

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration certificate
PI №FS77-78212, March 27, 2020

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
с 13.10.2021 включен в новую редакцию Перечня российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.
Порядковый номер журнала в Перечне – 1785

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation
Commission, the journal «Oncology bulletin of the Volga Region» from
10.13.2021 is included in the new edition of the List of Russian
peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results of
dissertations for the degree of doctor and candidate
of sciences should be published.
The serial number of the journal in the List is 1785

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncopfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
оф. 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru

FOUNDERS

Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Association of cancer institutions
of the Volga Federal district»
e-mail: oncopfo@mail.ru

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается
только с разрешения редакции. При использовании материалов
ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов
может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет
ответственности за достоверность рекламной информации.
Журнал распространяется среди широкого круга практикующих
врачей на специализированных выставках, тематических
мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических
учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with
permission of the publisher. Reference to the journal required to use
materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial
opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising
information. Journal is distributed among doctors on specialized
exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and
subscription.

ISSN 2078-1466

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476



ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Казань, Россия)

Каганов Олег Игоревич — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Самара, Россия)

Ларюков Андрей Викторович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Казань, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, заместитель директора по региональному здравоохранению, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

Алиев Джамиль Азиз оглы — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Казань, Россия)

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Казань, Россия)

Беляев Алексей Михайлович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член-корреспондент Академии Наук РФ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Казань, Россия)

Георгий Чернев — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

Вертянкин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

Ганцев Шамиль Ханафиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Казань, Россия)

Гордеев Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, доцент кафедры последипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Москва, Россия)

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Казань, Россия)

Имянитов Евгений Наумович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Санкт-Петербург, Россия)

Исмагилов Артур Халитович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пластической хирургии, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4205-6507 (Казань, Россия)

Джузеппе Морджиа — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

Франческо Маротта — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Самара, Россия)

Лазарев Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества, ORCID ID: 0000-0003-1080-5294 (Барнаул, Россия)

Манихас Георгий Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Казань, Россия)

Петров Семен Венедиктович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Поляков Сергей Львович — доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» МЗ Республики Беларусь (г. Лесной, Республика Беларусь)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор хирургической клиники №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

Терентьев Игорь Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Трушин Максим Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2136-2548 (Казань, Россия)

Чанг-Фон Фанг — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

Чернышев Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Казань, Россия)

Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0009-0006-0623-7051 (Нижний Новгород, Россия)

Чичеватов Дмитрий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID ID: 0000-0001-6436-3386 (Пенза, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхамцэренович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакифович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Шехтман Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель

Куликов Виктор Дмитриевич (Ульяновск)

Мейлах Борис Львович (Саратов)

Гамаюнов Сергей Викторович (Нижний Новгород)

Измайлов Аделъ Альбертович (Уфа)

Кудяков Лев Александрович (Оренбург)

Бакин Сергей Анатольевич (Киров)

Акишина Зинаида Васильевна (Пермь)

Веснушкин Георгий Михайлович (Саранск)

Прокопьев Сергей Анатольевич (Чебоксары)

Каганов Олег Игоревич (Самара)

Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)

Столяров Антон Анатольевич (Пенза)

Заварзин Виктор Геннадьевич (Ижевск)

Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rustem Sh. Khasanov — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Kazan, Russia)

Oleg I. Kaganov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of Samara State Medical University, deputy Chief Physician for Scientific Work of Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Samara, Russia)

Andrey V. Laryukov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Kazan, Russia)

Luiza G. Karpenko — executive secretary, PhD (Medicine), Deputy Director for Regional Healthcare, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Kazan, Russia)

Aleksey V. Pushkov — Head of the Editorial Office, head of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

Dzhamil A. Aliev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

Zinaida A. Afanasyeva — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Kazan, Russia)

Foat Sh. Akhmetzyanov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Kazan, Russia)

Aleksey M. Belyaev — Corresponding Member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Boichuk — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology of Kazan State Medical University, Professor of the Department of Radiotherapy and Radiology named after acad. A.S. Pavlov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, corresponding member of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, Russia)

Georgiy Chervnev — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

Sergey V. Vertyankin — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Russia)

Shamil Kh. Gantsev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology and Clinical Morphology of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2047-963X (Ufa, Russia)

Ilgiz G. Gataullin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Kazan, Russia)

Sergey S. Gordeev — D. Sc. (Medicine), leading researcher, Associate Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Moscow, Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Kazan, Russia)

Evgeniy N. Imyaninov — Corresponding Member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

Artur Kh. Ismagilov — D. Sc. (Medicine), Head of the Department of Plastic Surgery, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0003-4205-6507 (Kazan, Russia)

Giuseppe Morgia — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

Francesco Marotta — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

Sergey V. Kanayev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Moscow, Russia)

Oleg I. Kit — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society, ORCID ID: 0000-0003-1080-5294 (Barnaul, Russia)

Georgiy M. Manikhas — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Anton A. Moroshek — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Kazan, Russia)

Semen V. Petrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Sergey L. Polyakov — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the N.N. Aleksandrov National Cancer Center (Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus)

Vladimir P. Potanin — Doct. of Sci. (Med.), Professor (Kazan, Russia)

Ivan S. Raginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgeniy I. Sigal — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of Surgical Clinic №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Moscow, Russia)

Igor G. Terentyev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Maksim V. Trushin — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2136-2548 (Kazan, Russia)

Chang-Fon Fang — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

Vladimir A. Chernyshev — PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Kazan, Russia)

Aleksandr A. Chernyavskiy — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University, ORCID ID: 0009-0006-0623-7051 (Nizhny Novgorod, Russia)

Dmitriy A. Chichevatov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University, ORCID ID: 0000-0001-6436-3386 (Penza, Russia)

Evgeniy L. Choyzonov — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRCM of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Tomsk, Russia)

Marat G. Sharafutdinov — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Aleksandr G. Shekhtman — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman

Viktor D. Kulikov (Ulyanovsk)

Boris L. Meylakh (Saratov)

Sergey V. Gamayunov (Nizhny Novgorod)

Adel A. Izmailov (Ufa)

Lev A. Kudryakov (Orenburg)

Sergey A. Bakin (Kirov)

Zinaida V. Akishina (Perm)

Georgiy M. Vesnushkin (Saransk)

Sergey A. Prokopev (Cheboksary)

Oleg I. Kaganov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Anton A. Stolyarov (Penza)

Viktor G. Zavarzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Content

Новые технологии в онкологии

О.А. Перльмуттер, А.В. Яриков, А.О. Дубских, И.А. Лобанов,
И.В. Гунькин, А.П. Фраерман, С.Н. Цыбусов, В.А. Локтионов
**Интрамедуллярные опухоли спинного мозга:
клиника, диагностика и принципы лечения.....9**

М.П. Саламахин, А.З. Милованова, Т.С. Дергачёва, О.В. Леонов,
З.З. Мамедли
**Влияние хирургического доступа на сроки начала
системной противоопухолевой терапии у больных
раком ободочной кишки.....28**

Д.В. Пасынков, М.А. Михальцова, Р.И. Фатыхов, О.В. Бусыгина,
С.Н. Меринов, Е.А. Романычева
**Прогнозирование риска рака молочной железы
на основе непрерывной количественной оценки
ее маммографической плотности.....36**

М.А. Крыловецкая, А.О. Богданова, Ю.П. Кувшинов,
Н.А. Козлов, И.Г. Комаров, И.А. Карасев
**Возможности эндоскопической диагностики
при метастазах меланомы.....48**

Обзор литературы

А.В. Султанбаев
**Перспективы применения иммунотерапии
при раке яичников.....56**

Рим.А. Гильфанова, Рид.А. Гильфанова, З.А. Афанасьева,
И.Н. Ахметов, М.И. Зиганшин
**Применение поперечно-плоскостной блокады живота
при хирургическом лечении колоректального рака
(обзор литературы)65**

С.В. Зинченко, И.З. Галиев, Е.К. Кульбида, К.А. Петухов,
Р.Р. Ахметшин
**Современные методы интраоперационной
флуоресцентной визуализации паращитовидных
желез у пациентов с вторичным и третичным
гиперпаратиреозом: обзор литературы.....75**

А.З. Исянгулова
**Новые возможности иммунотерапии в лечении
гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы...84**

New technologies in oncology

O.A. Perlmutter, A.V. Yarikov, A.O. Dubsky, I.A. Lobanov, I.V. Gunkin,
A.P. Fraerman, S.N. Tsybusov, V.A. Loktionov
**Intramedullary spinal cord tumors: clinic, diagnosis
and treatment principles.....9**

M.P. Salamakhin, A.Z. Milovanova, T.S. Dergacheva, O.V. Leonov,
Z.Z. Mamedli
**The surgical access impact on the systemic antitumor
therapy timing in colon cancer patients.....28**

D.V. Pasyнков, M.A. Mikhaltsova, R.I. Fatykhov, O.V. Busygina,
S.N. Merinov, E.A. Romanycheva
**The prediction of breast carcinoma risk based
on the continuous quantitative mammographic breast
density parameter.....36**

M.A. Krylovetskaya, A.O. Bogdanova, Yu.P. Kuvshinov, N.A. Kozlov,
I.G. Komarov, I.A. Karasev
**Possibilities of endoscopic diagnosis in melanoma
metastases.....48**

Literature review

A.V. Sultanbaev
**Prospects for the use of immunotherapy
in ovarian cancer.....56**

Rim.A. Gilfanova, Rid.A. Gilfanova, Z.A. Afanasyeva, I.N. Akhmetov,
M.I. Ziganshin
**Application of transverse plane abdominal blockade
in surgical treatment of colorectal cancer
(literature review).....65**

S.V. Zinchenko, I.Z. Galiev, E.K. Kulbida, K.A. Petukhov,
R.R. Akhmetshin
**Modern methods of intraoperative fluorescent imaging
of the parathyroid glands in patients with secondary
and tertiary hyperparathyroidism: a literature review.....75**

A.Z. Isiangulova
**New possibilities of immunotherapy in the treatment
of hepatocellular carcinoma. Literature review.....84**

Клинические исследования и опыт в онкологии

*И.Н. Ахметов, Рим.А. Гильфанова, Рид.А. Гильфанова,
Р.А. Зефирова, С.И. Спиридонов*

**Видеоэндоскопическое ассистированное
ретроперитонеальное дренирование как способ
лечения инфицированного панкреонекроза:
клинический случай.....101**

*М.В. Бурмистров, В.А. Попов, В.Ю. Матвеев, М.А. Назмеев,
Б.А. Магомедов, Р.Р. Гайсин, Р.А. Храмов, А.И. Кукушкин*
**Применение эндоскопической вакуумной терапии
при спонтанном разрыве пищевода — синдроме
Бурхава (клинический случай).....110**

Историческая рубрика

В.П. Неведов, В.П. Давыдов
**К истории патологоанатомического отделения
казанского ГИДУВА (КГМА).....120**

Некролог.....125

Правила оформления статей.....126

Clinical research and experience in oncology

*I.N. Akhmetov, Rim.A. Gilfanova, Reed.A. Gilfanova, R.A. Zefirov,
S.I. Spiridonov*

**Video-endoscopic assisted retroperitoneal drainage
as a treatment for infected pancreatonecrosis:
a clinical case.....101**

*M.V. Burmistrov, V.A. Popov, V.Y. Matveev, M.A. Nazmeev,
B.A. Magomedov, R.R. Gaisin, R.A. Hramov, A.I. Kukushkin*
**Use of endoscopic vacuum therapy for spontaneous
esophageal rupture — Boerhaave syndrome
(case report).....110**

Historical column

V.P. Nefedov, B.P. Davidov
**On the history of the pathology department of the Kazan
institute for advanced training of doctors (KGMA).....120**

Obituary.....125

Rules of formatting the articles.....126



Уважаемые коллеги!

Ровно 15 лет назад вышел первый номер журнала Поволжский онкологический вестник!

Что было интересного в первом номере?

Обращение Президента Российской академии медицинских наук, академика РАН и РАМН, директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, профессора М.И. Давыдова с пожеланиями уделять внимание в издании малоинвазивным, эндоскопическим и рентгенохирургическим методам лечения. Соблюдение принципов радикализма не должно препятствовать внедрению минимально инвазивной хирургии в онкологию.

Министр здравоохранения РТ А.З. Фаррахов выражал надежду, что на страницах журнала специалисты онкологи поделятся своими научными и практическими достижениями и в свою очередь получат ответы

на интересующие вопросы. Пожелал новому журналу широкой известности и востребованности.

Главный редактор, профессор Р.Ш. Хасанов прояснил, что основная цель издания — знакомство врачей различных специальностей с новыми достижениями современной онкологии.

Далее было вхождение в список ВАК с возможностью печатать статьи и представлять их в списке литературы по диссертациям, переоформление, выбытие из списка ВАК, в 2021 г. журнал вернул себе членство в списке ВАК — Q2!

Непросто складывалась жизнь одного из важных журналов для начинающего профессиональную деятельность врача, вчерашнего ординатора, нынешнего аспиранта. Публикация статьи не приравнивает к метрам врачебного искусства, но позволяет почувствовать вкус зарождающегося профессионального успеха. Увидеть свою фамилию на страницах журнала мечтали многие нынешние профессора, доктора и кандидаты медицинских наук.

Прошло 15 лет, жизнь показала, что журнал востребован авторами, рекомендован к публикациям научных работ соискателям и аспирантам.

В 2025 г. нас ждут встречи на Школе АДИОР: «Поддерживающая терапия в онкологии», в мае на XIII съезде онкологов России в г. Уфе; на IV Поволжском онкологическом форуме в октябре в г. Пензе и на многих других конгрессах, конференциях и школах.

***С уважением и пожеланиями успехов
в работе — главный редактор,
член-корреспондент РАН,
профессор Р.Ш. Хасанов***

© О.А. Перльмуттер, А.В. Яриков, А.О. Дубских, И.А. Лобанов, И.В. Гунькин, А.П. Фраерман, С.Н. Цыбусов, В.А. Локтионов, 2025
УДК 618.146-006.52-063 (574) • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-9-27

ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ СПИННОГО МОЗГА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

О.А. Перльмуттер¹, А.В. Яриков¹⁻³, А.О. Дубских⁴, И.А. Лобанов¹, И.В. Гунькин⁵, А.П. Фраерман¹,
С.Н. Цыбусов³, В.А. Локтионов⁶

¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», г. Нижний Новгород

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, г. Нижний Новгород

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

⁴ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург

⁵ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», г. Саранск

⁶ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ)» МЗ РФ, г. Нижний Новгород

INTRAMEDULLARY SPINAL CORD TUMORS: CLINIC, DIAGNOSIS, AND TREATMENT PRINCIPLES

O.A. Perlmutter¹, A.V. Yarikov¹⁻³, A.O. Dubsky⁴, I.A. Lobanov¹, I.V. Gunkin⁵, A.P. Fraerman¹,
S.N. Tsybusov³, V.A. Loktionov⁶

¹City Clinical Hospital No. 39, Nizhny Novgorod

²Volga Regional Medical Center, Nizhny Novgorod

³National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod

⁴Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg

⁵Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk

⁶Volga Region Research Medical University, Nizhny Novgorod

Перльмуттер Ольга Александровна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, нейрохирург

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39»

Мовсковское шоссе, д. 144, тел. +7-910-793-42-07, e-mail: oaperlmutter@gmail.com,

SPIN-код: 1243-9601, ORCID ID: 0000-0002-7934-1437

Perlmutter Olga A. — MD, professor, honored doctor of the Russian Federation, neurosurgeon, City Clinical Hospital No. 39

144 Movskovskoe highway, tel.: +7-910-793-42-07, e-mail: oaperlmutter@gmail.com

SPIN-код: 1243-9601, ORCID ID: 0000-0002-7934-1437

Реферат. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга составляют меньшую долю первичных опухолей центральной нервной системы (10–20%), однако представляют собой многообразие образований различной гистологической природы. В данной работе рассмотрена классификация интрамедуллярных опухолей спинного мозга с описанием эпидемиологических, гистологических и морфологических особенностей. Далее описываются клинические проявления с вариантами прогрессирующего, ремиттирующего и инсультообразного течения: ночная протопатическая боль, нисходящий тип проводниковых нарушений чувствительности, атрофия мышц, спастичность, повышение сухожильных рефлексов, патологические стопные знаки, нарушения функции тазовых органов. Отмечается важность использования протоколов МРТ-нейровизуализации в диагностике интрамедуллярных опухолей спинного мозга, позволяющих определить структуру, локализацию, выраженность деформации спинного мозга, степень стеноза канала спинного мозга, наличия объемного воздействия на окружающие структуры, вовлеченность в процесс костных структур, оболочек спинного мозга, эпидуральной клетчатки и паравerteбральных мягких тканей на дооперационном этапе. Рассматриваются используемые методы лечения: хирургическое лечение, лучевая терапия и химиотерапия. Делается акцент на важность соблюдения основных принципов хирургического лечения в соответствии с морфологическими формами интрамедуллярных опухолей спинного мозга. Описаны возможные осложнения. Отмечается важность дополнительного использования реабилитационных программ в раннем послеоперационном периоде, включающих в себя как физические, так и психологические методы воздействия с целью улучшения качества жизни, повышения функционального статуса и профилактики возможных осложнений.

