрелых Т-лимфоцитов (>60 % всех случаев), В-лимфоцитов или НК-клеток [29]. Гистопатологическое исследование в сочетании с иммуногистохимией биоптата кожи является главным критерием диагноза, хотя последовательные биопсии часто необходимы, особенно в случае ранних стадий поражения. Имеются сообщения, что КЛСМ уже была использована для диагностики *in vivo* и терапевтического наблюдения за кожными Т-клеточными лимфомами, причем большинство исследований касались его наиболее распространенного типа — грибовидного микоза [29, 30].

Грибовидный микоз (в частности, ранние очаги поражения) может имитировать широкий спектр эритематосквамозных заболеваний кожи, и его клиническая и гистопатологическая диагностика часто является сложной задачей. Наиболее часто регистрируемые

при конфокальной микроскопии признаки грибовидного микоза коррелируют с гистопатологическими находками и включают в себя слаборефрактерные клетки (лимфоциты) и везикулоподобные пространства (скопления Pautrier) внутри эпидермиса, гипорефрактивные папиллярные кольца и расширенные капилляры с толстыми стенками на дермо-эпидермальном стыке [30]. Остальные результаты конфокальной микроскопии носят неспецифический характер и отражают гетерогенную клиническую и гистопатологическую картину поражения. Однако КЛСМ *in vivo*, по-видимому, является надежным альтернативным методом проведения биопсии кожи, что обуславливает уменьшение числа неудачных гистопатологических исследований при грибовидном микозе. В отличие от кожных Т-клеточных лимфом, на сегодня не описаны особенности визуализации и картина конфокальной микроскопии для диагностики В-клеточных и НК-клеточных лимфом.

Кроме широких диагностических возможностей конфокальная лазерная сканирующая микроскопия имеет перспективу применения в исследованиях по канцерогенезу кожи. Канцерогенез кожи — это сложный, многофакторный процесс и актуальная тема для серьезных исследований, учитывая постоянно растущую заболеваемость раком кожи. В дополнение к признанным генетическим и экологическим факторам, длительное воздействие провоспалительных цитокинов и хемокинов в рамках хронического воспаления экспериментально поддерживается в пользу инициации и прогрессирования рака кожи [24].

Проведение исследований химически индуцированного канцерогенеза кожи у мышей является одной из наиболее доступных и экономически эффективных моделей для анализа ранних изменений, участвующих в опухолевом процессе кожи. Двухэтапная модель канцерогенеза кожи была показана в развитии эпителиальных раков в исследовании Abel et al. (2009) на химически индуцированных мышах и применении КЛСМ [31]. Такое разграничение фаз позволяет наблюдать предраковые поражения, и это дает более надежные результаты при тестировании влияния факторов окружающей среды и лекарственных препаратов на опухоли кожи. Было сообщено, что КЛСМ в режиме отражения позволяет в реальном времени наблюдать аномальную архитектуру ткани, атипичные структуры и васкуляризацию, которые сопровождают различные опухоли кожи [31].

Более детальные современные исследования, направленные на оценку специфичности и чувствительности этой технологии, показали, что существует хорошая дифференциация между доброкачественными и злокачественными опухолями. Так, в различных исследованиях чувствительность данного метода варьировала от 90,42 до 97,62 %, а специфичность — от 96,67 до 100 % [32]. Данная оценка не имеет ограничений по возрасту, полу, этнической принадлежности и имеет высокую корреляцию с клиническими, дерматоскопическими и гистологическими результатами. Таким

образом, диагностическая точность, чувствительность и специфичность методик КЛСМ стали хорошей основой для ее внедрения в практику для диагностики меланомы и других новообразований кожи. Эта новая технология приносит (кроме характеристик инвазивности) новые возможности картографирования сложных и атипичных форм меланом [33–38].

Несмотря на все преимущества применения КЛСМ в дерматоонкологической практике, существуют и некоторые ограничения. Наиболее существенным недостатком этой технологии является ограничение глубины проникновения лазера до 200–300 мкм глубины кожного покрова, что позволяет визуализировать только эпидермис и верхнюю часть дермы. Поэтому более глубокие части дермального слоя (сетчатые слои) и подкожно-жировую клетчатку визуализировать, используя имеющиеся в настоящее время конфокальные микроскопы, не представляется возможным [20]. Например, узловые формы меланомы имеют тенденцию к более глубокому поражению, чем максимальная глубина визуализации при КЛСМ, и могут быть диагностически пропущены [39]. Невусы с тяжелой атипией (диспластические и др.) могут привести к ложноположительным результатам, хотя в таких случаях обычно рекомендуется диагностическая биопсия с целью исключения меланомы, и такие полноценные очаги поражения, как правило, полностью удаляются. Можно пропустить малые очаговые зоны меланомы *in situ* в пределах более крупного поражения. Наличие клеток Лангерганса, которые не всегда могут быть дифференцированы от меланоцитарных клеток, также может привести к ложноположительным результатам. А наличие воспалительных инфильтратов в очагах поражения может скрывать клеточную морфологию лежащей в их основе меланомы. Некоторые поражения, такие как невусы Шпица, могут быть спутаны с меланомой и также давать ложноположительные результаты.

Некоторые подтипы базальноклеточного рака, такие как морфеоформный или инфильтративный варианты течения, могут представлять затруднения для обнаружения, так как тонкие нити опухолевых клеток или отдельные атипичные опухолевые клетки могут быть трудно различимы в дермальных слоях [14, 40–43].

Исследование более глубоких структур кожи может быть достигнуто повышением мощности лазера, но это уже может повлечь за собой повреждение кожного покрова. Кроме этого, сам процесс исследования повреждений кожи с помощью КЛСМ занимает значительно больше времени (чем клиническая оценка или дерматоскопия), требует специального обучения и достаточного опыта для интерпретации изображений КЛСМ. Последние технологические прорывы привели к разработке новых, портативных, более практичных ручных устройств КЛСМ, которые обеспечивают быстрое получение изображений и позволяют исследовать поврежденные, расположенные в менее доступных областях тела [20]. В отличие от вертикальных срезов, полученных при обычных гистологических исследованиях, КЛСМ позволяет осуществлять виртуальное сечение кожных

слоев на разной глубине, в горизонтальных плоскостях. Для лучшей корреляции с результатами гистологических исследований в настоящее время усилия специалистов-онкологов совместно с инженерами направлены на разработку таких оптических устройств, которые могли бы также выполнять оптические срезы вертикальных плоскостей и затем составлять трехмерные реконструкции очагов поражения кожи [44–50]. Кроме того, КЛСМ не требует специальной обработки тканей или окраски, что обуславливает оттенки серого в изображениях, подобно рентгеновским лучам или ультразвуку [34]. Последнее значительно повышает комплаентность проведения диагностической процедуры.

Заключение

Таким образом, многочисленными исследованиями были определены основные конфокальные характеристики при изучении различных опухолевых поражений, демонстрируя хорошую корреляцию с результатами дерматоскопического и гистологического исследований. Резюмируя, хотелось бы отметить, что возможности применения конфокальной микроскопии достаточно широки, и не только в качестве неинвазивного диагностического инструмента, но и для оценки различных динамических процессов (например, изучение реакции опухоли на проведенную терапию) новообразований кожи.

Мы попытались дать подробную характеристику изображений, полученных с помощью конфокальной микроскопии при основных злокачественных новообразованиях кожи, а также обсудили возможные перспективы применения этой новой диагностической технологии в практике дерматоонкологов.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1. Ilie M.A., Caruntu C., Lupu M., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., et al. Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4102–11. DOI: 10.3892/ol.2019.10066
2. Волков И.А., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;90(1):17–24. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-17-24
3. Peppelman M., Wolberink E.A., Gerritsen M.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E. Application of leukotriene B4 and reflectance confocal microscopy as a noninvasive *in vivo* model to study the dynamics of skin inflammation. *Skin Res Technol.* 2015;21(2):232–40. DOI: 10.1111/srt.12181
4. Batani A., Brănișteanu D.E., Ilie M.A., Boda D., Ianosi S., Ianosi G., et al. Assessment of dermal papillary and microvascular parameters in psoriasis vulgaris using *in vivo* reflectance confocal microscopy. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):1241–6. DOI: 10.3892/etm.2017.5542
5. Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Caruntu A., Moraru L., Constantin C., et al. Real-time investigation of skin blood flow changes induced by topical capsaicin. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(3):223–7. PMID: 29252175
6. Ragazzi M., Piana S., Longo C., Castagnetti F., Foroni M., Ferrari G., et al. Fluorescence confocal microscopy for pathologists. *Mod Pathol.* 2014;27(3):460–71. DOI: 10.1038/modpathol.2013.158