Ключевые слова: интрамедуллярные опухоли, эпендимомы, астроцитомы, миелотомия, гемангиобластома, интраоперационный мониторинг.

Abstract. Intramedullary tumors of the spinal cord constitute a smaller proportion of primary tumors of the central nervous system (10–20%), but represent a variety of masses of different histological nature. This paper reviews the classification of intramedullary tumors of the spinal cord with a description of epidemiological, histological, and morphological features. Clinical manifestations with variants of progressive, remitting and stroke-like course are described further: nocturnal protopathic pain, descending type of conductive sensory disturbances, muscle atrophy, spasticity, increased tendon reflexes, pathological foot signs, pelvic organ dysfunction. The importance of using MRI-neuroimaging protocols in the diagnosis of intramedullary tumors of the spinal cord is noted, which allow to determine the structure, localization, severity of spinal cord deformation, the degree of stenosis of the spinal cord canal, the presence of volumetric impact on the surrounding structures, the involvement of bone structures, spinal cord sheaths, epidural tissue and paravertebral soft tissues in the process at the preoperative stage. The methods of treatment used are reviewed: surgical treatment, radiation therapy and chemotherapy. Emphasis is placed on the importance of following the basic principles of surgical treatment according to the morphologic forms of intramedullary spinal cord tumors. Possible complications are described. The importance of additional use of rehabilitation programs in the early postoperative period is noted, including both physical and psychological methods of influence in order to improve the quality of life, increase functional status and prevent possible complications.

Key words: intramedullary tumors, ependymoma, astrocytoma, myelotomy, hemangioblastoma, intraoperative monitoring.

Введение

Соотношение частоты встречаемости опухолей спинного и головного мозга составляет от 1:4 до 1:6 [1]. Все опухоли спинного мозга (СМ) могут быть разделены на две основные группы: интрамедуллярные (5–18%), интрадуральные экстрамедуллярные (30–40%) [2–5]. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга (СМ) обозначают аббревиатурой IMSCT (intramedullary spinal cord tumor) [6]. IMSCT встречаются в 10–20% случаев первичных опухолей ЦНС [2, 7]. Основную массу IMSCT составляют опухоли глиального происхождения [8]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 г. (WHO 2016), которая является актуальной на сегодняшний день, IMSCT делится на следующие гистологические подтипы (табл. 1).

Хотя этиология IMSCT неясна, высока вероятность наличия генетической предрасположенности, учитывая частоту возникновения этих опухолей у лиц с наследственными заболеваниями. Так, астроцитомы и эпендимомы обычно возникают у больных нейрофиброматозом как I, так и II типов, а гемангиобластомы обнаруживаются более чем у 30% пациентов с синдромом Гиппеля — Линдау [5, 9, 10].

Астроцитомы. Большинство астроцитом СМ развиваются на уровне шейного и шейно-грудного отделов СМ [12, 13]. Астроцитомы являются вторым наиболее распространенным видом IMSCT у взрослых и составляют 30–35% опухолей и до 60% — у детей [14–16]. Наиболее часто они встречаются в возрасте 20–40 лет. В 75% случаев астроцитомы представлены доброкачественными формами и в 25% — злокачественными [11]. После 60 лет встречаемость IMSCT значительно падает, а пропорция астроцитомы/эпендимомы приближается к 50/50 [6].

Интрамедуллярные эпендимомы — они составляют 13% от всех опухолей СМ и 65% от всех глиальных опухолей СМ [11]. Средний возраст пациентов составляет 45 лет [17, 18]. У мужчин эпендимомы встречаются несколько чаще, чем у женщин [15]. Источником роста спинальных эпендимом являются клетки эпендимарной выстилки центрального канала СМ, скопление эпендимных клеток в терминальной нити СМ [7, 19–21]. В 50–60% наблюдений опухоли диагностируют на уровне конуса СМ и корешков конского хвоста, затем следуют шейный и грудной отделы СМ [15]. Эпендимомы растут достаточно медленно и в большей сте-

Таблица 1. Классификация IMSCT по гистологической природе
Table 1. Classification of IMSCT by histological nature

Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли	Диффузная астроцитома Анапластическая астроцитома Глиобластома Диффузная срединная глиома H3 K27M-mutant
Прочие астроцитарные опухоли	Пилоцитарная астроцитома Пиломиксоидная астроцитома
Эпендимомы	Субэпендимома Эпендимома (папиллярная, светлоклеточная, танацитарная) Эпендимома RELA fusion-positive Анапластическая эпендимома
Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	Ганглиоцитома Ганглиоглиома Анапластическая ганглиоглиома Церебеллярная липонейроцитома Параганглиома
Мезенхимальные неменинготелиальные опухоли	Гемангиобластома (ГАБ) Липома Меланома Глиосаркома
Кисты и опухолеподобные заболевания	Дермоид Эпидермоид
Гемопоэтические опухоли	Первичная лимфома ЦНС (микроглиальная)
Герминативно-клеточные (герминогенные) опухоли	Тератома
Метастатические (МТС) опухоли	

пени отодвигают ткань СМ, нежели инфильтрируют ее [9].

ГАБ (синонимы: ангиоретикулома, капиллярная гиперпластическая ангиома, капиллярная гемангиобластома, опухоль Линдау) локализуются в основном в грудном (50%) и шейном (40%) отделах [11, 22, 23]. На спинальные ГАБ приходится 8–10% IMSCT и около 20% всех ГАБ ЦНС [24, 25]. 10–20% ГАБ ассоциированы с болезнью Гиппеля — Линдау [26, 27]. ГАБ может встречаться в любом возрасте, но чаще поражает молодых пациентов (средний возраст — 30 лет), с незначительным преобладанием у мужчин. Хотя большинство спинальных ГАБ расположено интрамедуллярно, они могут иметь и экстрамедуллярный рост или даже (в единичных

случаях) располагаться практически целиком экстрамедуллярно. Экстрамедуллярные интрадуральные ГАБ часто выходит на поверхность СМ в DREZ-зоне, где бывают спаяны с задними корешками [24]. По своей гистологической природе ГАБ являются доброкачественными, высокоvascularизированными опухолями неясного генеза [4, 22]. Микроскопически образование состоит из большого количества тонкостенных, плотно расположенных кровеносных сосудов, выстланных плоскими эндотелиальными клетками [28]. Диаметр сосудов варьирует от мелких капилляров, формирующих густые сети, до крупных каверномоподобных полостей. Между сосудами расположены интерстициальные (стромальные) клетки с богатой

липидами цитоплазмой. Различают клеточный и ретикулярный гистологический варианты опухоли. В первом случае в ткани преобладает стромальный компонент, во втором — сосудистый [25]. Интрамедуллярные ГАБ могут являться причиной развития сирингомиелии выше и ниже солидного узла опухоли, что значительно влияет на развитие неврологического дефицита [29].

Описаны 4 типа ГАБ [30]:

I. Киста без солидного компонента (5% ГАБ задней черепной ямы).

II. Киста с пристеночным узлом относительно небольшого размера (60%).

III. Солидные опухоли (26%).

IV. Солидные опухоли с небольшими кистами (9%).

КА (синонимы: кавернозная мальформация, кавернозная гемангиома, кавернома) относится к доброкачественным сосудистым гамартомам и составляют от 1 до 5% от всех IMCST. В большинстве исследований сообщается о преимущественном возникновении данного заболевания у женщин. Соотношение женщинами и мужчинами составляет 2:1. Приблизительный подсчет показывает, что частота вновь выявленных КА составляет 1–2 случая на 10 млн человек в год. Морфологически КА представляет собой конгломерат толсто- и тонкостенных, плотно переплетающихся спрессованных синусоидальных сосудистых каналов, часто гиалинизированных [31]. Микроскопически на срезах ткань КА представляет собой своеобразную губчатую структуру — сеть сообщающихся полостей (каверн), разделенных перегородками. В отличие от сосудов артериовенозной мальформации (АВМ), особенностями строения стенок сосудистых полостей КА являются: наличие одного слоя эндотелия, тонкий коллагеновый слой, малое количество или полное отсутствие мышечных и эластических волокон. В типичных случаях КА не имеют питания из крупных артериальных ветвей и не дренируются крупными венами, поэтому кровоток в них край-

не медленный. Абсолютное большинство КА СМ являются IMCST. КА СМ, как правило, не достигают больших размеров. Их средний диаметр не превышает 1,5 см.

Метастазы в СМ встречаются редко (менее 5% от всех метастазов в ЦНС). 95% метастазов расположены экстрадурально [32]. МТС поражают шейный (24–34%), грудной (22–48%) и поясничный отделы (18–28%) СМ, и у 19% больных они располагаются на нескольких уровнях. Метастатическое поражение СМ возникает обычно вследствие диссеминации некоторых первичных злокачественных опухолей ЦНС по ликворным путям или гематогенного распространения из других органов (рак легкого, рак молочной железы, лимфома, светлоклеточный рак почки и меланома) [11].

Клиническая картина

Клиническая картина IMCST зависит от локализации, типа роста и гистологической природы [33].

В настоящее время описаны прогрессирующий, ремиттирующий и инсультообразный варианты клинического течения IMCST. Скорость развития симптоматики в большинстве наблюдений невелика. При прогрессирующем течении отмечается постоянное нарастание клинических проявлений, скорость которого определяется темпом роста IMCST. Ремиттирующее течение характеризуется волнообразным развитием клинической картины, когда периоды ухудшения состояния сменяются периодами относительной стабилизации — «ремиссиями». Причинами «обострений» при ремиттирующем течении традиционно считаются обратимые расстройства кровообращения в перифокальных участках СМ, вызывающие периодическое нарастание выраженности неврологических расстройств [32, 34]. На момент установления диагноза длительность течения заболевания при ремиттирующем прогредиентном варианте течения составляет в среднем 3,8 лет, при прогредиентном

варианте — 2,9 года. Инсультообразное течение IMSCT встречается редко. В большинстве описанных в литературе наблюдений острое развитие заболевания является следствием субарахноидального кровоизлияния, массивного внутриопухолевого кровоизлияния или кровоизлияния в прилежащие участки СМ. Острое «апоплектиформное» развитие симптоматики по типу нарушения кровообращения СМ отмечено менее чем в 1% случаев. Острый эпизод возникает на фоне уже имеющихся признаков заболевания. Острое «апоплектиформное» течение заболевания развивается при эпендимоме, а также в одном наблюдении при гемангиобластоме и МТС меланомы [35].

Боль при IMSCT чаще возникает в лежачем положении, характерна ночная, нечетко локализованная протопатическая боль [18, 36].

При IMSCT отмечался нисходящий тип проводниковых нарушений чувствительности [37]. В основе этих нарушений лежит закон эксцентрического расположения длинных проводников в СМ. Характерным клиническим проявлением IMSCT является атрофия мышц, вызванная поражением передних рогов СМ, однако с меньшей мышечной спастикой, чем при экстрамедуллярных. Спастичность, повышение сухожильных рефлексов, патологические стопные знаки могут проявляться достаточно рано у больных с поражением СМ на шейном и грудном уровнях [18]. Нарушения тазовых функций обычно присоединяются в последнюю очередь [32].

Для объективной оценки состояния больных и обобщения данных могут применяться различные шкалы. Первые такие попытки — использование 5-балльной шкалы тяжести травмы спинного мозга Френкеля (H.L. Frankel, 1969) и основанной на ней шкалы нарушений ASIA. Эти шкалы созданы для оценки неврологического дефицита у пациентов с осложненной спинальной травмой и неадекватны для больных с IMSCT, так как определяют остаточную функцию ни-

же уровня поражения, а не функциональный статус пациентов. В попытке улучшить оценку неврологического статуса разработана 25-балльная шкала Клекампа — Самии (J. Klekamp, M. Samii). Она включает достаточно большое число симптомов, но в то же время обладает слишком размытыми формулировками, что приводит к субъективности оценки [38]. Наибольшее признание в спинальной нейроонкологии получила 4-балльная шкала функциональной оценки Маккормика (P.C. McCormick) [39]. Она удачно описывает функциональный статус пациентов, что позволяет использовать ее на до- и послеоперационных этапах. Также существует ее 5-балльная модификация.

Диагностика

Методом выбора для нейровизуализации в плане дифференциальной диагностики спинальных опухолей является магнитно-резонансная томография (МРТ). При наличии глиальной картины опухоли необходимо проведение МРТ всей ЦНС. Для этой цели используются следующие МР-протоколы: T2 и T1-взвешенные изображения (ВИ), STIR, T2 space или CISS, T2*GRE, диффузионно-ВИ DWI, обязательно T1-ВИ на фоне внутривенного контрастного усиления, при необходимости применяется режим МР-ангиографии и в последнее время используются диффузионно-тензорные изображения (DTI) и протонная МР-спектроскопия. Эти протоколы позволяют оценить размеры, характер и степень повреждения СМ. Они дают возможность изучить структуру патологического образования, например наличие кистозных включений, кровоизлияний, жирового компонента, сосудистых элементов, отека, а также определить его локализацию, выраженность деформации СМ, степень стеноза канала СМ, объемное воздействие на окружающие структуры, вовлеченность в процесс костных структур, оболочек СМ, эпидуральной клетчатки и паравертебральных мягких тканей [6]. Наиболее целесообразно

использовать для этих целей МРТ с индукцией 1.5 и 3.0 Тесла. Каждый режим имеет свои особенности и диагностические задачи [6, 40]. T2-ВИ — это стандартный режим, который обладает высокой тканевой чувствительностью, вследствие чего СМ и окружающие структуры имеют высокую контрастность по отношению к ликвору, что дает возможность четко дифференцировать вещество СМ, оболочки, сосуды, а также структуры позвоночника. Многие объемные процессы довольно хорошо визуализируются в этом режиме, и большинство элементов опухоли, таких как отек, кровь, киста, солидный компонент на T2-ВИ, четко визуализируются. T1-ВИ также является стандартной программой и используется в совокупности с режимом T2 для оценки структуры вещества СМ, например для разграничения патологического очага от кисты, а также служит для выявления элементов с парамагнитными свойствами, таких как метгемоглобин, жир, меланин, жидкость с высоким содержанием белка. Изображения с подавлением сигнала от жира (STIR) дают возможность более четко визуализировать отек как в веществе СМ, так и в костном мозге структур позвонка и паравerteбральных мягких тканях. Кроме того, режим STIR позволяет наиболее точно видеть кистозные полости и жировую ткань. Очаговые изменения в этом режиме имеют наибольшую контрастность по отношению к веществу СМ в сравнении с другими протоколами. Режимы T2 sparse и CISS представляют собой тонкие срезы толщиной до 0,8-0,5 мм, что позволяет наиболее четко визуализировать довольно мелкие структуры СМ, хорошо видеть сосудистые элементы, латеральные карманы, наиболее полно исследовать ликворные пространства. Этот режим дает возможность определить соотношение IMSCT и СМ, центрального канала, ликворных пространств, окружающих сосудов, эпидуральной клетчатки и костных структур. Тонкие срезы наиболее эффективно используются в диагностике сосудистых

мальформаций, таких как КА, артериовенозные мальформации (АВМ) и дуральные артериовенозные фистулы (ДАВФ). Изображения в режиме T2*GRE существенно дополняют визуализацию опухолей СМ и используются для выявления отложений гемосидерина (последствия кровоизлияний) и кальция. Кроме того, градиентные T2-ВИ дают возможность более четкого разграничения серого и белого вещества СМ, что позволяет более точно судить о локализации процесса. DWI — очень важный элемент диагностического процесса, позволяющий судить о степени злокачественности выявляемых IMSCT, а также помогающий выявить такие патологические изменения, как острая ишемия, гной, эпидермоидная киста, кровоизлияние. Этот режим позволяет определить возраст гематомы. При этом DWI с помощью ADC картирования позволяет получить степень ограничения скорости диффузии в конкретных единицах измерения — в мм²/сек.

МР-ангиография также находит себя в исследовании IMSCT и экстрамедуллярных образований для исследования особенностей кровоснабжения опухолей, а также для выявления сосудистых мальформаций, таких как АВМ и дуральные артериовенозные фистулы (ДАВФ).

Обязательным для визуализации IMSCT являются T1-ВИ с внутривенным контрастированием. Подавляющее большинство IMSCT в той или иной степени дает усиление сигнала после внутривенного контрастирования. Характер контрастного усиления, локализация, форма и размеры накапливающих контраст участков являются дифференциально-диагностическими критериями как между различными видами IMSCT, так и между опухолевым и неопухолевым процессами. В последнее время все чаще применяют для диагностики IMSCT диффузионно-тензорные изображения (DTI) и МР-трактографию, что позволяют дифференцировать опухолевые и неопухолевые процессы, например их используют для разграничения демиелинизи-

рующих заболеваний и глиальных опухолей СМ. При этом при демиелинизирующих процессах тракты остаются интактными, а при опухолевых поражениях наблюдается деформация проводящих путей, в основном при глиомах низкой степени анаплазии, и даже прерывание трактов, как при глиомах высокого грейда. Важным количественным показателем здесь может быть коэффициент фракционной анизотропии диффузии. Другой важной функциональной методикой дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых поражений является протонная МР-спектроскопия, в настоящее время используется ее одновоксельный вариант. Для исследования применяется протокол, основанный на использовании химического сдвига (svs) с получением графического изображения МР-спектров с изображением пиков метаболитов, таких как Cho (холин), Cr (креатин), NAA (N-ацетиласпартат) и Lac (лактат). При этом при опухолевых поражениях будет отмечаться увеличение высоты пика Cho, снижение высоты пика NAA и увеличение пика Lac. Также будет характерно увеличение значений соотношений Cho/Cr, Cho/NAA и Lac/Cr. В последнее время появляются сообщения об использовании в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых интрамедуллярных процессов DSC — МРТ перфузионного исследования. Метод основан на T2-ВИ динамическом контрастировании с построением сравнительных графиков накопления контрастного вещества и перфузионных карт с определением объема мозгового кровотока (rCBV) в интересующих точках (ROI). В зонах с опухолевым поражением отмечалось увеличение объема мозгового кровотока более чем в 2 раза. Таким образом, в диагностике IMCST в настоящий момент имеется возможность использования полного спектра структурных и функциональных методик МРТ, ни один из других методов нейровизуализации не может предоставить такого количества диагностических

позиций. Наиболее сложной задачей является дифференциальная диагностика интрамедуллярных глиальных опухолей СМ, а именно астроцитом и эпендимом, так как эти образования по своим сигнальным характеристикам, форме и структуре практически не отличимы друг от друга [19, 34].

Первичный IMCST обычно распространяется на несколько сегментов СМ (2 и более). Постконтрастные изображения часто позволяют дифференцировать солидную часть опухоли от ее кистозного компонента, уточняют степень возможной ограниченности IMCST. Более 70% всех IMCST ассоциировано с кистами [9]. Выделяют два основных типа кист: опухолевые и неопухолевые. Неопухолевые кисты возникают вследствие расширения центрального канала СМ и располагаются краниально или каудально относительно солидной части IMCST. Стенки этих кист не накапливают контрастное вещество. Неопухолевые кисты, как правило, уменьшаются или полностью исчезают после удаления солидной части IMCST. Природа кист неопластического характера различна, они могут образовываться в результате внутриопухолевого распада и дегенерации или в результате продукции секрета самими клетками опухоли. Такие кисты расположены в массиве IMCST, их стенки обычно накапливают контрастное вещество [9].

При отсутствии утолщения СМ по МРТ необходимо прежде всего рассматривать неопухолевые причины миелопатии: демиелинизирующие процессы, саркоидоз, ишемический инфаркт, сосудистые мальформации и др. [9].

Эпендимомы. На T1-ВИ имеет гипо- или изоинтенсивный, на T2-ВИ — гиперинтенсивный сигнал и низкое значение ИКД (менее $0,85 \times 10^{-3}$ с/мм²) [11]. При эпендимоме на T1-ВИ выявляется фузиформное утолщение СМ с четкими ровными контурами, как правило. Они расположены в центре СМ и приводят к симметричному расширению СМ с диффузным гетерогенным накоплением [18].

Характерен перитуморальный отек в форме конуса, основанием направленного к IMCCT. Около 65% больных имеют сопутствующую сирингомиелию, связанную с обструкцией центрального канала и оболочечных ликвороносных пространств [37]. Также часто встречаются «полярные» кисты. Характерны признаки интра- и околоопухолевых хронических кровоизлияний хорошо видны по снижению сигнала по T2-ВИ. Эпендимомы конечной нити распространяются в среднем на протяжении 2–3 позвонков, но могут занимать практически всю полость позвоночного канала на поясничном уровне и достигать длины свыше 20 см. [15, 19]. При контрастном усилении по МРТ отмечается

быстрое и достаточно гомогенное повышение интенсивности сигнала от опухолевой ткани. DWI и трактография могут использоваться при планировании нейрохирургического вмешательства, позволяя наметить наиболее безопасный хирургический доступ и избежать травматизации функционально и жизненно важных структур СМ [18].

Астроцитомы. Они характеризуются изо- и гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ, гиперинтенсивным — на T2-ВИ и выраженным перитуморальным отеком. Астроцитомы, как правило, эксцентрично расположены. Будучи инфильтративными по своей природе, они не имеют четких границ со СМ. Сам СМ утолщен, бугрист, с неровными контурами.

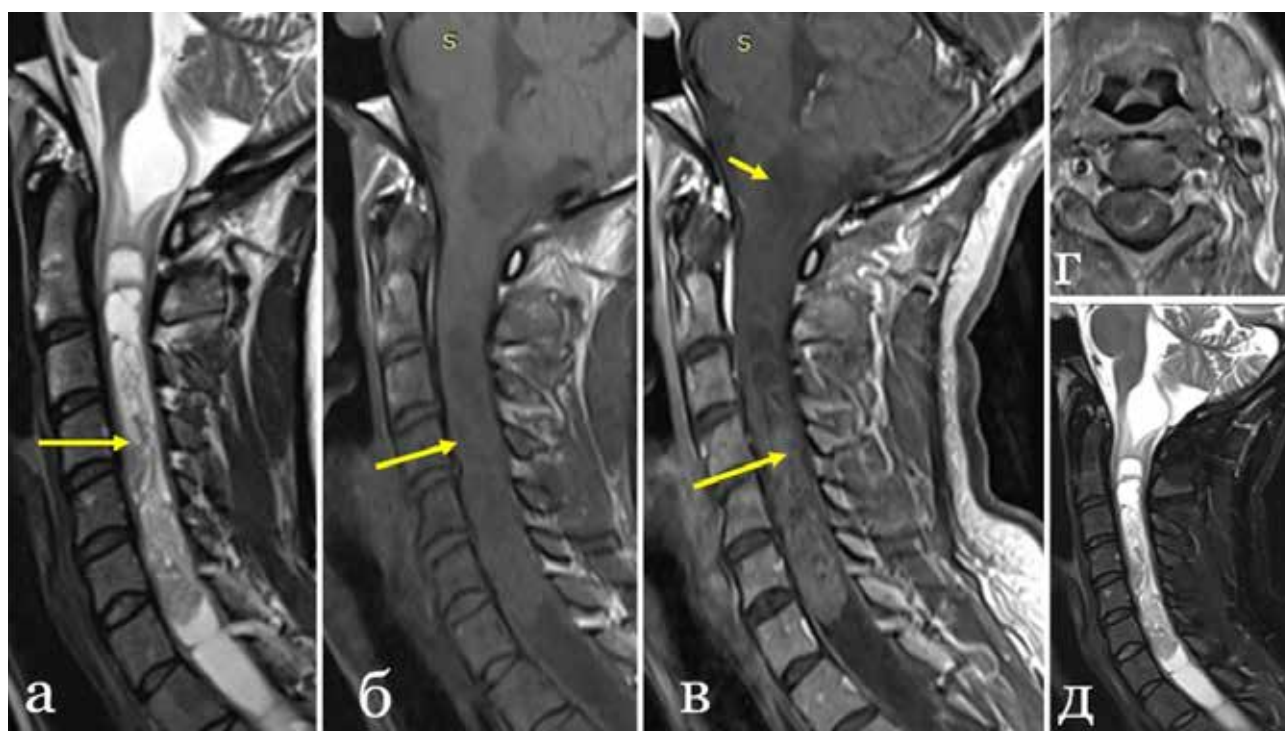


Рис. 1. Эпендимома на уровне C2–C7: а) T2 ВИ в сагиттальной проекции. Неоднородное гиперинтенсивное объемное образование в веществе СМ с довольно четкими контурами и наличием полюсных кист; б) T1 ВИ в сагиттальной проекции. Изоинтенсивное вещество СМ образование с наличием гипоинтенсивных кистозных включений и полостей; в, г) T1 постконтрастные ВИ, демонстрирующие неоднородное диффузное усиление сигнала от интрамедуллярной опухоли. Полюсные кисты не копят контрастное вещество; д) T2 STIR. Неоднородное гиперинтенсивное объемное образование в веществе СМ. Визуализируются полюсные кисты по типу сирингомиелии

Fig. 1. Ependymoma at the C2–C7 level: а) T2 VI in the sagittal projection. Heterogeneous hyperintensive volumetric formation in the CM substance with fairly clear contours and the presence of polar cysts; б) T1 and V in the sagittal projection. Isointensive substance formation with the presence of hypointensive cystic inclusions and cavities; в, г) T1 post-contrast imaging, demonstrating an inhomogeneous diffuse amplification of the signal from an intramedullary tumor. Pole cysts do not accumulate contrast media; д) T2 STIR. Heterogeneous hyperintensive volumetric formation in the substance SEE Polar cysts of the syringomyelia type are visualized

Для астроцитом нехарактерны старые кровоизлияния как в строме опухоли, так и по периферии. Опухоль, как правило, поражает несколько сегментов СМ с тенденцией распространения на весь СМ, дифференцировать границы данной ИМСТ иногда бывает невозможно [15, 41]. Часто содержит кисты, имеющие ликворные сигнальные характеристики или гиперинтенсивный сигнал (белок). ИКД при исследовании в режиме DWI составил $1,10\text{--}1,34 \times 10^{-3} \text{ с/мм}^2$ [11].

ГАБ. Имеют изо- или гипоинтенсивный сигнал в T1-ВИ и гиперинтенсивный в T2-ВИ. Чаще всего ГАБ располагается в заднебоковом отделе СМ, с выходом на поверхность [11, 42]. Чаще имеют солидную структуру, а

в 43–60% случаев сочетаются с кистами, которые имеют большой размер и располагаются вокруг солидного узла опухоли, также визуализируются расширенные извитые сосуды в субарахноидальном пространстве СМ. Формирование синингомиелитической кисты встречается у 50–70% пациентов, распространяются краниально и каудально [41]. Введение контрастного вещества выявляет интенсивно накапливающую контраст ГАБ с четкими границами [15]. Для ГАБ характерны более высокие значения ИКД: $1,1 \times 10^{-3}$ и $0,87 \times 10^{-3} \text{ с/мм}^2$ [11].

МТС. Встречаются редко и чаще поражают грудной отдел СМ. Форма большинства спинальных МТС овальная, нередко вытяну-

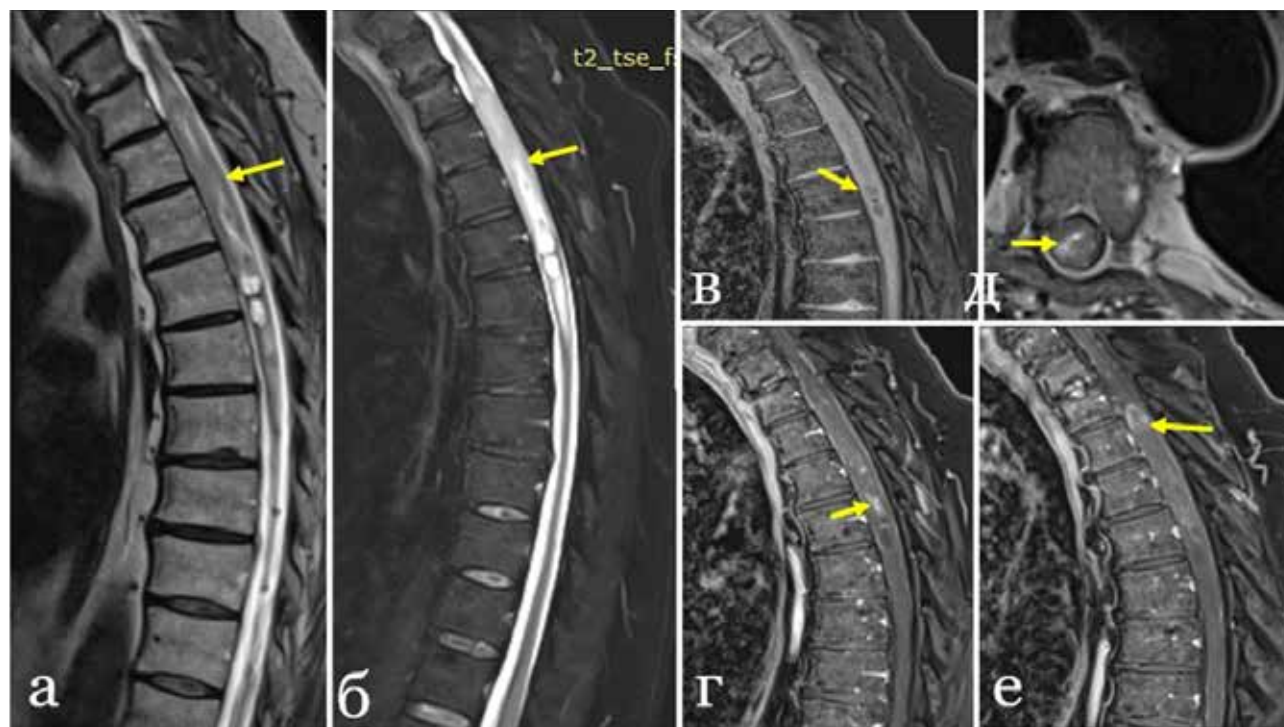


Рис. 2. Астроцитома на уровне Th4–Th7: а) T2 ВИ в сагиттальной проекции. Неоднородное гиперинтенсивное объемное образование в веществе СМ без четких контуров; б) T2 STIR. Неоднородное гиперинтенсивное объемное образование в веществе СМ без четких контуров. Визуализируются опухолевые кисты и зоны отека выше и ниже опухоли; в) T1 ВИ в сагиттальной проекции. Изоинтенсивное веществу СМ образование с наличием гипоинтенсивных кистозных включений и полостей. г, д, е) T1 постконтрастные изображения, демонстрирующие неоднородное диффузное усиление сигнала от астроцитомы

Fig. 2. Astrocytoma at the Th4–Th7 level: а) T2 VI in the sagittal projection. Heterogeneous hyperintensive volumetric formation in the CM substance without clear contours; б) T2 STIR. Heterogeneous hyperintensive volumetric formation in the CM substance without clear contours. Tumor cysts and edema zones above and below the tumor are visualized; в) T1 VI in the sagittal projection. Isointensive substance formation with the presence of hypointensive cystic inclusions and cavities; г, д, е) T1 are post-contrast images showing an inhomogeneous diffuse signal amplification from an astrocytoma

той конфигурации, с четкими краями, располагаются эксцентрично. Для них типичны гиперинтенсивный сигнал в режиме T2 с наличием выраженного перифокального отека, распространяющегося в среднем на 2–4 сегмента спинного мозга, и гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-ВИ. Чувствительность метода составляет 91% [38]. Еще одним характерным для МТС признаком являются симптомы «ободок» и «пламя». Симптом «ободок» (rim sign) определяется как полное (или частичное) тонкое периферическое усиление контраста, более интенсивное, чем центральное усиление. Симптом «пламя» (flame sign) представляет собой нечетко очерченную зону усиления контрастного препарата в виде пламени на верхнем и/или

нижнем краях опухоли. Чувствительность признаков составляет 33 и 19% соответственно, специфичность — 97%. Наиболее частые первичные локализации: легкое, молочная железа, лимфома, почка, меланома.