- 7 Guida S., Longo C., Casari A., Ciardo S., Manfredini M., Reggiani C., et al. Update on the use of confocal microscopy in melanoma and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(5):547–63.
- 8 Pellacani G., De Pace B., Reggiani C., Cesinaro A.M., Argenziano G., Zalaudek I., et al. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2014;23(6):414–8. DOI: 10.1111/exd.12417
- 9 Caruntu C., Boda D. Evaluation through in vivo reflectance confocal microscopy of the cutaneous neurogenic inflammatory reaction induced by capsaicin in human subjects. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):085003. DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.085003
- 10 Agozzino M., Gonzalez S., Ardigo M. Reflectance confocal microscopy for inflammatory skin diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(8):631–9. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.010
- 11 Oh B.H., Kim K.H., Chung K.Y. Skin imaging using ultrasound imaging, optical coherence tomography, confocal microscopy, and two-photon microscopy in cutaneous oncology. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:274. DOI: 10.3389/fmed.2019.00274
- 12 Ilie M.A., Caruntu C., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., Constantin M.M., et al. *In vivo* confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: Clinical applications and research directions. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1004–11. DOI: 10.3892/etm.2018.6981
- 13 Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
- 14 Navarrete-Dechent C., Cordova M., Liopyris K., Yelamos O., Aleissa S., Hibler B., et al. Reflectance confocal microscopy-guided carbon dioxide laser ablation of low-risk basal cell carcinomas: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):984–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.014
- 15 Villarreal-Martinez A., Bennassar A., Gonzalez S., Malvehy J., Puig S. Application of in vivo reflectance confocal microscopy and ex vivo fluorescence confocal microscopy in the most common subtypes of basal cell carcinoma and correlation with histopathology. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1215–7. DOI: 10.1111/bjd.16421
- 16 Nori S., Rius-Diaz F., Cuevas J., Goldgeier M., Jaen P., Torres A., et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):923–30. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.06.028
- 17 Segura S., Puig S., Carrera C., Palou J., Malvehy J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):883–6. DOI: 10.1001/archderm.143.7.883
- 18 Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G., Locati L., Bossi P., Bergamini C., et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2019;41(6):1895–902. DOI: 10.1002/hed.25636
- 19 Boda D., Neagu M., Constantin C., Voinescu R.N., Caruntu C., Zurac S., et al. HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample. *Oncol Lett*. 2016;12(3):1779–82. DOI: 10.3892/ol.2016.4903
- 20 Shahriari N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Reflectance confocal microscopy criteria of pigmented squamous cell carcinoma in situ. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(3):173–9. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000938
- 21 Wolff K., Johnson R.A. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 6th ed. NY: McGraw-Hill; 2009.
- 22 Que S.K., Fraga-Braghioli N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):276–84. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.047
- 23 Lupu M., Caruntu C., Moraru L., Voiculescu V.M., Boda D., Tanase C., et al. Non-invasive imaging techniques for early diagnosis of radiation-induced squamous cell carcinoma of the lip. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):949–53. PMID: 30534839
- 24 Zurac S., Neagu M., Constantin C., Cioplea M., Nedelcu R., Bastian A., et al. Variations in the expression of TIMP1, TIMP2 and TIMP3 in cutaneous melanoma with regression and their possible function as prognostic predictors. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3354–60. DOI: 10.3892/ol.2016.4391
- 25 Hoejberg L., Bastholt L., Schmidt H. Interleukin-6 and melanoma. *Melanoma Res*. 2012;22(5):327–33. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3283543d72
- 26 Santos I., van Doorn R., Caspers P.J., Bakker Schut T.C., Barroso E.M., Nijsten T.E.C., et al. Improving clinical diagnosis of early-stage cutaneous melanoma based on Raman spectroscopy. *Br J Cancer*. 2018;119(11):1339–46. DOI: 10.1038/s41416-018-0257-9
- 27 Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S. In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *J Biomed Opt*. 2013;18(6):061212. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.061212
- 28 Farnetani F., Scope A., Braun R.P., Gonzalez S., Guitera P., Malvehy J., et al. Skin cancer diagnosis with reflectance confocal microscopy: reproducibility of feature recognition and accuracy of diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1075–80. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0810
- 29 Sokolowska-Wojdylo M., Olek-Hrab K., Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: Diagnosis and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(5):368–83. DOI: 10.5114/pdia.2015.54749
- 30 Fabbrocini G., Mazzella C., Cantelli M., Baldo A., Russo D., De Rosa G., et al. Reflectance confocal microscopy as new diagnostic tool in folliculotropic mycosis fungoides. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(2):118–21. DOI: 10.1159/000479822
- 31 Abel E.L., Angel J.M., Kiguchi K., DiGiovanni J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications. *Nat Protoc*. 2009;4(9):1350–62. DOI: 10.1038/nprot.2009.120
- 32 Franceschini C., Persechini F., Ardigo M. In vivo reflectance confocal microscopy in general dermatology: how to choose the right indication. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(2):e2020032. DOI: 10.5826/dpc.1002a32
- 33 March J., Hand M., Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):929–41; quiz 941–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138
- 34 Xiong Y.D., Ma S., Li X., Zhong X., Duan C., Chen Q. A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1295–302. DOI: 10.1111/jdv.13712
- 35 Ring H.C., Israelsen N.M., Bang O., Haedersdal M., Mogensen M. Potential of contrast agents to enhance in vivo confocal microscopy and optical coherence tomography in dermatology: A review. *J Biophotonics*. 2019;12(6):e201800462. DOI: 10.1002/jbio.201800462
- 36 Serban E.D., Farnetani F., Pellacani G., Constantin M.M. Role of in vivo reflectance confocal microscopy in the analysis of melanocytic lesions. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2018;26(1):64–7. PMID: 29782304
- 37 Maher N.G., Solinas A., Scolyer R.A., Puig S., Pellacani G., Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):2016–24. DOI: 10.1111/jdv.14381
- 38 Pellacani G., Witkowski A., Cesinaro A.M., Losi A., Colombo G.L., Campagna A., et al. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):413–9. DOI: 10.1111/jdv.13408
- 39 Hartmann D., Krammer S., Ruini C., Ruzicka T., von Braunmühl T. Correlation of histological and ex-vivo confocal tumor thickness in malignant melanoma. *Lasers Med Sci*. 2016;31(5):921–7. DOI: 10.1007/s10103-016-1936-5
- 40 Lupu M., Caruntu C., Solomon I., Popa A., Lisievici C., Draghici C., et al. The use of in vivo reflectance confocal microscopy and dermoscopy in the preoperative determination of basal cell carcinoma histopathological subtypes. *Dermatol Venereol*. 2017;62:7–13.
- 41 Lupu M., Popa I.M., Voiculescu V.M., Caruntu A., Caruntu C. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of primary basal cell carcinoma. *J Clin Med*. 2019;8(9):1462. DOI: 10.3390/jcm8091462
- 42 Que S.K., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Application of handheld confocal microscopy for skin cancer diagnosis: advantages and limitations compared with the wide-probe confocal. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):469–75. DOI: 10.1016/j.det.2016.05.009
- 43 Peters N., Schubert M., Metzler G., Geppert J.P., Moehrl M. Diagnostic accuracy of a new ex vivo confocal laser scanning microscope compared to H&E-stained paraffin slides for micrographic surgery of basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):298–304. DOI: 10.1111/jdv.15243
- 44 Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Кузнецова Е.В., Аплёнова А.С. Возможности конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в неинвазивной диагностике развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе прогрессирования дерматогелиоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(3):75–82. DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-75-82
- 45 Peters N., Schubert M., Bauer J., Ghoreschi F.C., Moehrl M. Rapid Lump Examination (RLE) — a bedside 3-dimensional microscopy of tumor specimens. *J Germ Soc Dermatol*. 2019;17(11):1131–9. DOI: 10.1111/ddg.13937

- 46 Hartmann D., Krammer S., Vural S., Bachmann M.R., Ruini C., Sárdy M., et al. Immunofluorescence and confocal microscopy for ex vivo diagnosis of melanocytic and non-melanocytic skin tumors: A pilot study. *J Biophotonics*. 2018;11(3):e201700211. DOI: 10.1002/jbio.201700211 Jerjes W., Hamdoon Z., Hopper C. Structural validation of facial skin using optical coherence tomography: A descriptive study. *Skin Res Technol*. 2020;26(2):153–62. DOI: 10.1111/srt.12791
- 47 Fink C., Haenssle H.A. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol*. 2017;23(3):261–71. DOI: 10.1111/srt.12350
- 48 Tschandl P., Wiesner T. Advances in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):9–11. DOI: 10.1111/bjd.16109
- 49 Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Kaleshi H., Caruntu A., Moraru L., et al. Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for *in vivo*, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3019–24. DOI: 10.3892/ol.2016.4354
- 16 Nori S., Rius-Díaz F., Cuevas J., Goldgeier M., Jaen P., Torres A., et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for *in vivo* diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):923–30. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.06.028
- 17 Segura S., Puig S., Carrera C., Palou J., Malvehy J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):883–6. DOI: 10.1001/archderm.143.7.883
- 18 Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G., Locati L., Bossi P., Bergamini C., et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2019;41(6):1895–902. DOI: 10.1002/hed.25636
- 19 Boda D., Neagu M., Constantin C., Voinescu R.N., Caruntu C., Zurac S., et al. HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample. *Oncol Lett*. 2016;12(3):1779–82. DOI: 10.3892/ol.2016.4903
- 20 Shahriari N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Reflectance confocal microscopy criteria of pigmented squamous cell carcinoma *in situ*. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(3):173–9. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000938
- 21 Wolff K., Johnson R.A. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 6th ed. NY: McGraw-Hill; 2009.
- 22 Que S.K., Fraga-Braghiroli N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):276–84. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.047
- 23 Lupu M., Caruntu A., Moraru L., Voiculescu V.M., Boda D., Tanase C., et al. Non-invasive imaging techniques for early diagnosis of radiation-induced squamous cell carcinoma of the lip. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):949–53. PMID: 30534839
- 24 Zurac S., Neagu M., Constantin C., Cioplea M., Nedelcu R., Bastian A., et al. Variations in the expression of TIMP1, TIMP2 and TIMP3 in cutaneous melanoma with regression and their possible function as prognostic predictors. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3354–60. DOI: 10.3892/ol.2016.4391
- 25 Hoejberg L., Bastholt L., Schmidt H. Interleukin-6 and melanoma. *Melanoma Res*. 2012;22(5):327–33. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3283543d72
- 26 Santos I., van Doorn R., Caspers P.J., Bakker Schut T.C., Barroso E.M., Nijsten T.E.C., et al. Improving clinical diagnosis of early-stage cutaneous melanoma based on Raman spectroscopy. *Br J Cancer*. 2018;119(11):1339–46. DOI: 10.1038/s41416-018-0257-9
- 27 Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S. *In vivo* confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *J Biomed Opt*. 2013;18(6):061212. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.061212
- 28 Farnetani F., Scope A., Braun R.P., Gonzalez S., Guitera P., Malvehy J., et al. Skin cancer diagnosis with reflectance confocal microscopy: reproducibility of feature recognition and accuracy of diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1075–80. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0810
- 29 Sokołowska-Wojdyło M., Olek-Hrab K., Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: Diagnosis and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(5):368–83. DOI: 10.5114/pdia.2015.54749
- 30 Fabbrocini G., Mazzella C., Cantelli M., Baldo A., Russo D., De Rosa G., et al. Reflectance confocal microscopy as new diagnostic tool in folliculotropic mycosis fungoides. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(2):118–21. DOI: 10.1159/000479822
- 31 Abel E.L., Angel J.M., Kiguchi K., DiGiovanni J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications. *Nat Protoc*. 2009;4(9):1350–62. DOI: 10.1038/nprot.2009.120
- 32 Franceschini C., Persechini F., Ardigo M. *In vivo* reflectance confocal microscopy in general dermatology: how to choose the right indication. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(2):e2020032. DOI: 10.5826/dpc.1002a32
- 33 March J., Hand M., Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):929–41; quiz 941–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138
- 34 Xiong Y.D., Ma S., Li X., Zhong X., Duan C., Chen Q. A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1295–302. DOI: 10.1111/jdv.13712
- 35 Ring H.C., Israels N.M., Bang O., Haedersdal M., Mogensen M. Potential of contrast agents to enhance *in vivo* confocal microscopy and optical coherence tomography in dermatology: A review. *J Biophotonics*. 2019;12(6):e201800462. DOI: 10.1002/jbio.201800462
- 36 Serban E.D., Farnetani F., Pellacani G., Constantin M.M. Role of *in vivo* reflectance confocal microscopy in the analysis of melanocytic lesions. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2018;26(1):64–7. PMID: 29782304

References

- 1 Ilie M.A., Caruntu C., Lupu M., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., et al. Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4102–11. DOI: 10.3892/ol.2019.10066
- 2 Volkov I. A., Frigo N. V., Znamenskaya L. F., Katunina O. R. Application of confocal laser scanning microscopy in biology and medicine. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(1):17–24 (In Russ.). DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-17-24
- 3 Peppelman M., Wolberink E.A., Gerritsen M.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E. Application of leukotriene B4 and reflectance confocal microscopy as a noninvasive *in vivo* model to study the dynamics of skin inflammation. *Skin Res Technol*. 2015;21(2):232–40. DOI: 10.1111/srt.12181
- 4 Batani A., Brănișteanu D.E., Ilie M.A., Boda D., Ianosi S., Ianosi G., et al. Assessment of dermal papillary and microvascular parameters in psoriasis vulgaris using *in vivo* reflectance confocal microscopy. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1241–6. DOI: 10.3892/etm.2017.5542
- 5 Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Caruntu A., Moraru L., Constantin C., et al. Real-time investigation of skin blood flow changes induced by topical capsaicin. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2017;25(3):223–7. PMID: 29252175
- 6 Ragazzi M., Piana S., Longo C., Castagnetti F., Foroni M., Ferrari G., et al. Fluorescence confocal microscopy for pathologists. *Mod Pathol*. 2014;27(3):460–71. DOI: 10.1038/modpathol.2013.158
- 7 Guida S., Longo C., Casari A., Ciardo S., Manfredini M., Reggiani C., et al. Update on the use of confocal microscopy in melanoma and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(5):547–63.
- 8 Pellacani G., De Pace B., Reggiani C., Cesinaro A.M., Argenziano G., Zalaudek I., et al. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2014;23(6):414–8. DOI: 10.1111/exd.12417
- 9 Caruntu C., Boda D. Evaluation through *in vivo* reflectance confocal microscopy of the cutaneous neurogenic inflammatory reaction induced by capsaicin in human subjects. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):085003. DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.085003
- 10 Agozzino M., Gonzalez S., Ardigo M. Reflectance confocal microscopy for inflammatory skin diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(8):631–9. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.010
- 11 Oh B.H., Kim K.H., Chung K.Y. Skin imaging using ultrasound imaging, optical coherence tomography, confocal microscopy, and two-photon microscopy in cutaneous oncology. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:274. DOI: 10.3389/fmed.2019.00274
- 12 Ilie M.A., Caruntu C., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., Constantin M.M., et al. *In vivo* confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: Clinical applications and research directions. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1004–11. DOI: 10.3892/etm.2018.6981
- 13 Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
- 14 Navarrete-Dechent C., Cordova M., Liopyris K., Yélamos O., Aleissa S., Hibler B., et al. Reflectance confocal microscopy-guided carbon dioxide laser ablation of low-risk basal cell carcinomas: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):984–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.014
- 15 Villarreal-Martinez A., Bennassar A., Gonzalez S., Malvehy J., Puig S. Application of *in vivo* reflectance confocal microscopy and ex vivo fluorescence confocal microscopy in the most common subtypes of basal cell carcinoma and correlation with histopathology. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1215–7. DOI: 10.1111/bjd.16421