Другой метод диагностики, позволяющий констатировать наличие МТС, — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ). В своем исследовании Р.М. Mostardi et. al. показали корреляцию результатов исследований МРТ и ПЭТ, диагностируя поражения, верифицированные с помощью МРТ. Чувствительность ПЭТ/КТ составила 77%. Ограничение метода: минимальный размер

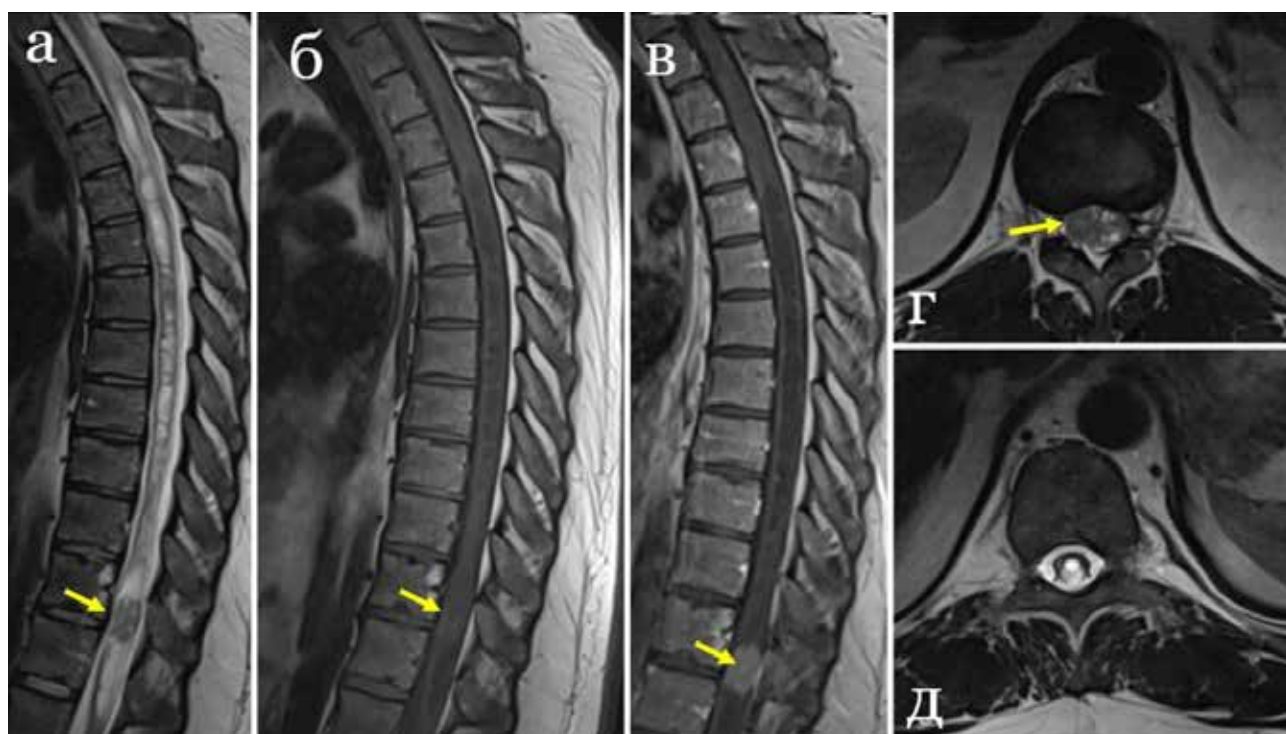


Рис. 3. ГАБ на уровне Th11–12: а) T2 ВИ в сагиттальной проекции. Неоднородное изоинтенсивное объемное образование в веществе СМ с довольно четкими контурами и наличием обширных полюсных кист по типу сирингомиелии; б) T1 ВИ в сагиттальной проекции. Изоинтенсивное веществу СМ образование с наличием гипоинтенсивных полюсных кист; в) T1 постконтрастные изображения, демонстрирующие неоднородное диффузное усиление сигнала от ГАБ. Полюсные кисты не копят контрастное вещество; г, д) T2 ВИ в аксиальной плоскости

Fig. 3. HAB at the Th11–12 level: а) T2 VI in the sagittal projection. An inhomogeneous isointensive volumetric formation in the CM substance with fairly clear contours and the presence of extensive syringomyelia-type polar cysts; б) T1 and V in the sagittal projection. Isointensive substance formation with the presence of hypointensive pole cysts; в) T1 post-contrast images showing an inhomogeneous diffuse amplification of the LIP signal. Pole cysts do not accumulate contrast media. г, д) T2 and in the axial plane

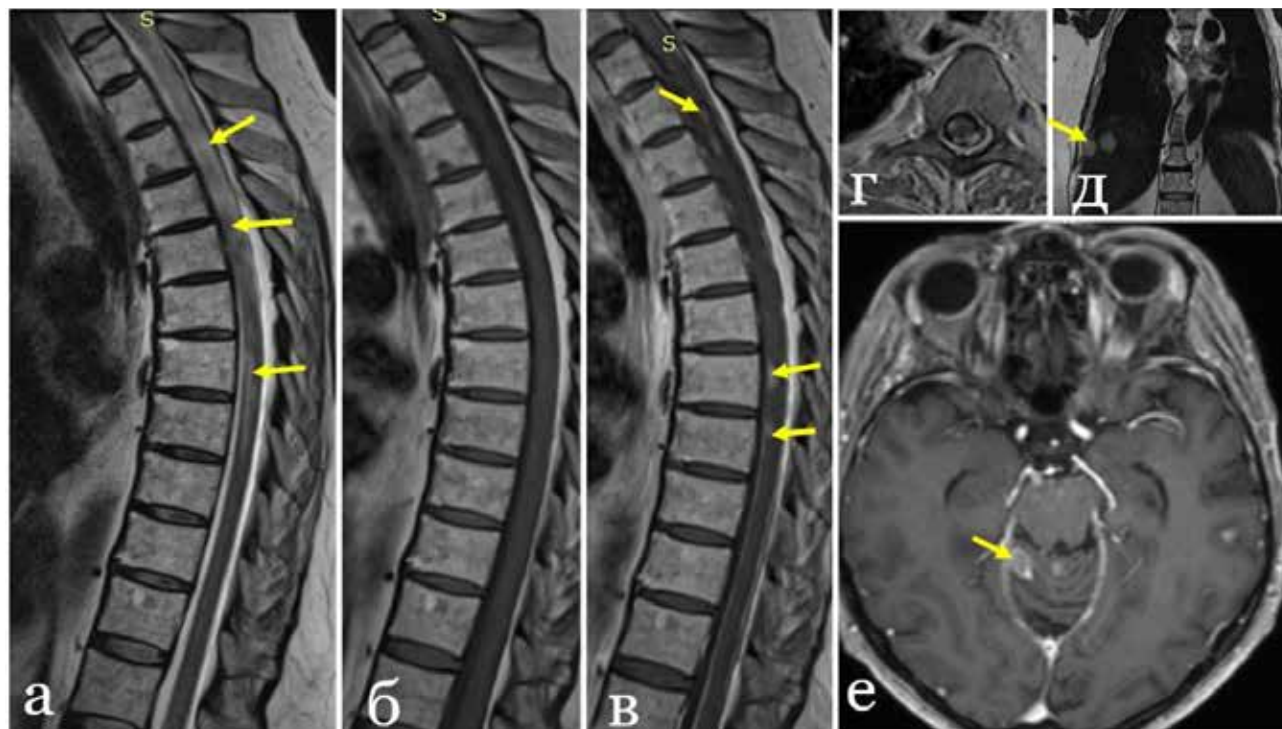


Рис. 4. Множественные интрадуральные экстрамедуллярные МТС грудного отдела СМ: а) Т2 ВИ в сагиттальной проекции. Неоднородные гиперинтенсивные участки без четких контуров за счет отека; б) Т1 ВИ в сагиттальной проекции. Изоинтенсивные веществу СМ образования. Нет четкой визуализации очагов; в) Т1 постконтрастные изображения, демонстрирующие довольно однородное диффузное усиление сигнала с четкими контурами от выявленных интрадуральных экстрамедуллярных опухолей, прилегающих к твердой мозговой оболочке; г) Т1 постконтрастные изображения в аксиальной плоскости; д) МТС в правом легком; е) МТС в головном мозге

Fig. 4. Multiple intradural extramedullary MTS of the thoracic region (SEE a) T2vi in sagittal projection. Heterogeneous hypointensive areas without clear contours due to edema; б) T1 and V in the sagittal projection. Isointensive substance-related formations. There is no clear visualization of foci; в) T1 post-contrast images showing a fairly uniform diffuse signal amplification with clear contours from identified intradural extramedullary tumors adjacent to the dura mater; г) T1 post-contrast images in the axial plane; д) MTS in the right lung; е) MTS in the brain

МТС, визуализируемый при данном исследовании, составлял 6 мм. Авторы рекомендуют этот метод для диагностики крупных очагов с выраженным перифокальным отеком или как альтернативу для людей с противопоказаниями к МРТ [43]. Дифференциальный диагноз IMCST проводился со следующими заболеваниями неопухолевой природы: рассеянный склероз, поперечный миелит, АВМ и острыми нарушениями спинального кровообращения [44].

Хирургическое лечение

Оперативное лечение включало два этапа: доступ к СМ и удаление IMCST. Доступ осуществляется путем ламинэктомии в пре-

делах локализации IMCST [28, 34, 45]. С целью снижения ортопедических осложнений (кифоз, нестабильность) со стороны позвоночника необходимо проводить ламинотомию с помощью костного скальпеля [46–48]. ТМО рассекают по средней линии, после этого края ее прошивают, разводят в стороны и удерживают швами [49]. Между краем кости и ТМО рекомендуется проложить ватники с целью купирования кровотечения и предотвращения попадания крови в субдуральное пространство [28]. После вскрытия ТМО под контролем интраоперационного УЗИ, в отличие от безрамных навигационных систем, позволяет проводить навигацию в режиме реального времени [41].

Далее рассекают арахноидальную оболочку по средней линии и разводят в стороны. Для ее удержания можно использовать тонкие лигатуры (6-0 или 7-0), которые подшивают к ТМО или применяют микроклипсы (рис. 5) [28].

Доступ к IMCST зависит от ее локализации — опухоли, располагающиеся в центральном канале или парацентрально достигаются путем задней срединной миелотомии, опухоли зоны DREZ — через нее [7, 49]. Задние колонны разделяются при помощи микроножниц и пинцетов. Лазерную миелотомию производить не рекомендуется [18]. Идентификация задней срединной щели СМ по месту вхождения мелких ветвей задних артерий СМ или средней линии поперечных пиальных сращений, перекидывающихся через щель, бывает затруднительна [19, 28, 50]. У большинства пациентов задние артерии СМ могут быть выражены плохо. За проекцию задней срединной щели прини-

мали середину расстояния между зонами вхождения задних корешков [51]. Ее протяженность всегда соответствует протяженности солидного компонента IMCST, что позволяет атравматично развести интактный СМ и обеспечить дополнительное пространство для удаления IMCST без его тракции [28, 49]. При этом проводили коагуляцию мелких сосудов с постоянным орошением коагулируемой поверхности теплым физиологическим раствором, поскольку применение ватников с целью гемостаза приводит к компрессионному воздействию на задние столбы СМ с развитием более выраженных местных дисгемических нарушений.

При удалении IMCST руководствовались следующими принципами (кроме ГАБ и КА) [28]:

- при наличии перитуморозных кист всегда стремились только к их вскрытию и опорожнению с целью внутренней декомпрессии СМ;



Рис. 5. Интраоперационное фото эпендимомы Th6-10 после вскрытия ТМО
Fig. 5. Intraoperative photo of Th6-10 ependymoma after TMO autopsy

- внутренняя декомпрессия основной массы IMCST вдоль всего длинника;

- поиск плоскости диссекции СМ/IMCST.

Иссечение IMCST проводили изнутри, иногда опорожнение интрамедуллярной кисты или гематомы способствовало этому [1, 52]. При больших размерах IMCST и невозможности ее удаления N-блок производили внутреннюю декомпрессию с целью диссекции периферических фрагментов от вещества СМ. Удаление глиом продолжали с боковых сторон, начиная с той из них, где выявлялась четкая граница со СМ [53, 54]. Небольшого объема IMCST после отделения по границе с нормальным СМ удаляется единым блоком (рис. 6). С целью индукции видимой флуоресценции используется препарат 5-АЛК-Аласенс [55, 54]. В ложе удаленной IMCST оставляется гемостатический материал [52].

В качестве возможных способов лечения ГАБ предлагают: удаление, эмболизацию с последующим удалением, эмболизацию с последующей радиотерапией, радиохирургию [25]. Хирургическое вмешательство является ведущим способом лечения интра-

медуллярных ГАБ. Абсолютное большинство этих опухолей может быть удалено радикально. Причиной нерадикального вмешательства являются расположение опухоли на передней поверхности СМ и ее сращение с передней спинальной артерией либо наличие плотных спаек между фрагментами опухоли и СМ [25]. Идентификация питающих артерий и дренирующих вен является основным условием тотального удаления ГАБ без выраженной кровопотери [30]. Артерии, кровоснабжающие ГАБ с богатой хорошо развитой сосудистой сетью, представляют собой дилатированные тонкостенные сосуды вазокороны СМ, что требует максимально осторожного отношения к их коагуляции. Следует отметить, что повреждение питающих артерий сопряжено с высоким риском значительной кровопотери и стойким неврологическим дефицитом в послеоперационном периоде [25].

Принципы коагуляции этих артерий [6, 28]:

- коагуляция питающей артерии с хорошей ирригацией на низких параметрах тока в абсолютно чистом хирургическом поле;



Рис. 6. Интраоперационное фото — окончательный вид после удаления эпендимомы на уровне С6-Th9

Fig. 6. Intraoperative photo — final view after removal of the ependymoma at the C6-Th9 level

– осмотр артерии после коагуляции с целью визуального контроля возможной реканализации и пересечения близко к поверхности опухоли.

Попытка удаления кускованием чревата кровотечением, повреждением СМ.

Предоперационная эмболизация ГАБ способствует повышению безопасности вмешательства в первую очередь за счет уменьшения кровоточивости, уменьшения опухоли в размерах, облитерации питающих артерий и дренирующих вен ГАБ [30]. Идентификация кровеносных сосудов ГАБ происходит с применением интраоперационной видеоангиографии индоцианином зеленым. После визуализации опухоли пациенту внутривенно вводят 10–20 мг раствора индоцианина зеленого. После введения препарата наблюдают 2 фазы контрастирования опухоли: артериальная фаза (длится около 3–5 с), за которой следует длительная венозная фаза. Следует отметить, что первыми визуализируются питающие артерии, далее контрастируется солидная часть ГАБ, затем определяются крупные дренирующие вены. Питающие артерии коагулируют на границе СМ/опухоль сразу после идентификации, затем проводят диссекцию ГАБ от здоровой ткани СМ. Когда опухоль выделена из тканей СМ, проводят коагуляцию дренирующих вен, опухоль удаляют единым блоком, что обеспечивает надежный гемостаз и позволяет избежать как интраоперационного кровотечения, так и отсроченных гематом. Повторяют процедуру видеоангиографии в том случае, если необходим контроль после выключения питающих опухоль артерий или контроль радикальности удаления ГАБ [29, 56].

Эмболизация с последующей радиотерапией может быть предложена при отказе от прямого вмешательства. Причинами отказа от удаления обычно является соматическая отягощенность больного или большой размер ГАБ, особенно в сочетании с ее вентральным расположением.