- 37 Maher N.G., Solinas A., Scolyer R.A., Puig S., Pellacani G., Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):2016–24. DOI: 10.1111/jdv.14381
- 38 Pellacani G., Witkowski A., Cesinaro A.M., Losi A., Colombo G.L., Campagna A., et al. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(3):413–9. DOI: 10.1111/jdv.13408
- 39 Hartmann D., Krammer S., Ruini C., Ruzicka T., von Braunmühl T. Correlation of histological and ex-vivo confocal tumor thickness in malignant melanoma. *Lasers Med Sci.* 2016;31(5):921–7. DOI: 10.1007/s10103-016-1936-5
- 40 Lupu M., Caruntu C., Solomon I., Popa A., Lisievici C., Draghici C., et al. The use of in vivo reflectance confocal microscopy and dermoscopy in the preoperative determination of basal cell carcinoma histopathological subtypes. *DermatoVenerol.* 2017;62:7–13.
- 41 Lupu M., Popa I.M., Voiculescu V.M., Caruntu A., Caruntu C. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of primary basal cell carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(9):1462. DOI: 10.3390/jcm8091462
- 42 Que S.K., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Application of handheld confocal microscopy for skin cancer diagnosis: advantages and limitations compared with the wide-probe confocal. *Dermatol Clin.* 2016;34(4):469–75. DOI: 10.1016/j.det.2016.05.009
- 43 Peters N., Schubert M., Metzler G., Geppert J.P., Moehrl M. Diagnostic accuracy of a new ex vivo confocal laser scanning microscope compared to H&E-stained paraffin slides for micrographic surgery of basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):298–304. DOI: 10.1111/jdv.15243
- 44 Snarskaya E.S., Tkachenko S. B., Kuznetsova E.V., Allenova A.S. Potential of confocal laser scanning microscopy for non-invasive diagnostics of malignant epithelial skin tumors in the course of dermatoheliosis progression. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;92(3):75–82 (In Russ.) DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-75-82
- 45 Peters N., Schubert M., Bauer J., Ghoreschi F.C., Moehrl M. Rapid Lump Examination (RLE) — a bedside 3-dimensional microscopy of tumor specimens. *J Germ Soc Dermatol.* 2019;17(11):1131–9. DOI:10.1111/ddg.13937
- 46 Hartmann D., Krammer S., Vural S., Bachmann M.R., Ruini C., Sárdy M., et al. Immunofluorescence and confocal microscopy for ex vivo diagnosis of melanocytic and non-melanocytic skin tumors: A pilot study. *J Biophotonics.* 2018;11(3):e201700211. DOI: 10.1002/jbio.201700211
- 47 Jerjes W., Hamdoon Z., Hopper C. Structural validation of facial skin using optical coherence tomography: A descriptive study. *Skin Res Technol.* 2020;26(2):153–62. DOI: 10.1111/srt.12791
- 47 Fink C., Haenssle H.A. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* 2017;23(3):261–71. DOI: 10.1111/srt.12350
- 48 Tschandl P., Wiesner T. Advances in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):9–11. DOI: 10.1111/bjd.16109
- 49 Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Kaleshi H., Caruntu A., Moraru L., et al. Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for *in vivo*, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3019–24. DOI: 10.3892/ol.2016.4354

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91>



Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса

Ш.Х. Ганцев¹, М.В. Забелин², К.Ш. Ганцев¹, А.А. Измайлов¹, Ш.Р. Кзыргалин^{1,*}

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

²Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

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

Забелин Максим
Васильевич —
д.м.н., заместитель пре-
мьер-министра Прави-
тельства Республики
Башкортостан, министр
здравоохранения Республики
Башкортостан,
orcid.org/0000-0001-9816-3614

Ганцев Камил
Шамилович —
д.м.н., профессор, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО,
orcid.org/0000-0002-7562-5684

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

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

Аннотация

Перитонеальный канцероматоз (ПК) является глобальной проблемой современной онкологии, одним из наиболее неблагоприятных вариантов прогрессирования злокачественных опухолей различных локализаций. Несмотря на определенное внимание у онкологического сообщества к теме, в настоящее время лечение пациентов с явлениями ПК больше рассматривается в рамках только паллиативной помощи, что, в свою очередь, не дает достаточного импульса для изучения фундаментальных основ данного процесса. В настоящем обзоре литературы мы постарались комплексно охватить проблему ПК в глобальном ракурсе, в нем собрана ключевая информация о мировых научных школах, занимающихся данной темой. Кратко можно сказать, что на сегодняшний день перитонеальный канцероматоз с точки зрения общепринятой имплантационной теории рассматривается как локальный процесс. Вследствие этого все разработанные и разрабатываемые методы терапии носят локорегиональный характер: циторедуктивная хирургия, гипертермическая интраперитонеальная (внутрибрюшинная) химиотерапия. Недостаточная эффективность данных методов во многом связана с существенными проблемами в понимании логики и сигналинга перитонеального канцероматоза. Ключевой международной организацией, консолидирующей специалистов в области перитонеального канцероматоза, является PSOGI. Несмотря на обширную географию членов PSOGI и глобальное обсуждение проблем лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом, остается масса нерешенных научных вопросов, что, в свою очередь, создает сложности в разработке качественно новых эффективных методов терапии. На сегодняшний день можно выделить семь стран, где сформировались онкологические научные школы по изучению проблем ПК: США, Великобритания, Япония, Китай, Италия, Франция и Германия. Рассматривая перитонеальный канцероматоз как глобальную проблему, стоит отметить, что данной теме в России уделяется недостаточное внимание. Создание и развитие центров ПК в России послужит на благо онкологическим пациентам и развитию онкологии как науки в целом.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, системная химиотерапия, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, научные школы

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Забелин М.В., Ганцев К.Ш., Измайлов А.А., Кзыргалин Ш.Р. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):85–91. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91>

Peritoneal Carcinomatosis: Current State of the Art and Schools of Thought

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

Maksim V. Zabelin —
Dr. Sci. (Med.), Deputy Prime Minister of the Government of the Republic of Bashkortostan, Minister of Health of the Republic of Bashkortostan,
orcid.org/0000-0001-9816-3614

Kamil Sh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0002-7562-5684

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

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

Shamil Kh. Gantsev¹, Maksim V. Zabelin², Kamil Sh. Gantsev¹, Adel A. Izmailov¹, Shamil R. Kzyrgalin^{1,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

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

Abstract

Peritoneal carcinomatosis (PC) is a global challenge of modern oncology representing the most unfavourable scenario in diverse-locality tumourisation. Despite certain attention by the oncological community, the management of PC patients is currently palliative, which weakly promotes research into the basic principles of this morbidity. This literature review attempts to comprehensively cover the PC problematic from a global perspective and presents a key evidence on the world schools of thought in this area. Briefly taking, peritoneal carcinomatosis is viewed today as a local process in the conventional implantation theory, which imposes a locoregional character on all current or emerging therapies, such as cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Their inadequate efficacy is largely due to pronounced gaps in our understanding of PC logistics and signalling. PSOGI is a key organisation for centralising the specialty effort in peritoneal carcinomatosis. Despite its global geography and approach to PC discussion, a multitude of scientific questions remain unanswered impeding the establishment of novel effective therapies. The seven countries that nurtured distinguished schools of thought in PC studies are the USA, UK, Japan, China, Italy, France and Germany. Taking peritoneal carcinomatosis in a global perspective, an insufficient attention to its problematic in Russia should be addressed. The founding and fostering of national PC institutions will benefit cancer patients and progress in oncological science.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, systemic chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, school of thought

For citation: Gantsev Sh.Kh., Zabelin M.V., Gantsev K.Sh., Izmailov A.A., Kzyrgalin Sh.R. Peritoneal Carcinomatosis: Current State of the Art and Schools of Thought. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):85–91. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91>

Введение

Перитонеальный канцероматоз (ПК) является глобальной проблемой современной онкологии, одним из наиболее неблагоприятных вариантов прогрессирования злокачественных опухолей различных локализаций. Несмотря на определенное внимание у онкологического сообщества к теме, в настоящее время лечение пациентов с явлениями ПК больше рассматривается в рамках только паллиативной помощи, что, в свою очередь, не дает достаточного импульса для изучения фундаментальных основ данного процесса.

ПК, как правило, возникает при диссеминации злокачественных опухолей желудка, яичников и толстой кишки. Следует отметить, что патогенез ПК до конца не изучен, однако большинством онкологов признана имплантационная теория, где в качестве источника развития ПК выступают опухолевые клетки, отделившиеся от первичной злокачественной опухоли и далее распространившиеся по серозным полостям с содержащейся в них серозной жидкостью. Считается, что основным пусковым механизмом, лежащим в основе канцероматоза, является утрата клетками опухоли факторов межклеточной адгезии [1]. Вследствие этого широко применяются локальные методы лечения: циторедуктивная хирургия, гипертермическая интраперитонеальная (внутрибрюшинная) химиотерапия и сочетание данных методов [2, 3].

Несмотря на существующие методы лечения, ПК остается одной из нерешенных проблем. По данным многоцентрового проспективного европейского исследования EVOCAPE-1, в выборку которого были включены более 370 человек с опухолями пищеварительной системы, частота встречаемости канцероматоза брюшины при различных локализациях первичной опухоли составляла в среднем 10 %, медиана общей выживаемости больных — 3–14 месяцев в зависимости от локализации первичной опухоли при отсутствии специализированного лечения, средняя общая продолжительность жизни — 6,0 месяца [4].

Рассматривая вопросы патогенеза и лечения ПК, следует отметить вклад Международной группы по онкологическим заболеваниям, распространяющимся по брюшине (Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)). PSOGI — это некоммерческая организация, занимающаяся продвижением исследований, образования и инноваций в уходе за пациентами с метастазами в брюшину. Эта организация была основана и в настоящее время возглавляется Полом Шугабейкером, хирургом-онкологом и директором Центра злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта больничного центра «МедСтар Вашингтон» (MedStar Washington). Заседания PSOGI проводятся один раз в два года. В 1998 году в Бейзингстоке, Англия, прошло первое заседание PSOGI. Далее заседания проводились в Германии, Швеции, Испании, Италии, Франции, Нидерландах, США и др.

PSOGI стремится улучшить результаты лечения пациентов с ПК путем обучения, организации площадок для общения специалистов и пациентов, проведения

фундаментальных и клинических научных исследований. Европейское общество хирургических онкологов (European Society of Surgical Oncology (ESSO)) совместно с PSOGI организовало программу формального обучения по циторедуктивной хирургии — Европейскую школу онкологии брюшины (European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPSO)) [5]. Первый выпуск этой программы состоялся в ноябре 2016 года.

Рассматривая ПК в глобальном ракурсе, стоит отдельно сказать о мировых научных школах, занимающихся данной темой. На сегодня можно выделить семь стран, где сформировались онкологические научные школы по изучению проблем ПК: США, Великобритания, Япония, Китай, Италия, Франция и Германия.

США

Доктор Пол Хендрик Шугабейкер (Paul Hendrick Sugarbaker) — хирург-онколог, специализирующийся на лечении метастазов в брюшину злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака яичников, мезотелиомы брюшины. В 1995 году предложил использовать агрессивную циторедуктивную тактику, а к 2000 году показал преимущество комбинации циторедуктивных операций совместно с внутрибрюшинной химиотерапией [6]. Доктор Шугабейкер признан ведущим мировым экспертом по канцероматозу брюшины. Он был пионером инновационных хирургических методов, которые изменили методы лечения рака и значительно увеличили продолжительность жизни.

Шугабейкер является руководителем Программы по лечению злокачественных новообразований брюшной полости и директором Центра злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в больничном центре «МедСтар Вашингтон» (MedStar Washington), округ Колумбия, где он работает с 1989 года. Отделение выполняет около 70 циторедукций в год, а также операции по поводу прогрессирующих злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта.

В последние годы научные работы онкологической школы доктора Шугабейкера сосредоточены на исследовании фармакокинетики и фармакодинамики неoadъювантной внутрибрюшинной и системной химиотерапии, гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии, ранней послеоперационной внутрибрюшинной химиотерапии, нормотермической внутрибрюшинной химиотерапии. Наиболее очевидные преимущества комбинированной циторедуктивной хирургии и внутрибрюшинной химиотерапии были продемонстрированы в отношении новообразований червеобразного отростка и злокачественной мезотелиомы брюшины. Продолжаются попытки разработать новые внутрибрюшинные химиотерапевтические агенты и методы доставки лекарств для лечения рака яичников, колоректального рака и рака желудка [7, 8]. Таким образом, США с доктором Шугабейкером во главе можно назвать пионерами в разработке вопросов ПК.