С изобретением и активным внедрением нейрофизиологического интраоперационного мониторинга становится возможным в режиме реального времени оценивать влияние хирургических манипуляций на проводящие пути СМ [57, 58]. Эффективное и обоснованное проведение мониторинга включает оценку как двигательных, так и чувствительных путей для получения полной информации о функциях СМ. Выявление предикторов благоприятного функционального исхода и разработка алгоритма проведения мониторинга позволяет модифицировать нейрохирургическую тактику и улучшить качество жизни пациента после операции [59, 60]. Все манипуляции проводятся под электрофизиологическим контролем. При оценке целостности проводящих путей спинного мозга путем регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) или либо непосредственно с проводящих путей спинного мозга ниже зоны операции (D-ответ) [61]. Для ССВП сигналами тревоги считают уменьшение амплитуды >50%, увеличение латентности >10%, односторонние изменения [61]. При снижении соматосенсорных потенциалов все манипуляции прекращаются до восстановления последних [49].

Все возникшие осложнения после удаления опухолей СМ классифицируются [62]:

1. По времени формирования: интраоперационные осложнения, ранние (до 1 месяца с момента проведения операции), поздние — >1 месяц после операции.

2. Осложнения со стороны СМ: нарастания неврологического дефицита, отек СМ.

3. Осложнения неинфекционного характера зоны хирургического вмешательства: ликворея; гематомы интрамедуллярные, субдуральные, позвоночного канала, ликворная киста.

4. Осложнения области хирургического вмешательства инфекционного характера: поверхностная инфекция разреза, глубокая инфекция разреза.

Лекарственная терапия

Химиотерапия (ХТ) при ГАБ не считается эффективной в связи с нечувствительностью к химиопрепаратам [26]. При МТС ХТ зависит от первичного очага.

При глиомах (Grade III–IV) проведение ХТ в одном из следующих режимов, в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента: PCV, PC, ломустин, темозоломид, темозоломид + цисплатин/карбоплатин, темозоломид + бевацизумаб, бевацизумаб + карбоплатин, бевацизумаб + этопозид, этопозид, дабрафениб + траметиниб.

При рецидивах злокачественных глиом проведение ХТ в одном из следующих режимов, в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента: бевацизумаб + иринотекан, бевацизумаб + ломустин, бевацизумаб + кармустин, темозоломид + бевацизумаб.

При первичных герминативно-клеточных опухолях СМ проведение ХТ в режиме цисплатин + этопозид.

Лучевая терапия (ЛТ)

Дистанционные методы ЛТ являются основным компонентом лечения большинства пациентов с IMCST. Рекомендовано использовать линейные ускорители, гамма-терапевтические аппараты, кибер-нож, гамма-нож, протонную терапию, томотерапию. ЛТ используется как самостоятельный метод лечения либо после хирургического удаления/биопсии опухоли при возникновении рецидива/продолженного роста опухоли. ЛТ может проводиться как на область IMCST (на остаточную IMCST или на ложе IMCST), так и на пути возможного метастазирования (например, краниоспинальное облучение), а также в качестве буст-терапии (дополнительное облучение опухоли/ложа IMCST). При лечении злокачественных опухолей (Grade III–IV) рекомендовано начинать ЛТ в сроки до 6 недель после операции, в ряде случаев комбинируя ее с противоопухолевой лекарственной терапией. При небольшом объе-

ме и локальной форме IMCST возможна стереотаксическая радиохирургия до 14–20 Гр. При глиомах низкой степени (Grade I–II) злокачественности рекомендуется проведение ЛТ с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 50,4–54,0 Гр. При злокачественных глиомах (Grade III–IV) рекомендуется проводить облучение с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 60 Гр.

При тотальном удалении эпендимомы Grade I рекомендуется наблюдение и контроль МРТ. При нерадикальном удалении эпендимомы Grade I и II проводится ЛТ 1,8–2 Гр до СОД 54 Гр или гипофракционирование 3–5 фракциями до СОД 18–25 Гр, возможен буст до СОД 50,4–59,4 Гр.

ЛТ при ГАБ может быть также использована не только после эмболизации, но и после частичного удаления опухоли, а также при рецидивирующем опухолевом росте. Возможно использование СОД до 30 Гр [25].

Реабилитация

В сочетании с использованием хирургических, лучевых и химиотерапевтических методов лечения пациентов с интрамедуллярной опухолью спинного мозга применяются протоколы реабилитации, позволяющие достичь улучшения качества жизни и функционального статуса пациента [63, 64]. Раннее начало послеоперационной реабилитации при ISCTs считается необходимым [65]. Пациент должен быть подготовлен к оперативному лечению и проинформирован о предполагаемых сроках госпитализации, целях оперативного лечения, возможных исходах. Заблаговременно необходимо обсудить критерии выписки, особенности дооперационного и послеоперационного ведения с целью снижения тревожности пациентов [67]. Основными принципами реабилитации являются: раннее начало мероприятий, системность занятий, долгосрочное и поэтапное планирование программ, комплексность и мультидисциплинарный подход, включающий в себя как физиотерапевтическое, так и психотерапевтическое воздействия.

Необходим индивидуальный подход, возможно привлечение близких пациента в проведение реабилитационных мероприятий [68]. Лечебная физкультура, массаж, стимуляция, балансотерапия, робототерапия являются основными используемыми методами двигательной реабилитации, используемыми с целью коррекции двигательных и чувствительных нарушений [23]. В раннем послеоперационном периоде используется физическая реабилитация, которая включает в себя дыхательную гимнастику, изометрически-изотонические упражнения. Пациента следует обучить физиологическим навыкам изменения положения тела, поиска оптимального исходного положения тела для расширения функциональной активности [68]. При отсутствии противопоказаний рекомендуется активизация на 2–3 сутки после оперативного лечения. На 8–9 сутки после операции, при неосложненном течении послеоперационного периода, возможна более активная реабилитация, направленная на компенсацию измененных функций [23]. Необходимо обращать внимание на нарушения гемодинамики и ликвородинамики, при этом с осторожностью применять ортостатическую гимнастику. Особенности курса лечебной физкультуры у пациентов после оперативного лечения по поводу опухоли спинного мозга имеют свою специфику. Объем двигательного режима после оперативного лечения доброка-

чественных образований не ограничен. Если имеет место быть злокачественный характер опухоли, в курсе лечебной физкультуры делается акцент на бытовую реабилитацию. На время проведения химиотерапии и лучевой терапии двигательные реабилитационные мероприятия прекращаются [66]. Включение когнитивно-моторного тренинга в программу реабилитации позволяет воздействовать на эмоционально-эффективные нарушения пациента, уменьшая выраженность когнитивных нарушений, тревоги и депрессии, что ускоряет период восстановления [67]. Восстановление занимает в среднем до 6 месяцев, но в некоторых случаях — несколько лет [23].

Заключение

В настоящее время диагностика и лечение IMST остаются мультидисциплинарной проблемой, в которой участвуют врачи различных специальностей: нейрохирурги, радиологи, химиотерапевты, рентгенологи, врачи физической реабилитации.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Орлов В.П., Идричан С.М., Кравцов М.Н., Свистов Д.В., Поярков К.А. Опыт хирургического лечения больных с опухолями позвоночника и спинного мозга в специализированном стационаре // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2014. — № 2 (46). — С. 63–66.
2. Евзиков Г.Ю., Фомичев В.Г. Хирургическое лечение интрадуральных экстремедуллярных спинальных опухолей // Нейрохирургия. — 2004. — № 2. — С. 3–6.
3. Бывальцев В.А., Степанов И.А. Особенности и факторы риска рецидивирования интрадуральных опухолей спинного мозга // Сибирский онкологический журнал. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 21–29.
4. Говенько Ф.С., Бурак А.С. Гемангиобластома нижнегрудного отдела спинного мозга, осложнившаяся обширной сирингомиелией, на фоне шейной миелопатии // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 41–44.
5. Кушель Ю.В., Белова Ю.Д., Текоев А.Р. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга и нейрофиброматоз // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2017. — Т. 81, № 1. — С. 70–73.

6. Кушель Ю.В. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга (эпидемиология, диагностика, принципы лечения) // Нейрохирургия. — 2008. — № 3. — С. 9–17.
7. Ступак В.В., Шабанов С.В., Пендюрин И.В., Цветовский С.Б., Рабинович С.С., Окладников Г.И. Интрамедуллярные эпендимомы: отдаленные результаты хирургического лечения // Хирургия позвоночника. — 2015. — Т. 12, № 2. — С. 61–66.
8. Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Мацко Д.Е. К вопросу о существующем классификационном подходе к опухолям центральной нервной системы // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53, № 3. — С. 366–372.
9. Савинцева Ж.И., Трофимова Т.Н., Прахова Л.Н., Назинкина Ю.В., Скворцова Т.Ю. Лучевая диагностика интрамедуллярных опухолей спинного мозга: собственные клинические наблюдения и обзор литературы // Лучевая диагностика и терапия. — 2014. — Т. 2, № 5. — С. 46–56.
10. Евзиков Г.Ю. Клиника, диагностика и тактика лечения опухолей спинного мозга // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11, № 2. — С. 4–11.
11. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Возможности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей спинного мозга // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2018. — Т. 99, № 2. — С. 101–107.
12. Евзиков Г.Ю., Шашкова Е.В. Клиника, диагностика и хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей верхнешейных сегментов спинного мозга // Нейрохирургия. — 2008. — № 3. — С. 38–40.
13. Поспелова М.Л., Терновых И.К., Максимов А.Ю., Касумова А.А., Маханова А.М., Алексеева Т.М. и др. Трудности диагностики опухоли спинного мозга в практике невролога и нейрохирурга: клинический случай // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2021. — Т. 13, № 2. — С. 120–124.
14. Евзиков Г.Ю., Шишкова Е.В., Баранова О.В. Диагностика и хирургическое лечение пилоцитарных астроцитом спинного мозга // Нейрохирургия. — 2006. — № 4. — С. 20–23.
15. Пронин И.Н. Диагностика новообразований спинного мозга и позвоночника // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2004. — Т. 15, № 1–2. — С. 31–37.
16. Нечаева А.С., Кальменс В.Я., Бахтиёр Б., Тастанбеков М.М., Улитин А.Ю., Ситовская Д.А., Чикуров А.А. Редкий случай субэпендимомы спинного мозга с повышенной пролиферативной активностью. Случай из практики и обзор литературы // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2019. — Т. 11, № 4. — С. 64–69.
17. Ступак В.В., Рабинович С.С., Шабанов С.В. Удаление эпендимомы шейного отдела спинного мозга // Хирургия позвоночника. — 2014. — № 4. — С. 133–136.
18. Зрелов А.А., Куканов К.К., Олюшин В.Е., Тастанбеков М.М., Александров М.В., Размологова О.Ю., Топоркова О.А. Эпендимомы спинного мозга: обзор литературы и случай из практики // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 66–73.
19. Евзиков Г.Ю., Бублиевский Д.В., Розен А.И., Шашкова Е.В., Баранова О.В. Хирургическое лечение эпендимом конечной нити и конуса спинного мозга // Нейрохирургия. — 2005. — № 1. — С. 19–23.
20. Коновалов Н.А., Голанов А.В., Шевелев И.Н., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Королишин В.А. и др. Результаты лечения эпендимом конского хвоста спинного мозга у взрослых // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2015. — Т. 79, № 1. — С. 58–67.
21. Евзиков Г.Ю., Коновалов Н.А., Башлачев М.Г., Асютин Д.С., Оноприенко Р.А., Королишин В.А. и др. Хирургическое лечение интра-экстрамедуллярных эпендимом. два клинических наблюдения и обзор литературы. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2018. — Т. 82, № 3. — С. 48–55.
22. Коновалов Н.А., Тиссен Т.П., Тимонин С.Ю., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Оноприенко Р.А. и др. Опыт применения интраоперационной видеоангиографии при удалении гемангиобластом спинного мозга // Нейрохирургия. — 2017. — № 4. — С. 21–27.
23. Гуца А.О., Буркова Е.А., Шахпаронова Н.В., Федин П.А., Арестов С.О. Алгоритм реабилитации пациентов после удаления интрамедуллярных опухолей шейной локализации // Нейрохирургия. — 2015. — № 4. — С. 31–39.
24. Евзиков Г.Ю., Фарафонов А.В., Алипбеков Н.Н., Панина Т.Н. Особенности клинического течения гемангиобластомы спинного мозга, осложнившейся гематомиелией и субарахноидальным кровоизлиянием // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 33–36.
25. Бублиевский Д.В., Евзиков Г.Ю., Фарафонов А.В., Шашкова Е.В. Клиника, диагностика и результаты микрохирургического удаления спинальных гемангиобластом // Нейрохирургия. — 2013. — № 3. — С. 15–23.
26. Евзиков Г.Ю., Бублиевский Д.В., Шашкова Е.В., Абдалова О.В., Баранова О.В. Хирургическое и последующее радиохиргическое лечение множественных гемангиобластом спинного мозга и продолговатого мозга у больного с болезнью Гиппеля — Линдау // Нейрохирургия. — 2007. — № 3. — С. 65–71.

27. Кушель Ю.В., Белова Ю.Д. Эпидемиология интрамедуллярных опухолей детского возраста // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2014. — Т. 78, № 6. — С. 37–42.
28. Кушель Ю.В. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга - особенности хирургического лечения. Ч. 2 // Нейрохирургия. — 2009. — № 1. — С. 9–15.
29. Коновалов Н.А., Тимонин С.Ю., Зеленков П.В., Горяинов С.А., Асютин Д.С., Закиров Б.А., Капровой С.В. Визуальная флуоресценция в комбинации с лазерной спектроскопией в хирургии спинальных интрамедуллярных опухолей // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2020. — Т. 84, № 6. — С. 5–14.
30. Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В., Кравцов М.П., Фокин В.А., Антонов Г.И., Парфенов В.Е. Предоперационная эмболизация гемангиобластомы краниовертебрального стыка // Нейрохирургия. — 2007. — № 1. — С. 33–39.
31. Бублиевский Д.В., Евзиков Г.Ю., Тиссен Т.П., Шишкина Л.В., Фарафонов А.В. Кавернозная гемангиома спинного мозга, осложненная гематомиелией (клиническое наблюдение и обзор литературы) // Нейрохирургия. — 2014. — № 1. — С. 90–96.
32. Мельникова Е.А. Метастазы в спинной мозг (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) // Нейрохирургия. — 2007. — № 1. — С. 50–54.
33. Белова Ю.Д. Особенности повторных операций при интрамедуллярных опухолях у детей // Нейрохирургия. — 2016. — № 1. — С. 107.
34. Могила В.В., Волкодав О.В., Фурсов И.В. Общая характеристика опухолей спинного мозга у взрослых // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — Т. 20, № 3-1. — С. 120–124.
35. Шулёв Ю.А., Григорьев Г.Б., Трашин А.В. Анализ исходов хирургического лечения эпендимом терминальной нити // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 53–60.
36. Годанюк Д.С., Гуляев Д.А., Ходыкин Е.С., Белов И.Ю., Васькова Н.Л. Клиническое течение и результаты хирургического лечения интрамедуллярных опухолей // Трансляционная медицина. — 2015. — № 52. — С. 23.
37. Евзиков Г.Ю., Фарафонов А.В., Алипбеков Н.Н., Панина Т.Н. Субарахноидальное кровоизлияние и гематомиелия при гемангиобластоме спинного мозга // Нейрохирургия. — 2015. — № 3. — С. 68–72.
38. Овчинников В.А., Зуев А.А. Интрамедуллярные метастазы: современное состояние проблемы // Нейрохирургия. — 2022. — Т. 24, № 4. — С. 118–123.
39. Сабиров Ж.О., Юлдашев Р.М., Сабиров Р.О. Выбор тактики хирургического лечения интрамедуллярных опухолей спинного мозга // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2022. — Т. 14, № 51. — С. 17.
40. Кушель Ю.В., Белова Ю.Д. Сравнительная клиническая эпидемиология интрамедуллярных опухолей спинного мозга у детей и взрослых // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2015. — Т. 79, № 6. — С. 22–28.
41. Левин Р.С., Васильев С.А., Аслануков М.Н., Зуев А.А. Хирургия спинного мозга и нервных корешков с использованием интраоперационного ультразвукового исследования // Нейрохирургия. — 2017. — № 4. — С. 96–104.
42. Говенько Ф.С., Бурак А.С. Гемангиобластома нижнегрудного отдела спинного мозга, осложнившаяся обширной сирингомиелией, на фоне шейной миелопатии // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 64–68.
43. Mostardi P.M., Diehn F.E., Rykken J.B. et al. Intramedullary spinal cord metastases: visibility on PET and correlation with MRI features // Am. J. Neuroradiol. — 2014. — V. 35 (1). — P. 196–201. doi: 10.3174/ajnr.A3618
44. Дюшеев Б.Д. Хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей спинного мозга // Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики. — 2017. — № 4. — С. 71–84.
45. Коновалов Н.А., Шевелев И.Н., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Королишин В.А., Тимонин С.Ю. и др. Применение минимально инвазивных доступов для удаления интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2014. — Т. 78, № 6. — С. 24–36.
46. Ступак В.В., Пендюрин И.В., Мишинов С.В., Васильев И.А. Осложнения хирургического удаления опухолей спинного мозга // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016. — № 7-2. — С. 210–216.
47. Кушель Ю.В. Створчатая ламинопластика для удаления распространенных интрамедуллярных опухолей у детей // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2007. — № 2. — С. 45–46.
48. Кушель Ю.В. Роль ламинотомии и ламинопластики в снижении частоты послеоперационных кифосколиозов у детей, оперированных по поводу интрамедуллярных опухолей // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2007. — № 4. — С. 20–24.
49. Поляков Ю.Ю., Олюшин В.Е., Гуляев Д.А., Тастанбеков М.М. Тактика и алгоритм лечения спинальных опухолей // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — Т. 7, № 5-2. — С. 355–364.
50. Левин Р.С., Васильев С.А., Аслануков М.Н., Зуев А.А., Ощепков С.К. Хирургия спинальных опухолей с ис-

- пользованием интраоперационного ультразвукового исследования // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2022. — Т. 86, № 1. — С. 56–65.
51. Ступак В.В., Митюков А.Е., Шабанов С.В. Результаты хирургического лечения интрамедуллярных опухолей спинного мозга на шейном уровне. В кн.: Нейроонкология. Материалы II Российского нейрохирургического форума. — 2013. — С. 101–102.
52. Реутов А.А., Рыжова М.В., Кушель Ю.В. Интрамедуллярная меланоцитома: описание клинического наблюдения и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2016. — Т. 80, № 4. — С. 75–80.
53. Ступак В.В., Шабанов С.В., Пендюрин И.В., Цветовский С.Б., Окладников Г.И., Рабинович С.С., Долженко Д.А. Эпендимомы пояснично-крестцовой области. собственные результаты хирургического лечения // Успехи современного естествознания. — 2015. — № 5. — С. 38–44.
54. Коновалов Н.А., Капровой С.В., Полуэктов Ю.М., Оноприенко Р.А., Аристов А.А. Применение лазерной флуоресцентной спектроскопии и навигации при хирургическом лечении опухолей спинного мозга и позвоночника: систематический обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2024. — Т. 88, № 1. — С. 109–114.
55. Коновалов Н.А., Полуэктов Ю.М., Капровой С.В., Оноприенко Р.А., Асютин Д.С. Применение лазерной флуоресцентной спектроскопии при хирургическом лечении интрамедуллярных опухолей: опыт ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2023. — Т. 87, № 5. — С. 21–27.
56. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Оноприенко Р.А., Шульц М.А., Королишин В.А. и др. Интраоперационная видеоангиография в хирургии интрамедуллярных кавернозных мальформаций спинного мозга: первый опыт использования в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2019. — Т. 83, № 6. — С. 58–63.
57. Васяткина А.Г., Левин Е.А., Кобозев В.В., Орлов К.Ю. Опыт применения нейрофизиологического мониторинга при нейрохирургических операциях // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2016. — Т. 20, № 3. — С. 108–117.
58. Климов В.С., Кельмаков В.В., Чищина Н.В., Евсюков А.В. Эффективность интраоперационного мониторинга моторных вызванных потенциалов при прогнозировании динамики неврологического статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов с опухолями шейного отдела спинного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2018. — Т. 82, № 1. — С. 22–32.
59. Буркова Е.А., Гуца А.О., Шахпаронова Н.В., Федин П.А., Нейматов Э.М. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг при удалении интрамедуллярных опухолей (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. — 2015. — Т. 22, № 1. — С. 93–100.
60. Пендюрин И.В., Ступак В.В., Шабанов С.В., Рабинович С.С. Опыт хирургического лечения опухолей краниовертебрального перехода // Хирургия позвоночника. — 2014. — № 3. — С. 65–71.
61. Белова А.Н., Балдова С.Н., Казьмин А.В. Использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при операциях на позвоночнике и спинном мозге // Вопросы травматологии и ортопедии. — 2014. — № 2. — С. 21–25.
62. Кельмаков В.В., Кубецкий Ю.Е., Анисимов Е.Д. Предикторы исхода хирургического лечения интрамедуллярных опухолей спинного мозга. В кн.: IX Всероссийский съезд нейрохирургов. Сборник тезисов. — М., 2021. — С. 170–171.
63. Kirshblum S., O'Dell M.W., Ho C., Barr K. Rehabilitation of persons with central nervous system tumors // Cancer. — 2001. — V. 92 (4). — P. 1029–1038. doi: 10.1002/1097-0142(20010815)92:4+<1029::aid-cncr1416>3.0.co;2-p
64. Bowers D.C., Weprin B.E. Intramedullary spinal cord tumors // Curr. Treat. Options Neurol. — 2003. — V. 5 (3). — P. 207–212. doi: 10.1007/s11940-003-0011-2
65. Suzuki T., Tsuji O., Ichikawa M., Ishii R., Nagoshi N., Kawakami M. et al. Early phase functional recovery after spinal intramedullary tumor resection could predict ambulatory capacity at 1 year after surgery // Asian Spine J. — 2023. — V. 17 (2). — P. 355–364. doi: 10.31616/asj.2022.0068
66. Такенов Ж.Т., Мамбетова Г.Ш. Особенности лечебной физкультуры в нейрохирургической клинике // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2019. — № 1. — С. 130–131.
67. Фанталис Д., Бордовский С.П., Преображенская И.С. Послеоперационная реабилитация нейрохирургических пациентов, перенесших операцию на спинном мозге // Consilium Medicum. — 2022. — Т. 24, № 2. — С. 110–117. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201409
68. Иванова Н.Е., Жарова Е.Н., Бондаренко А.Б. Реабилитация пациентов после оперативного лечения новообразований головного и спинного мозга // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2022. — Т. 14, № 51. — С. 34–35.

© М.П. Саламахин, А.З. Милованова, Т.С. Дергачёва, О.В. Леонов, З.З. Мамедли, 2025
УДК 616-006.66 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-28-35

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА НА СРОКИ НАЧАЛА СИСТЕМНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

М.П. Саламахин¹, А.З. Милованова², Т.С. Дергачёва¹, О.В. Леонов¹, З.З. Мамедли³

¹БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

THE SURGICAL ACCESS IMPACT ON THE SYSTEMIC ANTITUMOR THERAPY TIMING IN COLON CANCER PATIENTS

M.P. Salamakhin¹, A.Z. Milovanova², T.S. Dergacheva¹, O.V. Leonov¹, Z.Z. Mamedli³

¹Clinical Oncology Center, Omsk

²Omsk state medical university, Omsk

³National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin Ministry of Health of Russia, Moscow

Саламахин Максим Петрович — к.м.н., врач-онколог хирургического отделения № 1

БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»

644013, Омск, ул. Завертяева, д. 9/1, тел.: +7-926-467-89-88, e-mail: salamachin@rambler.ru

SPIN-код: 6960-5653, ORCID ID: 0000-0001-9753-7960

Salamakhin Maxim P. — PhD (Medicine), oncologist of the surgical department No. 1 of the Clinical Oncology Dispensary

9/1 Zavertyaeva Str., Omsk, 644013, Russian Federation, tel.: +7-926-467-89-88, e-mail: salamachin@rambler.ru

SPIN-код: 6960-5653, ORCID ID: 0000-0001-9753-7960

Реферат. Целью исследования была оценка факторов, влияющих на сроки начала системной противоопухолевой терапии у пациентов после радикальных хирургических вмешательств по поводу рака ободочной кишки.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались клинические данные пациентов, которым проводилось радикальное хирургическое лечение по поводу верифицированной аденокарциномы толстой кишки, которым была показана системная противоопухолевая терапия. Оценивались факторы, влиявшие на скорость начала системной терапии.

Результаты. Проанализированы клинические данные 758 пациентов, которым была показана химиотерапия. Лечение начали 525 (69,3%) пациента, 233 (30,7%) больным химиотерапия начата не была. Достоверно отрицательно на скорость начала системной терапии влияли хирургический доступ: лапаротомный ОР 0,812 (95% ДИ от 0,634 до 0,973, $p = 0,029$) и формирование стомы ОР 0,507 (95% ДИ от 0,364 до 0,706); и положительно — возраст пациентов: младше 75 лет ОР 1,866 (95% ДИ от 1,193 до 2,92, $p = 0,006$).

Заключение. При отсутствии противопоказаний лапароскопический доступ должен рутинно применяться в рамках лечения больных раком ободочной кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, лапароскопия, системная противоопухолевая терапия, адъювантная.

Abstract. The aim of the study was to evaluate the initiation of systemic antitumor therapy timing factors after radical surgery for colon cancer.

Materials and methods. The retrospective study included clinical data from systemic antitumor therapy indicated patients after radical surgery for verified colon cancer. Factors influencing the timing of initiation of systemic therapy were assessed.

Results. The clinical data of 758 patients who were prescribed chemotherapy were analyzed. Treatment was started in 525 (69.3%) patients, chemotherapy was not started in 233 (30.7%) patients. The rate of initiation of systemic therapy was significantly negatively affected by surgical approach: laparotomy OR 0.812 (95% CI from 0.634 to 0.973, $p = 0.029$) and stoma formation OR 0.507 (95% CI from 0.364 to 0.706); and positively affected by the age of patients: under 75 years OR 1.866 (95% CI from 1.193 to 2.92, $p = 0.006$).

Conclusion. If no contraindications, laparoscopic access should be routinely used for colon cancer patient's treatment.

Key words: colon cancer, laparoscopy, systemic antitumor therapy, adjuvant.

Введение

Согласно клиническим рекомендациям по лечению злокачественных новообразований (ЗНО) ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки, системная противоопухолевая терапия — одна из составных частей алгоритма специализированной помощи пациентом с указанными заболеваниями [1]. В упомянутых выше клинических рекомендациях оптимальный срок начала адъювантной химиотерапии составляет 28 дней после хирургического лечения, а при превышении 2 месяцев после хирургического лечения адъювантная терапия признана неэффективной [1]. Более того, несвоевременное начало любого из этапов помощи онкологическим пациентам является отрицательным прогностическим фактором общей выживаемости: так, по данным метаанализа Наппа и соавт., несвоевременное начало адъювантной химиотерапии у пациентов с ЗНО ободочной кишки достоверно увеличивало риск смертности в 1,13 раз (95% ДИ 1,09–1,17) [2]. Предположение о том, что вид хирургического доступа может влиять на скорость начала системной терапии, теоретически звучит обоснованно: меньшие хирургическая травма и койко-день должны быть ассоциированы с быстрым началом последующего этапа лечения, и эта теория уже была отмечена в ретроспективном исследовании [3]. В этой связи на основании накопленного клинического опыта видим необходимость оценки начала сроков системной противоопухолевой терапии на популяции пациентов, проходивших лечение по поводу ЗНО ободочной кишки, в специализированном онкологическом учреждении. Таким образом, целью исследования была оценка факторов, влияющих на сроки начала системной противоопухолевой терапии у пациентов после радикальных хирургических вмешательств по поводу рака ободочной кишки.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное когортное исследование. Данные пациентов были по-

лучены из регионального регистра — выгружалась информация обо всех пациентах, которые проходили радикальное хирургическое лечение по поводу рака ободочной кишки с 2015 по 2020 гг.

Критерии включения:

- верифицированная аденокарцинома толстой кишки;
- проведенное хирургическое лечение в анамнезе;
- наличие показаний к проведению системной противоопухолевой (лечебной или адъювантной) терапии.

Критерии исключения:

- рак прямой кишки и анального канала;
- хирургические операции без удаления первичной опухоли;
- паллиативные и симптоматические вмешательства, реконструктивные операции.

Для выполнения стадирования заболевания всем пациентам выполнялись компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Под «хирургическим доступом» подразумевались либо открытые, либо лапароскопические вмешательства. Значение индекса массы тела (ИМТ) выше 30 расценивалось как ожирение.

Для выявления статистически достоверной разницы в медиане времени до начала системной терапии проводился анализ Каплана — Майера. Для проведения многофакторного анализа выполнялась регрессия Кокса. Для выявления достоверной разницы параметрических критериев использовался критерий Пирсона.

Под временем до начала системной терапии подразумевалось время от хирургического лечения до начала системной терапии.

При отрицательном значении времени до начала системной терапии наблюдение удалялось, так как ассоциировалось с ошибками в заполнении информации.

Из анализа также исключались пациенты с ранним прогрессированием после хирургического лечения, так как в этой ситуации срок начала системной терапии определялся первым выполненным контрольным осмотром.

Результаты

Проведен поиск данных пациентов, удовлетворявших критериям включения и исключения.

Первоначально выявлены 1519 пациентов, 761 случай исключен, к анализу были пригодны 758 клинических случаев. На рис. 1 условно обозначен отбор пациентов для исследования. Демографические и клинические характеристики отобранных для анализа пациентов указаны в табл. 1.

Как представлено в табл. 1, у большинства (52,3%) пациентов была отмечена II стадия заболевания, менее 15% имели показания к системной терапии после операции по поводу первично генерализованного заболевания. Большинству пациентов, данные которых вошли в анализ, операции были выполнены лапаротомным доступом.

Системную терапию начали получать 525 (69,3%) пациентов, 233 (30,7%) больным химиотерапия начата не была.

При анализе основного интересующего коллектив авторов параметра — влияния хирургического доступа на начало системной терапии, установлено, что в сроки до 8 недель после лапароскопических вмешательств системную терапию начинали 73,7% пациентов против 64,7% в группе лапаротомных вмешательств, значения имели статистическую достоверность ($p = 0,018$). График анализа представлена на рис. 2.

Далее был проведен анализ дополнительных факторов, которые могли бы оказывать влияние на сроки начала системной терапии, результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2.

Таким образом, на сроки начала системной терапии достоверно оказывали влияние возраст пациентов и вид хирургического до-

ступа. Для уточнения полученных результатов проведен многофакторный анализ.

Как представлено в табл. 3, при проведении многофакторного анализа три указанных выше параметра (возраст пациентов, хирургический доступ и формирование стомы) являются достоверными факторами, влияющими на раннее начало системной терапии.

Обсуждение

По данным проведенного анализа было установлено, что хирургический доступ и возраст пациента являлись достоверными прогностическими факторами начала системной терапии наряду с формированием стомы. В ретроспективном исследовании Simpson и соавт. также отметили достоверное влияние формирования стомы на увеличение времени до начала системной терапии ($p = 0,032$), однако, несмотря на сокращение времени до начала химиотерапии, у пациентов, которым были выполнены лапароскопические вмешательства, этот фактор не достиг статистической достоверности ($p = 0,143$). С другой стороны, достоверное влияние количества койко-дней и несостоятельности анастомоза в нашем исследовании не было подтверждено, в то время как Simpson и соавт. удалось выявить указанные закономерности [4]. В исследовании Hassinger и соавт. аналогично результатам нашего анализа выявлено влияние возраста больных на сроки до начала адъювантной ХТ в многофакторном анализе (ОР 0,96 95% ДИ от 0,94 до 0,98, $p = 0,001$) и формирование илеостом (ОР 2,03 95% ДИ от 1,07 до 3,84, $p = 0,03$). Аналогично результатам Simpson и соавт. на ожидание адъювантной терапии влияло количество койко-дней (5). Таким образом, в нашем исследовании удалось выявить влияние хирургического доступа на сокращение времени до начала системной терапии.