Великобритания

Институт перитонеальных злокачественных новообразований в Бейзингстоке (Basingstoke) является одним из крупнейших центров в мире, особенно в отношении опухолей червеобразного отростка и псевдомиксомы брюшины. В 1994 году его создал доктор Брендан Джон Моран (Brendan John Moran). Под руководством доктора Морана работает группа из трех хирургов-онкологов (Том Сесил (Tom Cecil), Фахиз Мохамед (Faheez Mohamed) и Санджив Дайал (Sanjeev Dayal)), специализирующихся на злокачественных новообразованиях брюшины, а также на лапароскопической и открытой колоректальной хирургии. Научная школа доктора Морана опубликовала самый большой опыт лечения злокачественных новообразований брюшины, описав 1200 случаев. В последние годы Институт перитонеальных злокачественных новообразований занимает центральное место в разработке консенсусных руководящих принципов PSOGI по морфологии опухолей червеобразного отростка и классификации псевдомиксомы брюшины под председательством профессора Нормана Карра (Norman Carr) [9]. В 2019 году научной школой доктора Морана было проведено проспективное многоцентровое исследование послеоперационной функциональной кишечной непроходимости после циторедуктивной операции с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией с участием 85 пациентов, прооперированных в отделении хирургии больницы Бейзингсток [10]. Доктор Моран давно интересуется лечением рака прямой кишки. В настоящее время он реализует Национальную программу Великобритании «Ранний колоректальный рак» (Significant Polyp Early Colorectal Cancer). Моран — соавтор учебника общей оперативной хирургии Фаркухарсона (Farquharson's Textbook of Operative General Surgery) и руководства по тотальной мезоректальной экцизии (Manual of Total Mesorectal Excision) Хилда и Морана (Richard John Heald, Brendan Moran) [11, 12]. Великобритания, как и США, стояла у истоков создания концепции современных подходов в лечении ПК, наработав за прошедшие 25 лет большое число клинических наблюдений.

Япония

Доктор Ютака Ёнэмура (Yutaka Yonemura) — автор книги «Злокачественные новообразования на поверхности брюшины: лечебный подход» (Peritoneal Surface Malignancies: A Curative Approach). В книге представлено полное описание комплексного лечения злокачественных новообразований брюшины как нового развивающегося направления. Автор описывает подробную хирургическую анатомию брюшины, предоперационную клиническую оценку злокачественных новообразований брюшной полости, подготовку пациентов и оборудования операционной, различные хирургические методики для циторедуктивной хирургии, интраоперационную гипертермическую внутрибрюшинную химиотерапию и неоадьювантную внутрибрюшинную химиотерапию [13].

Доктор Ёнэмура является директором центра перитонеальных метастазов больницы Кишивада Токусукэй. Под его руководством разрабатываются новые методы лечения пациентов с ПК, метастазами в лимфатические узлы, печень и легкие при опухолях желудочно-кишечного тракта и женской репродуктивной системы. В клинике применяется комплексное лечение, включающее циторедуктивную хирургию, периоперационную и эндovasкулярную химиотерапию [14, 15].

Китай

Профессор Ян Ли (Yan Li) известен фундаментальными, междисциплинарными научными исследованиями вопросов инвазии метастазирования рака, специализируясь на гепато-желудочно-кишечном раке. Он создал серию клеточных линий гепатоцеллюлярных, желудочных и колоректальных злокачественных опухолей, а также *in vivo* модели для исследований метастазирования рака [16].

Научная группа профессора Ли провела серию клинических рандомизированных исследований с целью оценки эффективности и безопасности циторедуктивной хирургии в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией для лечения перитонеального канцероматоза при раке желудка [17]. Будучи одним из ведущих хирургов-онкологов в Китае, профессор Ли успешно разработал экспертный консенсус по лечению перитонеального канцероматоза совместно с Китайской ассоциацией по борьбе с раком. В настоящее время профессор Ли создал первый специализированный центр лечения перитонеального канцероматоза в Китае. Он расположен в пекинской больнице Шицзитай столичного медицинского университета. Научная школа профессора Ли провела ряд исследований и создала эффективную диагностическую систему, включающую сывороточные онкомаркеры, статическую трехмерную компьютерную томографию и динамическую рентгенографию, что значительно повысило точность диагностики и оптимизировало процедуры принятия клинических решений [18]. Китайская научная школа внесла значительный вклад в изучение фундаментальных основ ПК, дополнив *in vivo* «инструментарий» для исследований механизмов метастазирования рака.

Италия

Профессор Марчелло Дерачо (Marcello Deraco) — хирург, заведующий отделением перитонеальной онкологии в Национальном институте рака (Istituto Nazionale dei Tumori), Милан. Один из главных организаторов программы по борьбе со злокачественными новообразованиями брюшины, которая имеет 20-летний опыт работы. Основная цель программы заключается в продвижении клинических и научных исследований для оптимизации лечебной тактики для пациентов с перитонеальным канцероматозом. Ядром программы является интеграция циторедуктивной хирургии с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией в клиническую практику. К настоящему времени

выполнено более 800 комплексных лечебных процедур. Национальный институт рака — это международный онкологический справочный центр, который находится в привилегированном положении для проведения междисциплинарных исследований. Деятельность института развивалась в междисциплинарной среде с участием клиницистов, биологов, патологов и фармакологов. Исследования онкологической школы доктора Дерако позволили стандартизировать лечение перитонеального канцероматоза и определить рекомендации по лечению. Особое внимание было уделено редким поражениям брюшины при псевдомиксомах, серозных папиллярных карциномах и мезотелиомах брюшины [19, 20]. Результаты деятельности доктора Дерако способствовали развитию понимания вопросов перитонеального канцероматоза благодаря нескольким инициативам, таким как Миланская конференция в 2006 году. Занимая должность директора Международной группы по онкологическим заболеваниям, распространяющимся по брюшине, профессор Марчелло Дерако структурировал и скоординировал работу группы, собрав данные о более чем 1000 пациентах. Кроме того, научная школа профессора Дерако приложила усилия для распространения знаний о ПК, создав теоретические курсы Европейской школы онкологии брюшины.

Франция

Профессор Оливье Глеен (Olivier Glehen) возглавляет отделение общей и онкологической хирургии в госпитале Лиона (Hospices Civils de Lyon) и является директором онкологической школы перитонеального канцероматоза в Лионском университете I имени Клода Бернара (Universite Claude Bernard Lyon I). Основные научные и клинические интересы онкологической школы профессора Глеена связаны с лечением ПК (циторедуктивная хирургия, перитонэктомия и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия), лечением рака желудка и метастатических поражений печени [21]. В настоящее время научная группа доктора Глеена активно участвует в клинических и экспериментальных исследованиях ПК, рака желудка, метастазов в печени. Доктор Глеен выполняет более 200 комбинированных лечебных процедур в год в своем онкологическом отделении в госпитале Лиона при различных вариантах ПК, также разрабатывает аэрозольную внутрибрюшинную химиотерапию под давлением (PIPAC) [22, 23].

Доктор Франсуа Ноэль Жилли (François Noel Gilly) — профессор общей хирургии французского университета в Лионе и госпиталя Лиона. Всемирно признан его вклад в онкологическую хирургию и особенно в исследования ПК. В области онкологии брюшины он был международным пионером, проведя первую гипертермическую интраперитонеальную (внутрибрюшинную) химиотерапию в Европе в 1989 году у молодых женщин с раком желудка. Затем он применял сочетание методов циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии, продвигал данную методику во Франции и во всем мире, несмотря на первоначальный серьезный скептицизм

онкологического сообщества. С помощью своего анестезиолога Анни Клод Саяг Божар (Annie Claude Sayag Beaujard) он построил аппарат для гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии, при поддержке Университета Лион-1 разработал методику и обучил французских и иностранных хирургов [24]. Также организовал VI международный семинар по злокачественным новообразованиям брюшины в Лионе в 2008 году, где впервые были представлены результаты французского регистра, включающего более 1200 пациентов с ПК из 25 учреждений. С 2015 года является членом Французской национальной хирургической академии и Европейской хирургической ассоциации.

Германия

Профессор хирургии Помпилиу Писо (Pompiliu Piso) с 2011 года является руководителем отделения общей и висцеральной хирургии больницы Милосердных братьев Регенсбург (Barmherzige Brüder Regensburg), одной из крупнейших больниц Германии. Больница Милосердных братьев Регенсбург является учебным центром по циторедуктивной хирургии. В ней выполняется около 120 процедур каждый год. Помпилиу Писо является председателем Висцерального онкологического центра в том же учреждении, сертифицированного Немецким онкологическим обществом в отношении рака толстой кишки, желудка, пищевода, поджелудочной железы и печени. В 1995 году он одним из первых стал применять комбинированные методы лечения злокачественных новообразований брюшины в Германии.

Профессор Писо является членом нескольких национальных и международных профессиональных обществ и активно участвует в учебных курсах по хирургии, междисциплинарных семинарах, проводимых онкологами. В настоящее время он является председателем Ассоциации хирургической онкологии Германии и членом президиума Немецкого общества общей и висцеральной хирургии, дочернего общества ESSO [25, 26].

Профессор Беате Рау (Beate Rau) специализируется в хирургической онкологии, в частности в хирургии рака желудочно-кишечного тракта и грудной клетки. Более 25 лет она занимается хирургической онкологией, лечением ПК гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией, исследует различные технологии: технология фазированных решеток, термотерапия, индуцированная наночастицами, и др. Доктор Рау является членом Немецкого хирургического общества онкологии и сотрудничает с Международной группой по онкологическим заболеваниям, распространяющимся по брюшине. Ежегодно она организует курсы по обучению навыкам в области лечения ПК.

Заключение

Резюмируя, можно сказать, что на сегодняшний день перитонеальный канцероматоз с точки зрения общепринятой имплантационной теории рассматривается как локальный процесс. Вследствие этого все

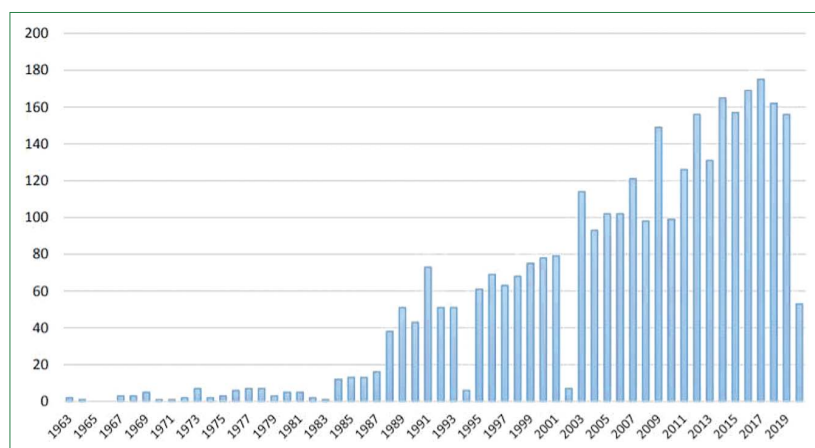


Рисунок 1. Динамика количества публикаций за 1963–2020 гг. по ключевой фразе «peritoneal carcinomatosis» по данным Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США (PubMed)
Figure 1. NCBI PubMed records retrieved with “peritoneal carcinomatosis” as query keyword for 1963–2020

разработанные и разрабатываемые методы терапии носят локорегиональный характер: циторедуктивная хирургия, гипертермическая интраперитонеальная (внутрибрюшинная) химиотерапия.

Ключевой международной организацией, консолидирующей специалистов в области перитонеального канцероматоза, является PSOGI. Несмотря на обширную географию членов PSOGI и глобальное обсуждение проблем лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом, остается масса нерешенных научных вопросов, что, в свою очередь, создает сложности в разработке качественно новых эффективных методов терапии. Подходы к разработке методов лечения ПК во многом схожи у всех членов PSOGI и в основном сводятся к различным вариантам циторедуктивной хирургии и внутрибрюшинной лекарственной терапии. Недостаточная эффективность данных методов во многом связана с существенными проблемами в понимании логики и сигналинга перитонеального канцероматоза.

Рассматривая перитонеальный канцероматоз как глобальную проблему, стоит отметить, что данной теме в России уделяется недостаточное внимание. По данным PubMed, за последние 5 лет по ключевому слову «peritoneal carcinomatosis» проиндексировано 649 публикаций (рис. 1), при этом по данным базы РИНЦ на русском языке по ключевому слову «перитонеальный канцероматоз» только 9 публикаций. Безусловно, и в России есть центры и специалисты-онкологи, занимающиеся вопросами ПК, но, на наш взгляд, это скорее точечное явление, нежели системное. Создание и развитие центров ПК в России послужит на благо онкологическим пациентам и развитию онкологии как науки в целом.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Соломенный С.В., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Минигазимов Р.С., Логинова М.В. Оценка состояния серозно-лимфатических люков при перитонеальном канцероматозе по данным сканирующей электронной микроскопии (на примере диафрагмальной брюшины). Креативная хирургия и онкология. 2014;(4):4–10. DOI: 10.24060/2076-3093-2014-0-4-4-10
2. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. Oncology. 2000;58(2):96–107. DOI: 10.1159/000012086
3. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. World J Gastrointest Oncol. 2010;2(1):31–5. DOI: 10.4251/wjgo.v2.i1.31
4. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A.C., Rivoire M., Baulieux J., et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer. 2000;88(2):358–63. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o
5. European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPSO). [cited 2020 Dec 20]. Available from: <http://www.essoweb.org/school-of-peritoneal-surface-oncology-es/>
6. Sugarbaker P.H., Chang D., Koslowe P. Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Cancer Treat Res. 1996;81:89–104. DOI: 10.1007/978-1-4613-1245-1_9
7. Sugarbaker P.H., Stuart O.A. Unusually favorable outcome of 6 consecutive patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with repeated doses of intraperitoneal paclitaxel. A case series. Surg Oncol. 2020;33:96–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.01.009
8. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal delivery of chemotherapeutic agents for the treatment of peritoneal metastases: current challenges and how to overcome them. Expert Opin Drug Deliv. 2019;16(12):1393–401. DOI: 10.1080/17425247.2019.1693997
9. Carr N.J., Bibeau F., Bradley R.F., Dartigues P., Feakins R.M., Geisinger K.R., et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. Histopathology. 2017;71(6):847–58. DOI: 10.1111/his.13324
10. Nors J., Funder J.A., Swain D.R., Verwaal V.J., Cecil T., Laurberg S., et al. Postoperative paralytic ileus after cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy. Pleura Peritoneum. 2019;5(1):20190026. DOI: 10.1515/pp-2019-0026
11. Farquharson M., Hollingshead J., Brendan M. (eds). Farquharson's Textbook of Operative General Surgery. 10th ed. CRC Press; 2014.
12. Brendan M., Heald R.J. (editors) Manual of Total Mesorectal Excision. CRC Press; 2013.
13. Canbay E., Yonemura Y. Peritoneal Surface Malignancies: A Curative Approach. 10th ed. Springer; 2015.
14. Ji Z.H., Peng K.W., Yu Y., Li X.B., Yonemura Y., Liu Y., et al. Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. Int J Hyperthermia. 2017;33(5):562–70. DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065
15. Coccolini F., Nardi M., Montori G., Ceresoli M., Celotti A., Cascinu S., et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. Int J Surg. 2018;51:120–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.008
16. Lin Y.L., Zhang J., Yan F.C., Jiang X., Ma R., Yang Z.R., et al. Establishment of patient-derived xenograft model of peritoneal mucinous carcinomatosis with signet ring cells and in vivo study on the efficacy and toxicity of intraperitoneal injection of 5-fluorouracil. Cancer Med. 2020;9(3):1104–14. DOI:10.1002/cam4.2766
17. Yang X.J., Huang C.Q., Suo T., Mei L.J., Yang G.L., Cheng F.L., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol. 2011;18(6):1575–81. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5
18. Huang C.Q., Min Y., Wang S.Y., Yang X.J., Liu Y., Xiong B., et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. Oncotarget. 2017;8(33):55657–83. DOI: 10.18632/oncotarget.17497
19. Guadagni S., Clementi M., Masedu F., Fiorentini G., Sarti D., Deraco M., et al. A pilot study of the predictive potential of chemosensitivity and gene expression assays using circulating tumour cells from

- patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4813. DOI: 10.3390/ijms21134813
- 20 Belfiore A., Busico A., Bozzi F., Brich S., Dallera E., Conca E., et al. Molecular signatures for combined targeted treatments in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5817. DOI: 10.3390/ijms20225817
 - 21 Glehen O., Gilly F.N. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):649–71. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00037-1
 - 22 Alyami M., Hübner M., Grass F., Bakrin N., Villeneuve L., Laplace N., et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):e368–77. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30318-3
 - 23 Glehen O., Osinsky D., Beaujard A.C., Gilly F.N. Natural history of peritoneal carcinomatosis from non gynecologic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):729–39, XIII. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00044-9
 - 24 Glehen O., Gilly F.N., Cotte E. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer: the end of skepticism? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1524–6. DOI: 10.1245/s10434-011-1632-4
 - 25 Rau B., Brandl A., Piso P., Pelz J., Busch P., Demtröder C., et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer.* 2020;23(1):11–22. DOI: 10.1007/s10120-019-00978-0
 - 26 Vassos N., Piso P. Metastatic colorectal cancer to the peritoneum: current treatment options. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(10):49. DOI: 10.1007/s11864-018-0563-8
 - adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology.* 2017;71(6):847–58. DOI: 10.1111/his.13324
 - 10 Nors J., Funder J.A., Swain D.R., Verwaal V.J., Cecil T., Laurberg S., et al. Postoperative paralytic ileus after cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy. *Pleura Peritoneum.* 2019;5(1):20190026. DOI: 10.1515/pp-2019-0026
 - 11 Farquharson M., Hollingshead J., Brendan M. (eds). *Farquharson's Textbook of Operative General Surgery.* 10th ed. CRC Press; 2014.
 - 12 Brendan M., Heald R.J. (editors) *Manual of Total Mesorectal Excision.* CRC Press; 2013.
 - 13 Canbay E., Yonemura Y. *Peritoneal Surface Malignancies: A Curative Approach.* 10th ed. Springer; 2015.
 - 14 Ji Z.H., Peng K.W., Yu Y., Li X.B., Yonemura Y., Liu Y., et al. Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(5):562–70. DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065
 - 15 Cocolini F., Nardi M., Montori G., Ceresoli M., Celotti A., Cascinu S., et al. Neoadjuvant chemotherapy advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg.* 2018;51:120–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.008
 - 16 Lin Y.L., Zhang J., Yan F.C., Jiang X., Ma R., Yang Z.R., et al. Establishment of patient-derived xenograft model of peritoneal mucinous carcinomatosis with signet ring cells and in vivo study on the efficacy and toxicity of intraperitoneal injection of 5-fluorouracil. *Cancer Med.* 2020;9(3):1104–14. DOI:10.1002/cam4.2766
 - 17 Yang X.J., Huang C.Q., Suo T., Mei L.J., Yang G.L., Cheng F.L., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1575–81. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5
 - 18 Huang C.Q., Min Y., Wang S.Y., Yang X.J., Liu Y., Xiong B., et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget.* 2017;8(33):55657–83. DOI: 10.18632/oncotarget.17497
 - 19 Guadagni S., Clementi M., Masedu F., Fiorentini G., Sarti D., Deraco M., et al. A pilot study of the predictive potential of chemosensitivity and gene expression assays using circulating tumour cells from patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4813. DOI: 10.3390/ijms21134813
 - 20 Belfiore A., Busico A., Bozzi F., Brich S., Dallera E., Conca E., et al. Molecular signatures for combined targeted treatments in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5817. DOI: 10.3390/ijms20225817
 - 21 Glehen O., Gilly F.N. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):649–71. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00037-1
 - 22 Alyami M., Hübner M., Grass F., Bakrin N., Villeneuve L., Laplace N., et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):e368–77. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30318-3
 - 23 Glehen O., Osinsky D., Beaujard A.C., Gilly F.N. Natural history of peritoneal carcinomatosis from non gynecologic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):729–39, XIII. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00044-9
 - 24 Glehen O., Gilly F.N., Cotte E. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer: the end of skepticism? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1524–6. DOI: 10.1245/s10434-011-1632-4
 - 25 Rau B., Brandl A., Piso P., Pelz J., Busch P., Demtröder C., et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer.* 2020;23(1):11–22. DOI: 10.1007/s10120-019-00978-0
 - 26 Vassos N., Piso P. Metastatic colorectal cancer to the peritoneum: current treatment options. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(10):49. DOI: 10.1007/s11864-018-0563-8

References

- 1 Gantsev S.K., Solomenniy S.V., Gantsev K.S., Kzyrgalin S.R., Minigazimov R.S., Loginova M.V. Assessment of serous lymph hatches in peritoneal carcinomatosis (diaphragmatic peritoneum) by scanning electron microscopy. *Creative surgery and oncology.* 2014;(4):4–10 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2014-0-4-4-10
- 2 Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology.* 2000;58(2):96–107. DOI: 10.1159/000012086
- 3 Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(1):31–5. DOI: 10.4251/wjgo.v2.i1.31
- 4 Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A.C., Rivoire M., Baulieux J., et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000;88(2):358–63. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cnrcr16>3.0.co;2-o
- 5 European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPPO) [cited 2020 Dec 20]. Available from: <http://www.essoweb.org/school-of-peritoneal-surface-oncology-es/>
- 6 Sugarbaker P.H., Chang D., Koslowe P. Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 1996;81:89–104. DOI: 10.1007/978-1-4613-1245-1_9
- 7 Sugarbaker P.H., Stuart O.A. Unusually favorable outcome of 6 consecutive patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with repeated doses of intraperitoneal paclitaxel. A case series. *Surg Oncol.* 2020;33:96–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.01.009
- 8 Sugarbaker P.H. Intraperitoneal delivery of chemotherapeutic agents for the treatment of peritoneal metastases: current challenges and how to overcome them. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019;16(12):1393–401. DOI: 10.1080/17425247.2019.1693997
- 9 Carr N.J., Bibeau F., Bradley R.F., Dartigues P., Feakins R.M., Geisinger K.R., et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-92-99>

Стромально-васкулярная фракция: биология и потенциальное применение

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

Казихинов Альберт Альфритович —
д.м.н., профессор, кафедра
урологии с курсом ИДПО

Казихинов Рустем Альфритович —
к.м.н., доцент, кафедра
урологии с курсом ИДПО

Агавердиев Мурад Арифович —
кафедра урологии с курсом
ИДПО

Гареев Ильгиз Фанилевич —
к.м.н., Центральная
научно-исследовательская
лаборатория (ЦНИЛ),
orcid.org/0000-0002-4965-0835

Бейлерли Озал Арзуман оглы —
Центральная научно-
исследовательская
лаборатория (ЦНИЛ),
orcid.org/0000-0002-6149-5460

Мазоров Баходур Зурибекович —
кафедра урологии с курсом
ИДПО

В.Н. Павлов, А.А. Казихинов, Р.А. Казихинов, М.А. Агавердиев, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Б.З. Мазоров*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Гареев Ильгиз Фанилевич, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Аннотация

Стромально-васкулярную фракцию (СВФ) можно определить как гетерогенную популяцию свежевыделенных клеток из жировой ткани после ферментативной диссоциации с последующим центрифугированием. Эта популяция клеток включает множество различных типов клеток, таких как стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ), эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перициты, фибробласты, макрофаги, Т-лимфоциты и т. д., но не включает зрелые адипоциты. Основным компонентом СВФ являются СКЖТ, которые способны к самообновлению и мультипотентной дифференцировке. Со времен открытия и изучения СВФ были проведены многочисленные исследования возможностей ее клинического применения, показавшие значительные успехи в использовании СВФ при лечении различных заболеваний и травм. За последние 10 лет наблюдается тенденция к увеличению количества публикаций, в которых показаны фундаментальные и клинические исследования о терапевтическом использовании СВФ. За это время было разработано множество различных методов и устройств для выделения СВФ из липоаспирата человека, полученного посредством липосакции, и постоянно растет число отчетов о результатах доклинических и клинических исследований в пользу безопасности и эффективности СВФ. В данной обзорной статье мы обсудим основные свойства и функции клеточной популяции СВФ, а также эффективность и безопасность ее применения в терапии заболеваний человека.