Несмотря на ретроспективный характер исследования, полученные данные могут быть показательными с точки зрения отбраживания реальной клинической практики.

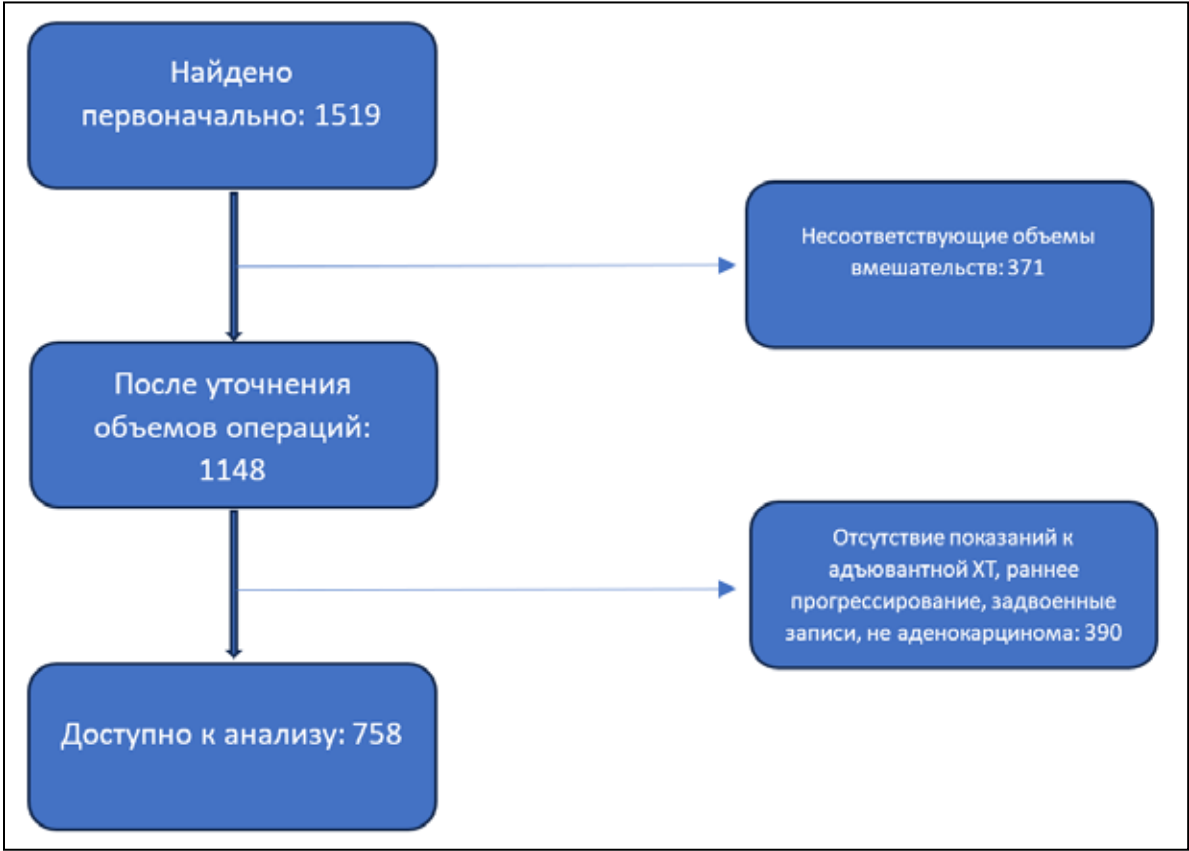


Рис. 1. Отбор клинических случаев
Fig. 1. Patients chart-flow

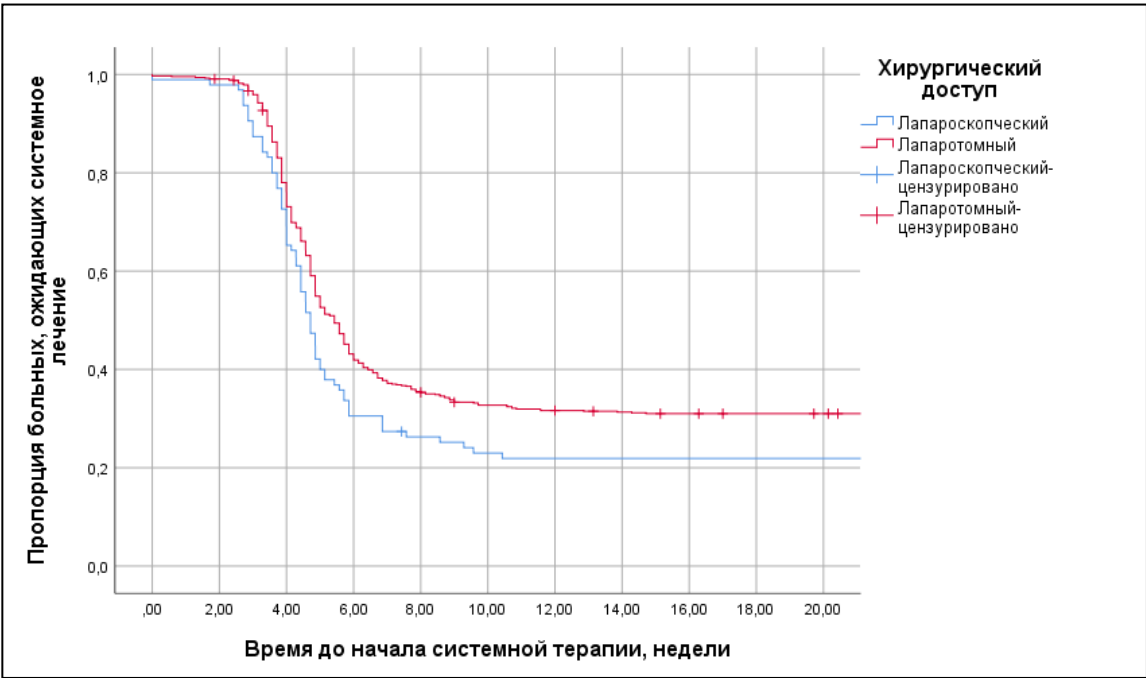


Рис. 2. Зависимость времени начала системной терапии от хирургического доступа
Fig. 2. Initiation of systemic therapy time dependence of surgical access

Таблица 1. Характеристики пациентов
Table 1. Patient characteristics

Количество пациентов	758
Пол пациентов	
Мужской	411 (42,5%)
Женский	556 (57,4%)
Медиана возраста	65 (от 24 до 93 лет)
Осложнения заболевания	
Отмечались	98 (11,9%)
Не отмечались	660 (87,1%)
Стадии заболевания	
I (без уточнений)	25 (3,3%)
II (без уточнений)	4 (0,5%)
IIA	46 (6,1%)
IIB	58 (7,7%)
IIC	292 (38%)
III (без уточнений)	2 (0,3%)
IIIA	4 (0,5%)
IIIB	20 (2,6%)
IIIC	190 (25,1%)
IV	113 (14,9%)
Статус ECOG при поступлении	
1	712 (93,9%)
2	2 (0,3%)
3	1 (0,1%)
Хирургический доступ	
Лапаротомный	662 (87,3%)
Лапароскопический	96 (12,7%)

Таблица 2. Однофакторный анализ параметров начала системной терапии
Table 2. Univariate analysis of parameters for initiation of systemic therapy

Фактор	% начавших системную терапию в срок до 8 недель	p
Возраст:		0,004
Младше 75 лет	67	
Старше 75 лет	46,5	
Пол		0,846
Мужской	66,8	
Женский	65,1	
Локализация ЗНО		0,151
Левосторонняя	64,3	
Правосторонняя	68,9	
Мультицентрическая	42,9	
Хирургический доступ		0,018
Лапароскопический	73,7	
Лапаротомный	64,7	
Осложнения ЗНО		0,135
Гнойные (абсцесс, распад опухоли)	60,8	
Кишечная непроходимость	45,5	
Кахексия	33,3	
Клинически значимая анемия	60	
Несостоятельность анастомоза		0,61
Отмечалась	66,7	
Не отмечалась	65,8	
Реоперация		0,43
Проводилась	59,1	
Не проводилась	66	

Таблица 2 (продолжение). Однофакторный анализ параметров начала системной терапии
Table 2 (continuation). Univariate analysis of parameters for initiation of systemic therapy

Фактор	% начавших системную терапию в срок до 8 недель	р
Формировалась ли стома		<0,01
Формировалась	47,4	
Не формировалась	68	
Количество койко-дней		0,106
Менее недели	60	
Более недели	64,4	
Более 2 недель	69,3	
Более 3 недель	55,2	
Ожирение		0,534
Отмечалось	70,5	
Не отмечалось	67,8	
Состояние пациента при поступлении по шкале ECOG		0,245
1	68,8	
2	0	
3	100	

Таблица 3. Многофакторный анализ параметров начала системной терапии
Table 3. Multivariate analysis of parameters for initiation of systemic therapy

Фактор	р	ОШ	95% ДИ	
			от	до
Возраст, младше 75	0,006	1,866	1,193	2,92
Хирургический доступ (лапаротомный)	0,029	0,812	0,634	0,973
Формирование стомы	<0,01	0,507	0,364	0,706

Таким образом, теоретические представления о том, что лапароскопический доступ может быть ассоциированным с ранним началом системного лечения, был подтвержден в нашей работе. Следовательно, в случае отсутствия противопоказаний к лапароскопическому доступу он должен быть избран как рутинный в практике онкохирургов.

Касательно возраста пациентов можно лишь отметить, что это не модифицируемый фактор, более того, к сожалению, информацию о причинах отсутствия проведенной системной терапии практически невозможно извлечь. В этой связи возможны лишь спекуляции о том, что старший возраст пациентов ассоциирован с выраженными сопутствующими заболеваниями или низкой приверженностью к лечению. Так или иначе с учетом малоэффективности системной адъювантной терапии после 8 недель от хирургического лечения необходим более тщательный контроль за пациентами этой возрастной категории, так как после 2 месяцев теряется положительный эффект от лечения.

К некоторому удивлению коллектив авторов пришел после получения информации о том, что на сроки начала лечения не влияли ни послеоперационные осложнения, ни такое осложнение первичного заболевания,

как несостоятельность анастомоза. Эти находки сложно интерпретировать с учетом ретроспективного характера работы, поэтому избежим недостоверных предположений, что в других публикуемых исследованиях как минимум несостоятельность анастомоза достоверно влияла на сроки начала системной терапии.

Заключение

С учетом достоверного положительного влияния лапароскопического доступа на сроки начала системной терапии у больных ЗНО толстой кишки рекомендовано выбирать лапароскопические варианты операции как основной вариант хирургического доступа. Пациенты старше 75 лет требуют повышенного внимания у сотрудников ЦАОПов, так как эта подгруппа больных не получает лечение в оптимальные сроки.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рубрикатор клинических рекомендаций [Internet]. 2022. Злокачественное новообразование ободочной кишки. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3
2. Hanna T.P., King W.D., Thibodeau S., Jalink M., Paulin G.A., Harvey-Jones E. et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Nov 4;371:m4087. doi: 10.1136/bmj.m4087
3. Kim R.H., Kavanaugh M.M., Caldito G.C. Laparoscopic colectomy for cancer: Improved compliance with guidelines for chemotherapy and survival // *Surgery*. — 2017. — V. 161 (6). — P. 1633–1641. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.024
4. Simpson G.S., Smith R., Sutton P., Shekouh A., McFaul C., Johnson M. et al. The aetiology of delay to commencement of adjuvant chemotherapy following colorectal resection // *Int. J. Surg. Oncol.* — 2014. — V. 2014. — 670212. doi: 10.1155/2014/670212
5. Hassinger T.E., Mehaffey J.H., Martin A.N., Bauer-Nilsen K., Turrentine F.E., Thiele R.H. et al. Implementation of an enhanced recovery protocol is associated with on-time initiation of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer // *Dis. Colon. Rectum*. — 2019. — V. 62 (11). — P. 1305–1315. doi: 10.1097/DCR.0000000000001486

© Д.В. Пасынков, М.А. Михальцова, Р.И. Фатыхов, О.В. Бусыгина, С.Н. Меринов, Е.А. Романычева, 2025
УДК 618.19-089.87 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-36-47

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ НЕПРЕРЫВНОЙ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЕЕ МАММОГРАФИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ

Д.В. Пасынков¹⁻³, М.А. Михальцова^{1,2}, Р.И. Фатыхов^{1,4}, О.В. Бусыгина^{1,2}, С.Н. Меринов^{1,2}, Е.А. Романычева^{1,2}

¹ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер», Йошкар-Ола

²ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки России, Йошкар-Ола

³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Казань

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань

THE PREDICTION OF BREAST CARCINOMA RISK BASED ON THE CONTINUOUS QUANTITATIVE MAMMOGRAPHIC BREAST DENSITY PARAMETER

D.V. Pasyнков¹⁻³, M.A. Mikhaltsova^{1,2}, R.I. Fatykhov^{1,4}, O.V. Busygina^{1,2}, S.N. Merinov^{1,2}, E.A. Romanycheva^{1,2}

¹Clinical Oncology Dispensary of Mari El Republic, Yoshkar-Ola

²Mari State University, Yoshkar-Ola

³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan

⁴Kazan State Medical University, Kazan

Пасынков Дмитрий Валерьевич — к.м.н., доцент, завкафедрой лучевой диагностики и онкологии, заведующий отделением лучевой диагностики

424037 Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22, тел.: +7-902-329-76-51, e-mail: passynkov@mail.ru,

SPIN-код: 7264-3745, ORCID ID: 0000-0003-1888-2307

Pasyнков Dmitry V. — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics of Republican Clinical Oncological Dispensary; Head of the Department of Radiation Diagnostics and Oncology of the Mari State University; Assistant of the Department of Ultrasound Diagnostics

22 Osipenko Str., Yoshkar-Ola, 424037, Russian Federation, tel.: +7-902-329-76-51, e-mail: passynkov@mail.ru,

SPIN-code: 7264-3745, ORCID ID: 0000-0003-1888-2307

Реферат. Высокая плотность паренхимы молочной железы (МЖ) является независимым фактором риска развития рака молочной железы (РМЖ), повышающим его в 4–6 раз. Поэтому целью работы являлась разработка методики количественной оценки маммографической плотности паренхимы МЖ и прогнозирование риска развития РМЖ на основе данной оценки.

Материалы и методы. Включены данные 140 пациенток с верифицированным РМЖ и 1255 пациенток, не страдавших РМЖ и проходивших маммографию. Оценивали плотность паренхимы ткани МЖ согласно классификации Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики (ACR), а также путем расчета оригинального непрерывного индекса V1.

Результаты. Корреляции значений V1 с вероятностью РМЖ в подгруппах пациенток в возрасте ≤45 лет и от >45 до ≤50 лет с вероятностью РМЖ продемонстрировано не было. У пациенток в возрасте ≤45 лет и от >45 до ≤50 лет значениями V1, обладающими негативной прогностической ценностью в отношении РМЖ, являлись <0,39 и <0,34 соответственно, регистрировавшиеся у 31 из 160 (19,38%) и 4 из 90 (4,44%) пациенток. У пациенток старше 50 лет была слабая, но высоко достоверная корреляция значений V1 с вероятностью РМЖ ($r_2 = 0,150$; $p < 0,001$). Здесь значениями V1, обладающими негативной прогностической ценностью в отношении РМЖ, являлись <0,33 (63 из 1000; 6,3% пациенток без РМЖ), позитивной прогностической ценностью — >0,64 (1 из 113; 0,88% пациенток с РМЖ). 75 перцентиль значений V1 у пациенток с РМЖ

соответствовал 0,455, что у пациенток, не страдавших РМЖ, соответствовало 85 перцентилю. При данном пограничном значении вероятность РМЖ в группе риска также будет достоверно выше, составляя 14,4%, по сравнению с 7,7% — среди пациенток с $V1 < 0,416$ ($OR = 1,87$; 95% ДИ: 1,32–2,64; $p = 0,0004$).