Ключевые слова: стромально-васкулярная фракция, клеточная терапия, стволовые клетки, жировая ткань, клеточный состав

Для цитирования: Павлов В.Н., Казихинов А.А., Казихинов Р.А., Агавердиев М.А., Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Мазоров Б.З. Стромально-васкулярная фракция: биология и потенциальное применение. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):92–99. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-92-99>

Stromal Vascular Fraction: Biology and Application Outlook

Valentin N. Pavlov, Albert A. Kazikhinurov, Rustem A. Kazikhinurov, Murad A. Agaverdiev, Ilgiz F. Gareev*,
Ozal A. Beylerli, Bakhodur Z. Mazorov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Ilgiz F. Gareev, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Abstract

Stromal vascular fraction (SVF) is a heterogeneous cell extract obtained with enzymatic dissociation of adipose tissue followed by centrifugation. This population includes many different cell types, i.e. adipose tissue stem cells (ATSCs), vascular endothelial and smooth muscle cells and their precursors, pericytes, fibroblasts, macrophages, T-lymphocytes, etc., excluding mature adipocytes. The main SVF component is ATSCs capable of self-renewal and multipotent differentiation. Since early research on SVF, an extensive effort has been aimed at understanding its clinical applications promoting a significant progress in the SVF use for treatment of various diseases and injuries. The past decade has witnessed an upward publication trend in basic and clinical research into the SVF therapeutic value. Manifold methods and devices for the SVF isolation from human liposuction lipoaspirate have been developed, continuously contributing to preclinical and clinical trials of its safety and efficacy. This review discusses the main properties and functions of the SVF cell population, its efficacy and safety for human therapy.

Keywords: stromal vascular fraction, cell therapy, stem cells, adipose tissue, cell composition

For citation: Pavlov V.N., Kazikhinurov A.A., Kazikhinurov R.A., Agaverdiev M.A., Gareev I.F., Beylerli O.A., Mazorov B.Z. Stromal Vascular Fraction: Biology and Application Outlook. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):92–99. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-92-99>

Valentin N. Pavlov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS
Corresponding Member,
Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0003-2125-4897

Albert A. Kazikhinurov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education

Rustem A. Kazikhinurov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education

Murad A. Agaverdiev —
Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education

Ilgiz F. Gareev —
Cand. Sci. (Med.), Central
Research Laboratory,
orcid.org/0000-0002-4965-0835

Ozal A. Beylerli —
Central Research Laboratory,
orcid.org/0000-0002-6149-5460

Bakhodur Z. Mazorov —
Department of Urology
with a Course of Advanced
Professional Education

Введение

Клеточная терапия определяется как трансплантация человеческих клеток для замены или восстановления поврежденных тканей и/или клеток, где стромально-васкулярная фракция (СВФ) занимает особое место [1]. СВФ представляет собой гетерогенную универсальную клеточную систему, и степень гетерогенности зависит от множества факторов, таких как место забора жировой ткани, методы выделения и собственный патологический статус пациента [1]. На сегодня не существует

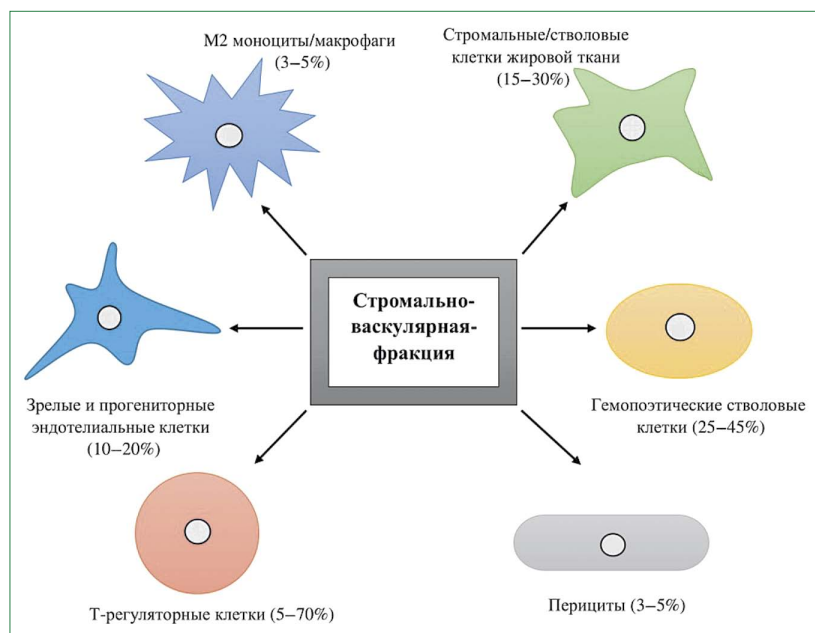


Рисунок 1. Основная клеточная популяция стромально-васкулярной фракции (СВФ)
Figure 1. Main cell composition of stromal vascular fraction (SVF)

Образец	Заболевание или травма	Фаза	Безопасность и эффективность
СКЖТ	Свищ прямой кишки (перианальный свищ)	II	Безопасное и эффективное лечение. Повышенная скорость заживления свищей в группе, получавшей клеточную терапию
СКЖТ	Свищ прямой кишки при болезни Крона	I	Безопасная процедура
СВФ	Радиодермит	I	Безопасное и эффективное лечение. Улучшение или ремиссия поражений
СВФ	Стрессовое недержание мочи у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию	I	Безопасная процедура. Видимые улучшения по нескольким параметрам
СВФ	Идиопатический фиброз легких	I	Безопасная процедура
СВФ	Дефект и деформация мягких тканей лица	I	Безопасная процедура
СКЖТ	Повреждение спинного мозга	I	Безопасная процедура

Таблица 1. Список некоторых клинических испытаний, в которых используется стромальная сосудистая фракция (СВФ) или стволовые клетки, полученные из жировой ткани (СКЖТ)
Table 1. Selected clinical trials exploiting stromal vascular fraction (SVF) or adipose tissue stem cells (ATSC)

единого определения, позволяющего различать конкретные пропорции этих составляющих друг к другу. Ясно то, что СВФ представляет собой динамическую популяцию клеток с потенциально значимой пользой в клинике. Известно, что СВФ содержит эндотелиальные клетки (ЭК), гладкомышечные клетки, муральные клетки, фибробласты, макрофаги, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) / другие фенотипы стволовых клеток и т. д. (рис. 1) [2].

Среди этих клеток основное внимание было сосредоточено на характеристиках и функциях стромальных/стволовых клеток, полученных из жировой ткани, которые обычно называют стволовыми клетками, полученными из жировой ткани (СКЖТ) или МСК жировой ткани [3]. СВФ используется в течение многих лет в пластической хирургии для регенерации тканей методом аутологичной трансплантации, без какого-либо акцента на потенциальную аллогенную роль СВФ [4]. Кроме того, ангиогенные свойства, противовоспалительная и иммуномодулирующая активность СВФ также позволяет рассматривать их как потенциальную клеточную терапию при различных заболеваниях и травмах [5].

Клиническое использование методов лечения на основе аутологичных клеток с использованием жировой ткани в качестве источника клеток может осуществляться с использованием двух различных подходов: с использованием выращенных СКЖТ или свежеевыделенной СВФ (табл. 1). На процесс принятия решений влияют различные факторы, но наиболее важными из них являются необходимые нормативные требования, наличие утвержденных правил GMP (надлежащая производственная практика), связанные с этим затраты, дозировка клеток и время обработки. Использование выращенных культур СКЖТ позволяет персоналу очищать и увеличивать количество клеток-предшественников с течением времени (несколько недель) в культуре, что создает последовательную и относительно однородную популяцию клеток. Эта процедура проводится в строго контролируемых условиях правил GMP, но является дорогостоящей и занимает несколько недель, чтобы подготовить рабочий образец для инъекций [6, 7]. Использование свежееизолированных образцов СВФ в месте оказания медицинской помощи в режиме реального времени во время одной и той же хирургической процедуры имеет важные преимущества: меньшая вероятность инфицирования (особенно при использовании закрытых устройств обработки), более быстрая обработка и клиническое применение, а также меньшие связанные с этим расходы [8].

Фармацевтическая промышленность активно участвует в клеточной терапии и поддерживает клиническое использование культивируемых клеток. И наоборот, биотехнологические компании, которые создают или производят медицинские устройства, продвигают использование свежеевыделенных клеток, готовых к использованию у постели больного. У обеих стратегий есть свои плюсы и минусы, но удивительно мало научных или клинических исследований, сравнивающих

оба типа клеток для одного и того же заболевания или клинического показания. Существует неопределенность в отношении того, какая популяция клеток будет более эффективной при различных клинических состояниях: гетерогенная СВФ или культуры СКЖТ. Несколько исследований показали улучшенные результаты со свежеполученными образцами СВФ по сравнению с культурами СКЖТ. Например, Semon и др. сообщили, что внутрибрюшинная инъекция в количестве 1 миллиона клеток СВФ была более эффективной, чем СКЖТ, с ингибированием прогрессирования аутоиммунного энцефаломиелимита *in vivo* [8]. В другом исследовании Jurgens и др. были показаны лучшие результаты свежeweделенных образцов СВФ по сравнению с культивируемыми СКЖТ в стимулировании регенерации хрящевой ткани и субхондральной кости *in vivo* [9]. Все эти исследования показали безопасность и осуществимость клеточной терапии на основе СВФ без каких-либо побочных эффектов. В последнем исследовании Wu и др. в 2016 году продемонстрировали, что СВФ лучше, чем СКЖТ; при использовании СВФ происходило более быстрое формирование нового хрящевого матрикса при совместной инкубации с первичными хондроцитами человека *in vitro* [10].

Описание различных методов, доступных для выделения СВФ

Методы выделения СВФ: ферментативный и механический метод выделения

Существует множество методов, доступных для выделения СВФ, но в целом они делятся на две основные категории: те, которые используют протеолитические ферменты для диссоциации липоаспирата (ферментативный метод), и те, которые не используют (механический метод). Механический метод включает такие подходы, как промывание, встряхивание, вибрация или центрифугирование, чтобы отделить популяции клеток СВФ от липоаспирата. Ферментативный метод сочетает промывание и встряхивание с использованием протеолитических ферментов, способствующих диссоциации тканей. У обоих методов есть свои преимущества и недостатки (табл. 2) [11, 12].

Ручные, полуавтоматические и автоматизированные системы выделения СВФ

Существует множество систем выделения, которые коммерчески доступны. Эти системы упрощают процесс, предоставляя все необходимые расходные материалы и реагенты в одноразовом комплекте. Они предлагают заметное преимущество в виде замкнутых систем, что снижает риск загрязнения во время выделения и может устранить необходимость в защитном кожухе биобезопасности [13]. Коммерчески доступные наборы (kit), как правило, менее изменчивы, чем традиционные методы, использующие лабораторное оборудование и стеклянную посуду (например, делительную воронку, химические стаканы) [14]. Этот подход лучше с нормативной точки зрения, поскольку производители могут уже иметь профили безопасности продукта

и характеристики, доступные для использования потребителями.

Существуют 3 основных уровня коммерческих систем: ручная, полуавтоматическая и полностью автоматизированная [14, 15]. По мере увеличения уровня автоматизации возрастает и стоимость эксплуатации, при этом ручные методы обходятся дешевле, чем автоматизированные или полуавтоматические системы; тем не менее по мере увеличения автоматизации от технического специалиста требуется меньше навыков. Ручные методы требуют использования стандартного лабораторного оборудования (например, центрифуга, лабораторный шейкер с подогревом, кожух биозащиты) и хорошо обученный персонал для выполнения каждого шага процесса. Полуавтоматические системы требуют некоторого вмешательства персонала во время процесса выделения, но этот процесс упрощается за счет специального устройства, которое может автоматически выполнять несколько этапов процесса выделения. Полностью автоматизированные системы практически не требуют вмешательства пользователя и содержат все необходимое оборудование для проведения полного выделения СВФ в рамках единой закрытой системы. Обычно от персонала требуется только ввести в систему липоаспират и ферменты диссоциации тканей, и устройство будет проводить весь процесс выделения. Существуют системы выделения в различных ценовых диапазонах, чтобы удовлетворить потребности и финансовые возможности различных лабораторий и клиницистов; однако лаборатории и клиники должны знать, что результаты различных систем выделения могут значительно отличаться [16–18].

Контроль качества и анализ безопасности СВФ

Инфекционный контроль

При проведении терапии в клинических условиях с использованием СВФ инфекционный контроль является наиболее важной мерой контроля качества с точки

Ферментативный метод	Механический метод
Ферментативный метод позволяет получить значительно больше ядерных клеток из эквивалентной массы ткани, чем механический метод, и имеет тенденцию выделять более низкую частоту по содержанию клеток гематопозитического происхождения и более высокую частоту содержания стромальных/стволовых клеток. Использование протеолитических ферментов, обычно коллагеназы и/или нейтральной протеазы, может потенциально внести дополнительный риск в процесс, поскольку любой из них может потенциально вызвать аллергическую реакцию или нежелательное разрушение ткани <i>in vivo</i> , если не удаляется или не нейтрализуется надлежащим образом во время выделения	Преимущество механического метода состоит в том, что он менее дорог и занимает немного времени по сравнению с ферментативным методом, потому что нет необходимости покупать дорогостоящие протеолитические ферменты, пригодные для надлежащей производственной практики (GMP), и нет необходимости включать стадию расщепления в процесс выделения. Механический метод обычно занимает от 20 до 40 минут, тогда как ферментативный метод обычно занимает от 60 до 90 минут. Механический метод может быть экономически эффективным в лабораторных условиях, где может не потребоваться большого количества клеток или ткани, но ферментативный метод, как правило, идеален для применения в клинических условиях из-за лучшего фенотипического состава выделенных клеток

Таблица 2. Преимущества и недостатки методов выделения стромально-васкулярной фракции (СВФ)

Table 2. Pros and contras of stromal vascular fraction (SVF) extraction methods

зрения обеспечения безопасности пациентов. Два основных теста, которые необходимо провести для оценки стерильности образца для введения человеку, — это окрашивание по Граму и культуры аэробных и анаэробных бактерий [19, 20]. Введение терапевтического продукта не должно продолжаться до тех пор, пока результаты окрашивания по Граму не будут отрицательными. Если получен положительный результат окрашивания по Граму, что означает наличие бактерий, процедура не должна продолжаться. В случае положительного результата аэробной или анаэробной культуры за субъектом следует внимательно следить на предмет признаков инфекции [21].

Тестирование на бактериальный эндотоксин

Тестирование на бактериальный эндотоксин также имеет жизненно важное значение с точки зрения оценки безопасности образцов СВФ [22]. Бактериальные эндотоксины — это липополисахариды, присутствующие в клеточной мембране грамотрицательных бактерий, которые потенциально могут вызывать лихорадку или инфекционное заболевание на достаточно высоких уровнях концентрации [23]. Максимально безопасное количество эндотоксинов, которое может присутствовать в образце, известно как предел обнаружения эндотоксинов [24]. Предел обнаружения эндотоксина определяется в зависимости от веса пациента, объема образца и метода введения. Общая глава фармакопеи США (USP) <85> содержит полные инструкции по определению предела обнаружения эндотоксина, разрешенного Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) (USP <85>) [25]. Повышенный уровень эндотоксина может быть индикатором серьезного бактериального загрязнения образца во время процесса выделения. Кроме того, в СВФ будут присутствовать эндотоксины в результате использования протеолитических ферментов, поскольку ферменты обычно имеют бактериальное происхождение. В конечном лиофилизированном продукте остаются остаточные уровни эндотоксина в результате производственного процесса. Ведущим анализом, используемым для оценки уровня бактериального эндотоксина, является анализ, основанный на использовании реактива, представляющего собой лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-реактив) [26].

Подсчет ядерных клеток

Подсчет ядерных клеток и оценка их жизнеспособности имеют решающее значение для правильного приготовления дозы. Выделение СВФ варьируется первую очередь из-за вариабельности пациента. Для «рабочего образца» СВФ необходимо выделить минимальное количество жизнеспособных ядерных клеток, жизнеспособность которых выше определенного уровня (обычно $\geq 70\%$) [27]. Если выделение СВФ не соответствует заранее определенным критериям выпуска партии образцов, то терапию не следует начинать или продолжать.

Количество ядерных клеток и жизнеспособность клеток являются показателями эффективности процесса выделения и будут использоваться для обеспечения точного дозирования. Очень важно знать средний выход клеток (количество ядерных клеток на грамм ткани), поскольку разные методы и/или системы могут давать разные результаты [14, 15].

Проточная цитометрия

Проточная цитометрия позволяет идентифицировать количество различных типов клеток, присутствующих в конечном продукте. Для СВФ, поскольку это гетерогенная популяция клеток, это важно, поскольку существуют значительные различия между методами выделения СВФ. Целью проточной цитометрии является определение пропорций различных типов клеток, содержащихся в СВФ, и, что наиболее важно, содержания СКЖТ (обычно $< 2\%$) [28]. Обычно маркерами для проверки клеточной популяции в СВФ являются кластеры дифференцировки (CD): CD31, CD34, CD45, CD90 и CD105, при этом популяция клеток-мишеней представляет собой клетки, которые имеют CD45⁺, CD31⁺, CD73⁺, CD90⁺ и CD105⁺ [29].

Остаточные протеолитические ферменты

Если в методах по выделению СВФ используются протеолитические ферменты, такие как коллагеназа, есть вероятность риска наличия остаточных протеолитических ферментов в конечном продукте. Токсичность остаточных ферментов в отношении клеточной популяции СВФ до конца не изучена, но теоретически может привести к аллергической реакции или нежелательной деградации ткани *in vivo*, если ее не удалить надлежащим образом (см. тестирование на бактериальный эндотоксин) [30]. Уровень остаточного фермента можно измерить с помощью ряда различных анализов, но наиболее распространенным является анализ, основанный на использовании субстрата N-[3-(2-furyl) acryloyl]-Phe-Gly-Gly (FAPGG) [31]. Хотя это не обязательно проводить при каждом выделении образцов СВФ, важно продемонстрировать на достаточно большом размере выборки, что уровень протеолитических ферментов, присутствующих в конечном продукте, настолько низок, что они не являются клинически значимыми и не представляют значительного риска.

Анализ колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕФ)

Анализ колониеобразующих единичных фибробластов (КОЕФ) является эффективным и точным методом для количественного определения количества СКЖТ в образце СВФ [32]. Этот анализ позволяет оценить количество колоний, образовавшихся после культивирования, что является общим показателем частоты и свойств роста СКЖТ. Анализ КОЕФ, проводимый в tandem с панелью проточной цитометрии с 6 CD-маркерами, дает точную оценку состава образца СВФ, как только набор данных станет достаточно большим [32]. Один из ярких примеров эффективности анализа

КОЕФ на СВФ был продемонстрирован в работе/протоколе Nicok и Hedrick [33].

Онкогенез

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении биологии опухолей, изучении механизмов контроля метастазирования опухолей, апоптоза, инвазии, ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток. Эти данные были получены при изучении клеточного состава и микроокружения опухолей, различных внутриклеточных путей передачи сигналов, молекулярных процессов онкогенеза [34]. На сегодня проводится множество доклинических и клинических исследований по применению стволовых клеток (МСК и СКЖТ) для лечения некоторых заболеваний человека [35]. Однако до сих пор нет достаточных оснований для того, чтобы признать введение СВФ или СКЖТ абсолютно безопасным. В частности, существуют работы *in vitro* и *in vivo*, что некоторые типы клеток из популяции СВФ способны провоцировать развитие, рост и прогрессирование опухолей [36–38].

Тропизм, или миграция, стволовых клеток (например, МСК и СКЖТ) к ложу опухоли изучен недостаточно хорошо, однако может иметь два диаметрально противоположных значения. В исследовании, проведенном в 2017 году Shammas и др., была показана возможность использования СКЖТ в качестве переносчика цитотоксических агентов в опухоль *in vitro* (клеточная линия SKBR3 (аденокарциномы молочной железы)) [39]. При этом проникновение стволовых клеток в ложе опухоли рассматривается как серьезная опасность — источник риска рецидива [40]. Однако результаты данного исследования показывают, что доставка лекарств с применением СКЖТ в качестве переносчика обходится без изменения клеточного фенотипа. После фотоактивации гибель соседних раковых клеток под воздействием препарата демонстрирует потенциал СКЖТ как средства доставки в терапии опухолей.

Ряд исследований показали, что зрелые адипоциты способны стимулировать опухолевые клетки рака груди. Белая жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, способный секретировать гормоны, факторы роста и цитокины, такие как инсулин, лептин, адипонектин, фактор роста гепатоцитов (HGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF1). Эти адипокины являются не только важными компонентами метаболизма, но они также могут способствовать прогрессированию ближайшей опухоли. Однако, как уже известно, среди популяций клеток СВФ нет зрелых адипоцитов, что указывает на безопасность применения СВФ в этом отношении [41, 42]. Lee и др. в своем исследовании изучили влияния СВФ и трансплантированного жира на рак груди *in vivo* [43]. Из результатов было видно, что изначальный объем опухоли, составлявший 43,6, 42,3, 48,7 и 42,4 мм³ в исходный момент времени, стал 6780, 5940, 6080 и 5570 мм³ через 8 недель в четырех исследовательских группах А, В, С и D соответственно (группа А — контроль; группа В — вводили 30 мкл СВФ; группа С — вводили

0,5 мл жира и 30 мкл физиологического раствора; группа D — вводили 0,5 мл жира и 30 мкл СВФ). Другими словами, по сравнению с исходными значениями сразу после введения трансплантата (СВФ и жировая ткань), группы А, В, С и D показали среднее процентное увеличение на 12 270, 12 610, 12 530 и 14 060 %. При контрольном обследовании через 8 недель после трансплантации не было обнаружено отдаленных метастазов ни в одной группе.

Известно, что СВФ при реконструктивных операциях после мастэктомии является мощной добавкой, которая может увеличивать количество эпителиальных клеток-предшественников в тканях молочной железы [44]. Поскольку в предыдущих исследованиях упоминалось, что СКЖТ, обнаруженные в СВФ, являются потенциальным источником пролиферации, миграции и метастазирования клеток рака молочной железы, следует соблюдать осторожность при использовании СВФ в качестве добавки [45, 46]. В исследовании Lee и др. было показано увеличение объема рака груди примерно на 14,6 % через 2 месяца по сравнению с контрольной группой. Однако, основываясь на данных о влиянии СВФ на рост соседней опухоли и выживаемости жирового трансплантата, полученных в результате данного эксперимента, следует провести дополнительные исследования с моделями, использующими жировой трансплантат после иссечения ткани рака молочной железы. К тому же изучение изменений результатов должно основываться на количестве клеток СВФ в зависимости от различных концентраций СВФ в смешанных инъекциях. Другими словами, использование СВФ и СКЖТ имеет особое значение для реконструкции после мастэктомии у пациенток с раком груди. Следовательно, в ближайшем будущем необходимо провести дополнительные доклинические исследования по оценке взаимодействия клеток СВФ и СКЖТ с более широким спектром типов опухолей. Есть веские аргументы в пользу того, что клинические исследования должны тщательно регулироваться и контролироваться на предмет результатов до тех пор, пока не будет лучше изучено канцерогенное действие клеток, полученных из жировой ткани.

Заключение

СВФ представляет собой гетерогенную популяцию клеток, которые, взаимодействуя друг с другом, могут воздействовать на процессы регенерации, ангиогенеза и иммуномодуляции. Однако конкретные механизмы синергетического взаимодействия клеток СВФ все еще требуют дальнейшего изучения. И хотя СВФ продемонстрировала хороший терапевтический эффект во многих исследованиях, все еще необходимо дальнейшее изучение, чтобы определить, имеются ли побочные эффекты данной терапии. Любая процедура в клинических условиях, включающая выделение и/или использование СВФ, полученной из жировой ткани человека, должна сопровождаться максимальным контролем качества и безопасности. Также настоятельно рекомендуется проводить подсчет клеток и анализ жизнеспособности в каждом случае с использованием

СВФ или ее отдельных клеток. Оценка влияния клеток СВФ на лечение различных заболеваний и травм, включая выживаемость клеток, скорость пролиферации и трансформации, а также определение характеристик трансформированных клеток, все еще требует изучения и решения в будущих исследованиях. Мы ожидаем, что в недалеком будущем появятся результаты исследований с исчерпывающими ответами, подтверждающие эффективность, качество и безопасность СВФ и ее использования для терапии в условиях рутинной клинической практики.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Andia I., Maffulli N., Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(12):1289–305. DOI: 10.1080/14712598.2019.1671970
- Ramakrishnan V.M., Boyd N.L. The adipose stromal vascular fraction as a complex cellular source for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(4):289–99. DOI: 10.1089/ten.TEB.2017.0061
- Yao Y., Dong Z., Liao Y., Zhang P., Ma J., Gao J., et al. Adipose extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: a novel adipose tissue-derived injectable for stem cell therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(4):867–79. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003214
- Rasmussen B.S., Sørensen C.L., Kurbegovic S., Ørholt M., Talmann M.M., Herly M., et al. Cell-enriched fat grafting improves graft retention in a porcine model: a dose-response study of adipose-derived stem cells versus stromal vascular fraction. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(3):397e–408e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005920
- Nürnberg S., Lindner C., Maier J., Strohmeyer K., Würzer C., Slezak P., et al. Adipose-tissue-derived therapeutic cells in their natural environment as an autologous cell therapy strategy: the microtissue-stromal vascular fraction. *Eur Cell Mater.* 2019;37:113–33. DOI: 10.22203/eCM.v037a08
- Fritsche E., Volk H.D., Reinke P., Abou-El-Enein M. Toward an optimized process for clinical manufacturing of CAR-Treg cell therapy. *Trends Biotechnol.* 2020;38(10):1099–112. DOI: 10.1016/j.tibtech.2019.12.009
- Aghayan H.R., Payab M., Mohamadi-Jahani F., Aghayan S.S., Larijani B., Arjmand B. GMP-compliant production of human placenta-derived mesenchymal stem cells. *Methods Mol Biol.* 2021;2286:213–25. DOI: 10.1007/978-1-4939-9473-1_8
- Semon J.A., Zhang X., Pandey A.C., Alandete S.M., Maness C., Zhang S., et al. Administration of murine stromal vascular fraction ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(10):789–96. DOI: 10.5966/sctm.2013-0032
- Jurgens W.J., Kroeze R.J., Zandieh-Doulabi B., van Dijk A., Rinders G.A., Smit T.H., et al. One-step surgical procedure for the treatment of osteochondral defects with adipose-derived stem cells in a caprine knee defect: a pilot study. *Biores Open Access.* 2013;2(4):315–25. DOI: 10.1089/biores.2013.0024
- Wu L., Prins H.J., Leijten J., Helder M.N., Evseenko D., Moroni L., et al. Chondrocytes cocultured with stromal vascular fraction of adipose tissue present more intense chondrogenic characteristics than with adipose stem cells. *Tissue Eng Part A.* 2016;22(3–4):336–48. DOI: 10.1089/ten.TEA.2015.0269
- Brown J.C., Shang H., Li Y., Yang N., Patel N., Katz A.J. Isolation of adipose-derived stromal vascular fraction cells using a novel point-of-care device: cell characterization and review of the literature. *Tissue Eng Part C Methods.* 2017;23(3):125–35. DOI: 10.1089/ten.TEC.2016.0377
- van Dongen J.A., Harmsen M.C., Stevens H.P. Isolation of stromal vascular fraction by fractionation of adipose tissue. *Methods Mol Biol.* 2019;1993:91–103. DOI: 10.1007/978-1-4939-9473-1_8
- Gentile P., Calabrese C., De Angelis B., Pizzicannella J., Kothari A., Garcovich S. Impact of the different preparation methods to obtain human adipose-derived stromal vascular fraction cells (AD-SVFs) and human adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs): enzymatic digestion versus mechanical centrifugation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5471. DOI: 10.3390/ijms20215471
- Lee S.J., Lee C.R., Kim K.J., Ryu Y.H., Kim E., Han Y.N., et al. Optimal condition of isolation from an adipose tissue-derived stromal vascular fraction for the development of automated systems. *Tissue Eng Regen Med.* 2020;17(2):203–8. DOI: 10.1007/s13770-019-00238-3
- Aronowitz J.A., Lockhart R.A., Hakakian C.S. A method for isolation of stromal vascular fraction cells in a clinically relevant time frame. *Methods Mol Biol.* 2018;1773:11–9. DOI: 10.1007/978-1-4939-7799-4_2
- Haack-Sørensen M., Follin B., Juhl M., Brorsen S.K., Søndergaard R.H., Kastrup J., et al. Culture expansion of adipose derived stromal cells. A closed automated Quantum Cell Expansion System compared with manual flask-based culture. *J Transl Med.* 2016;14(1):319. DOI: 10.1186/s12967-016-1080-9
- Ghiasloo M., Lobato R.C., Diaz J.M., Singh K., Verpaele A., Tonnard P. Expanding clinical indications of mechanically isolated stromal vascular fraction: a systematic review. *Aesthet Surg J.* 2020;40(9):NP546–60. DOI: 10.1093/asj/sjaa111
- Karina K., Rosliana I., Rosadi I., Schwartz R., Sobariah S., Afini I., et al. Safety of technique and procedure of stromal vascular fraction therapy: from liposuction to cell administration. *Scientifica (Cairo).* 2020;2020:2863624. DOI: 10.1155/2020/2863624
- Basso S., Compagno F., Zelini P., Giorgiani G., Boghen S., Bergami E., et al. Harnessing T Cells to control infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2020;11:567531. DOI: 10.3389/fimmu.2020.567531
- Wada A., Nishio N., Yokoi S., Tsuzuki H., Mukoyama N., Maruo T., et al. Safety and feasibility of fat injection therapy with adipose-derived stem cells in a rabbit hypoglossal nerve paralysis model: A pilot study. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(2):274–80. DOI: 10.1016/j.anl.2020.08.003
- Yoshitani J., Kabata T., Arakawa H., Kato Y., Nojima T., Hayashi K., et al. Combinational therapy with antibiotics and antibiotic-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):11182. DOI: 10.1038/s41598-020-68184-y
- Schneider M., Razdan S., Miller A.M., Briceno M.E., Barua S. Current technologies to endotoxin detection and removal for biopharmaceutical purification. *Biotechnol Bioeng.* 2020;117(8):2588–609. DOI: 10.1002/bit.27362
- Monteiro H.F., Faciola A.P. Ruminal acidosis, bacterial changes, and lipopolysaccharides. *J Anim Sci.* 2020;98(8):skaa248. DOI: 10.1093/jas/skaa248
- Liebers V., Brüning T., Raulf M. Occupational endotoxin exposure and health effects. *Arch Toxicol.* 2020;94(11):3629–44. DOI: 10.1007/s00204-020-02905-0
- Bacterial Endotoxins Test. Chapter 85, United States Pharmacopeia. [cited 2016 Nov 4]. Available from: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/2011-02-2585BACTERIALENDOTOXINS.pdf
- Neun B.W., Dobrovolskaia M.A. Detection of endotoxin in nanoformulations using Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) assays. *J Vis Exp.* 2019;(143). DOI: 10.3791/58830
- Chan L.L., McCulley K.J., Kessel S.L. Assessment of cell viability with single-, dual-, and multi-staining methods using image cytometry. *Methods Mol Biol.* 2017;1601:27–41. DOI: 10.1007/978-1-4939-6960-9_3
- Mushahary D., Spittler A., Kasper C., Weber V., Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A.* 2018;93(1):19–31. DOI: 10.1002/cyto.a.23242
- Borrelli M.R., Patel R.A., Blackshear C., Vestnes S., Diaz Deleon N.M., Adem S., et al. CD34+CD146+ adipose-derived stromal cells enhance engraftment of transplanted fat. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(11):1389–400. DOI: 10.1002/sctm.19-0195
- Oshita T., Tobita M., Tajima S., Mizuno H. Adipose-derived stem cells improve collagenase-induced tendinopathy in a rat model. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):1983–9. DOI: 10.1177/0363546516640750
- Giomini C., Fekete Á.A., Givens D.I., Baldi A., Lovegrove J.A. Short-communication: a comparison of the in vitro angiotensin-1-converting enzyme inhibitory capacity of dairy and plant protein supplements. *Nutrients.* 2017;9(12):1352. DOI: 10.3390/nu9121352
- Hicok K.C., Hedrick M.H. Automated isolation and processing of adipose-derived stem and regenerative cells. *Methods Mol Biol.* 2011;702:87–105. DOI: 10.1007/978-1-61737-960-4_8
- Cowper M., Frazier T., Wu X., Curley L., Ma M.H., Mohiuddin O.A., et al. Human platelet lysate as a functional substitute for fetal bovine se-

- rum in the culture of human adipose derived stromal/stem cells. *Cells*. 2019;8(7):724. DOI: 10.3390/cells8070724
- 34 Khan M.A., Zubair H., Anand S., Srivastava S.K., Singh S., Singh A.P. Dysregulation of metabolic enzymes in tumor and stromal cells: Role in oncogenesis and therapeutic opportunities. *Cancer Lett*. 2020;473:176–85. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.003
 - 35 Si Z., Wang X., Sun C., Kang Y., Xu J., Wang X., et al. Adipose-derived stem cells: sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomed Pharmacother*. 2019;114:108765. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108765
 - 36 Gimble J.M., Guilak F., Bunnell B.A. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue-derived cells. *Stem Cell Res Ther*. 2010;1(2):19. DOI: 10.1186/scrt19
 - 37 Zakaria N., Yahaya B.H. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote growth and migration of lung adenocarcinoma cancer cells. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1292:83–95. DOI: 10.1007/5584_2019_464
 - 38 Chan Y.W., So C., Yau K.L., Chiu K.C., Wang X., Chan F.L., et al. Adipose-derived stem cells and cancer cells fuse to generate cancer stem cell-like cells with increased tumorigenicity. *J Cell Physiol*. 2020;235(10):6794–807. DOI: 10.1002/jcp.29574
 - 39 Shammam R.L., Fales A.M., Crawford B.M., Wisdom A.J., Devi G.R., Brown D.A., et al. Human adipose-derived stem cells labeled with plasmonic gold nanostars for cellular tracking and photothermal cancer cell ablation. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(4):900e–10e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000003187
 - 40 Wang X. Stem cells in tissues, organoids, and cancers. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(20):4043–70. DOI: 10.1007/s00018-019-03199-x
 - 41 Wu Q., Li B., Li Z., Li J., Sun S., Sun S. Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):95. DOI: 10.1186/s13045-019-0778-6
 - 42 Rybinska I., Agresti R., Trapani A., Tagliabue E., Triulzi T. Adipocytes in breast cancer, the thick and the thin. *Cells*. 2020;9(3):560. DOI: 10.3390/cells9030560
 - 43 Lee J.S., Eo P., Kim M.C., Kim J.B., Jin H.K., Bae J.S., et al. Effects of stromal vascular fraction on breast cancer growth and fat engraftment in NOD/SCID mice. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(2):498–513. DOI: 10.1007/s00266-018-01304-2
 - 44 Mazur S., Zołocińska A., Siennicka K., Janik-Kosacka K., Chrapusta A., Pojda Z. Safety of adipose-derived cell (stromal vascular fraction — SVF) augmentation for surgical breast reconstruction in cancer patients. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(8):1085–90. DOI: 10.17219/acem/70798
 - 45 Zhao R., Kaakati R., Liu X., Xu L., Lee A.K., Bachelder R., et al. CRISPR/Cas9-mediated BRCA1 knockdown adipose stem cells promote breast cancer progression. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3):747–56. DOI: 10.1097/PRS.00000000000005316
 - 46 Goto H., Shimono Y., Funakoshi Y., Imamura Y., Toyoda M., Kiyota N., et al. Adipose-derived stem cells enhance human breast cancer growth and cancer stem cell-like properties through adiponectin. *Oncogene*. 2019;38(6):767–79. DOI: 10.1038/s41388-018-0477-8



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-100-100>

Изменение авторства: Особенности метастазирования рака яичника

Мустафин Р.Н., Халикова Л.В., Хуснутдинова Э.К. Особенности метастазирования рака яичника. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):319–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

Настоящим информируем читателей о том, что в финальную версию статьи «Особенности метастазирования рака яичника» (2020;10(4):319-329) были внесены изменения на русском и английском языках. По просьбе авторов статьи добавлен автор: Л.В. Халикова, после автора Р.Н. Мустафина, перед автором Э.К. Хуснутдиновой.

Правильная версия для цитирования:

Мустафин Р.Н., Халикова Л.В., Хуснутдинова Э.К. Особенности метастазирования рака яичника. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):319-329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

Mustafin R.N., Khalikova L.V., Khusnutdinova E.K. Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis. Creative surgery and oncology. 2020;10(4):319-329. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

Исправление не повлияло на конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

Corrigendum: Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis

Mustafin R.N., Khalikova L.V., Khusnutdinova E.K. Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis. Creative Surgery and Oncology. 2020;10(4):319–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

We hereby inform of an author list corrigendum in the Russian and English text of the article “Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis” (2020;10(4):319-329). Following the authors’ request, Larisa V. Khalikova was added to the author list after Rustam N. Mustafin and before Elza K. Khusnutdinova.

Correct version for citation:

Mustafin R.N., Khalikova L.V., Khusnutdinova E.K. Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis. Creative surgery and oncology. 2020;10(4):319-329. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

Corrigendum has no effect on the conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. Corrigendum is added in the online version of the article.

Россия, 603003, г. Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5.