Заключение. Предложенный количественный показатель плотности паренхимы МЖ $V1$ превосходит классификацию ACR, обеспечивая: а) выделение пациенток в пре-/пери-, а также постменопаузе, имеющих низкие значения $V1$, как группы низкой вероятности РМЖ; б) выделение пациенток в постменопаузе, имеющих значения $V1 \geq 0,455$, как группы повышенного риска РМЖ с точностью прогнозирования 55,97%.

Ключевые слова: молочная железа, маммография, рентгеновская плотность, рак молочной железы, риск.

Abstract. Dense breast parenchyma represents an independent risk factor for breast cancer (BC) associated with 4–6 times increased BC morbidity. The aim of the work was to develop the approach to quantitative assessment of mammographic breast density and predict the risk of BC based on this value.

Materials and methods. We used the data from 140 patients with proven BC and 1255 screening mammography patients with no BC. The breast density was assessed according to the American College of Radiologists (ACR) classification, as well as by calculating the original continuous $V1$ index.

Results. We found no correlation of $V1$ values with the probability of BC in the subgroups of patients aged ≤ 45 years and from >45 to ≤ 50 years. In patients aged ≤ 45 years and >45 to ≤ 50 years $V1$ values with negative predictive significance for the BC were <0.39 and <0.34 , recorded in 31 of 160 (19.38%) and 4 of 90 (4.44%) patients, respectively. In patients over 50 years, there was a weak but highly significant correlation between $V1$ values and the probability of BC ($r^2 = 0.150$; $p < 0.001$). Here the $V1$ values with negative predictive significance for the BC were <0.33 (63 out of 1000; 6.3% of patients with no BC), and with positive predictive significance were >0.64 (1 out of 113; 0.88% of patients with BC). The 75th percentile of $V1$ values in patients with BC corresponded to 0.455. This value in patients with no BC corresponded to the 85th percentile. With this cutoff value, the probability of breast cancer in the risk group will also be significantly higher (14.4% compared to 7.7% among patients with $V1 < 0.416$; $OR = 1.87$; 95% CI: 1.32–2.64; $p = 0.0004$).

Conclusions. The proposed quantitative index of breast parenchyma density $V1$ exceeds the ACR classification, providing: 1) identification of premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal patients with low $V1$ values as a low-probability group for BC; 2) identification of postmenopausal patients with $V1$ values ≥ 0.455 as a high-risk group for BC with a prediction accuracy of 55.97%.

Key words: breast, mammography, X-ray density, breast cancer, risk.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей злокачественной опухолью у женщин во всем мире. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. было диагностировано около 2,3 млн новых случаев РМЖ во всем мире, что составило 11,6% от всех выявленных злокачественных опухолей за 2022 г. [1]. При этом заболеваемость РМЖ варьирует в широких пределах: от 27 на 100 тыс. женского населения (в Центральной и Восточной Азии, Африке) до 85–94 на 100 тыс. женского населения (в Австралии, Северной Америке и Западной Европе) [2], а пятилетняя выживаемость за период с 2014 по 2020 гг. составляла около 91,2% [3]. В Российской Федерации в 2022 г. было выявлено 68 297 новых случаев РМЖ. При этом летальность на первом году с момента постановки диагноза РМЖ составила 4,6% [4]. Для сравнения в 2012 г. было выявлено 56 154 новых случая РМЖ, летальность на первом году с момента установления диагноза составила 8,3% [5].

В настоящее время «золотым стандартом» скрининга РМЖ является маммография (ММГ). Многочисленные исследования продемонстрировали, что с помощью ММГ можно обнаружить опухоль еще при отсутствии определяемого при клиническом обследовании уплотнения молочной железы (МЖ) и клинических симптомов [6].

В настоящее время известен широкий круг факторов риска РМЖ. К ним относятся гормональные (возраст наступления менархе, менопаузы, отсутствие беременностей, аборт, комбинированные пероральные контрацептивы, гормональная заместительная терапия в постменопаузе), генетические (мутации в генах BRCA1, BRCA2, отягощенный семейный анамнез по РМЖ), факторы образа жизни (ожирение и избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, курение, диета с высоким содержанием животных жиров), соматическая патология (сахарный диабет), пролифе-

ративные доброкачественные заболевания МЖ, факторы внешней среды (ионизирующее облучение), пожилой возраст. На данный момент известен широкий круг моделей риска РМЖ, в частности модель Гейла, которая подходит для представительниц европеоидной расы в возрасте от 35 до 85 лет, ранее не имевших РМЖ, мутаций генов BRCA1, BRCA2, протоковой карциномы *in situ* (DCIS) и лобулярной карциномы *in situ* (LCIS), а также не проходивших лучевую терапию по поводу лимфомы Ходжкина [3]. Согласно исследованию, объединенная чувствительность и специфичность модели Гейла 1 составили 0,63 (95% ДИ: 0,27–0,89) и 0,91 (95% ДИ: 0,87–0,94) соответственно, модели Гейла 2 — 0,35 (95% ДИ: 0,17–0,59), 0,86 (95% ДИ: 0,76–0,92) соответственно, что свидетельствует о сравнительно невысокой их индивидуальной прогностической ценности [7]. Также может использоваться модель Тайер-Кузика, которая позволяет совместно с показателями маммографической плотности оценить вероятность развития инвазивного РМЖ в течение следующих 19 лет. Данная модель имеет чувствительность 66,00%, специфичность — 86,92%, положительную прогностическую ценность — 85,34%, отрицательную прогностическую ценность — 68,90% [8]. Из этого следует вывод, что ни один из опросников не является достаточно точным. Также имеется большое количество пациенток с РМЖ без известных факторов риска возникновения заболевания [9]. В частности, приблизительно у половины пациенток с РМЖ факторов риска данной патологии, помимо женского пола и пожилого возраста, не выявляется [10].

Известно, что высокая маммографическая плотность паренхимы МЖ также является независимым фактором риска развития РМЖ. В частности, у женщин с высокой плотностью паренхимы МЖ (типа D согласно классификации Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики [ACR]) по сравнению с таковыми, у которых имела место жировая (ACR A) плотность паренхимы МЖ,

риск развития РМЖ увеличивался в 4–6 раз [11–13]. Однако очевидно, что ввиду широкого разброса характеристик отдельных категорий ACR оценка данного показателя с использованием полуколичественной шкалы ACR не обеспечивает достаточной точности.

В связи с этим целью нашего исследования являлась разработка методики непрерывной количественной оценки маммографической плотности паренхимы МЖ и прогнозирования риска развития РМЖ в зависимости от данной оценки у пациенток различных возрастных групп.

Материалы и методы

Пациенты

В анализ включены данные 140 пациенток с верифицированным РМЖ и 1370 пациенток, не страдавших данной патологией и проходивших скрининговую маммографию в 2022–2023 гг. (контрольная группа). При формировании контрольной группы пациенток, не страдавших РМЖ, пытались сопоставить ее распределение по возрасту с таковым пациенток с РМЖ следующим образом: для количества пациенток с РМЖ определенного возраста, включенных в соответствующую выборку, подбирали в 10 раз большее количество последовательных пациенток того же возраста, прошедших маммографический скрининг. При отсутствии необходимого количества пациенток без РМЖ недостающих заменяли пациентками, возраст которых был на 1 год меньше, и т. д. Для пациенток с РМЖ в возрасте 29–39 лет ($n = 7$) подбирали представителей контрольной группы в возрасте 40–41 года (табл. 1).

При проведении анализов выделяли следующие возрастные подгруппы: до 45 лет (включительно; пременопауза), >45, но ≤50 лет (перименопауза), >50 лет (постменопауза).

Оценка плотности паренхимы МЖ

Рентгеновскую плотность МЖ на маммограммах, полученных на системе Siemens Mammomat Fusion (Германия), оценивали двумя способами.

Таблица 1. Распределение пациенток обеих групп по возрасту
Table 1. Distribution of patients in both groups by age

Пациентки с РМЖ Breast carcinoma patients			Пациентки без РМЖ Patients had no breast carcinoma		
Возраст, лет Age, years	Кол-во Number	%	Возраст, лет Age, years	Кол-во Number	%
29	1	0,7	29	–	–
35	1	0,7	35	–	–
38	2	1,4	38	–	–
39	3	2,1	39	–	–
40	–	0	40	30	2,2
41	–	0	41	20	1,5
42	3	2,1	42	20	1,5
43	4	2,9	43	40	2,9
44	4	2,9	44	40	2,9
45	1	0,7	45	10	0,7
46	3	2,1	46	30	2,2
47	–	0	47	10	0,7
48	1	0,7	48	10	0,7
49	2	1,4	49	20	1,5
50	2	1,4	50	20	1,5
51	2	1,4	51	20	1,5
52	7	5,0	52	70	5,1
53	4	2,9	53	40	2,9
54	3	2,1	54	30	2,2
55	4	2,9	55	40	2,9
56	2	1,4	56	20	1,5
57	3	2,1	57	30	2,2
58	1	0,7	58	10	0,7
59	4	2,9	59	40	2,9

Таблица 1 (продолжение). Распределение пациенток обеих групп по возрасту
Table 1 (continuation). Distribution of patients in both groups by age

Пациентки с РМЖ Breast carcinoma patients			Пациентки без РМЖ Patients had no breast carcinoma		
Возраст, лет Age, years	Кол-во Number	%	Возраст, лет Age, years	Кол-во Number	%
60	4	2,9	60	40	2,9
61	3	2,1	61	30	2,2
62	7	5,0	62	70	5,1
63	10	7,1	63	100	7,3
64	5	3,6	64	40	2,9
65	3	2,1	65	30	2,2
66	9	6,4	66	90	6,6
67	7	5,0	67	70	5,1
68	2	1,4	68	20	1,5
69	3	2,1	69	30	2,2
70	4	2,9	70	40	2,9
71	5	3,6	71	50	3,7
72	4	2,9	72	40	2,9
73	2	1,4	73	20	1,5
74	2	1,4	74	20	1,5
75	1	0,7	75	10	0,7
76	1	0,7	76	10	0,7
77	2	1,4	77	20	1,5
78	–	0	78	10	0,7
79	–	0	79	5	0,4
80	2	1,4	80	5	0,4
81	–	0	81	10	0,7
82	–	0	82	10	0,7
83	2	1,4	83	10	0,7

Таблица 1 (продолжение). Распределение пациенток обеих групп по возрасту
Table 1 (continuation). Distribution of patients in both groups by age

Пациентки с РМЖ Breast carcinoma patients			Пациентки без РМЖ Patients had no breast carcinoma		
Возраст, лет Age, years	Кол-во Number	%	Возраст, лет Age, years	Кол-во Number	%
84	2	1,4	84	10	0,7
85	–	0	85	7	0,5
86	1	0,7	86	6	0,4
87	1	0,7	87	7	0,5
88	–	0	88	4	0,3
89	–	0	89	3	0,2
90	–	0	90	2	0,1
91	1	0,7	91	1	0,1
Всего Total	140	100,0	Всего Total	1370	100,0

Первый соответствовал классификации Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики (ACR), предусматривающей выделение четырех степеней (А — преимущественно жировая паренхима, железисто-фиброзная ткань занимает менее 25% площади МЖ; В — рассеянные участки железисто-фиброзной ткани, занимающие >25%, но ≤50% площади МЖ; С — неоднородно плотная МЖ, железисто-фиброзная ткань занимает >50%, но ≤75% площади МЖ; D — очень плотная МЖ; железисто-фиброзная ткань занимает >75% площади МЖ) [14].

Второй способ был разработан авторами и предусматривал непосредственный анализ относительной интенсивности сигнала паренхимы МЖ на маммограмме с использованием собственного программного пакета, в котором был реализован принцип учета отношения суммарного количества пикселей в зоне интереса (всей паренхиме МЖ), соответствующих рентгеноплотным тканям, к обще-

му количеству пикселей. Для идентификации рентгеноплотных пикселей использовалось следующее решающее правило:

$$\begin{cases} \text{if } i \leq \text{const GST1 then } i = 0; \\ \text{if } (i > \text{const GST1}) \& (i < \text{const GST2}) \text{ then } i = 0,7; \\ \text{if } i \geq \text{const GST2 then } i = 1, \end{cases}$$

где: i — исходная градация яркости пиксела в соответствии с 8-битной серой шкалой; const GST1, const GST2 — эмпирически подобранные эталонные пороговые значения, соответствующие 83 и 100.

Для коррекции по различиям режимов работы рентгеновской трубки для расчета порогов GST1 и GST2 указанные выше эмпирически подобранные значения делили на коэффициент k , соответствовавший отношению фактической (референтного объема) и эталонной средних яркостей жировой ткани на изображении. Положение референтного объема устанавливали таким образом, чтобы он соответствовал складке преимущественно подкожной жировой клетчатки,

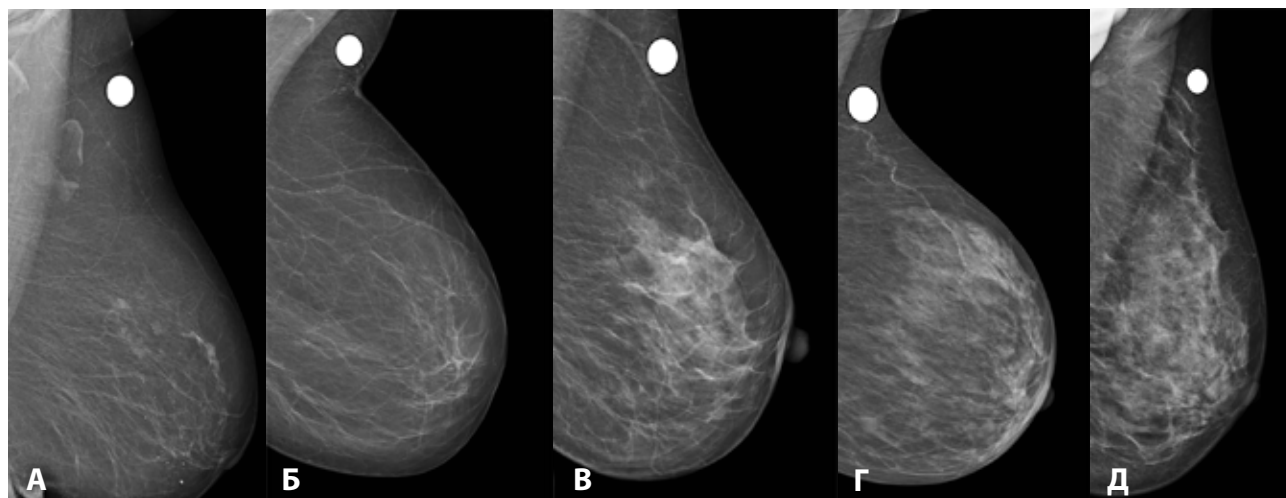


Рис. 1. Примеры маммограмм с различной степенью плотности паренхимы и соответствующие им значения V1: А — V1 = 0,254; Б — V1 = 0,354; В — V1 = 0,452; Г — V1 = 0,550; Д — V1 = 0,648. Белые кружки соответствуют референтному объему подкожной жировой клетчатки

Fig. 1. The examples of the mammography images with different parenchymal density and the corresponding V1 values: А — V1 = 0,254; Б — V1 = 0,354; В — V1 = 0,452; Г — V1 = 0,550; Д — V1 = 0,648. The white circles correspond to the reference volume of subcutaneous fat

расположенной на границе верхненаружного квадранта МЖ и подмышечной впадины, имеющей приблизительно постоянную толщину и создающейся при компрессии МЖ в процессе выполнения маммографии, не захватывая других структур (фиброзных тяжей, сосудов и т. п.) (рис. 1).

Таким образом, результатом работы данного программного пакета явились два количественных показателя: V1 и V2 = V12, представлявшие собой непрерывные переменные, которые и использовали для последующих оценок. Более высокие значения обоих параметров соответствовали более высокой плотности МЖ. Для удобства отдельных анализов данные непрерывные параметры конвертировали в категориальные с точностью до двух десятичных знаков и интервалом 0,5 путем стандартного математического округления.

Статистическая обработка

Оценку нормальности распределения выборок проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В качестве параметров описательной статистики для нормально распределенных непрерывных показателей рассчитывали среднее арифметическое (стандартное отклонение), для не-

нормально распределенных — медиану и размах вариации.

Статистическая значимость различия средних значений показателей в двух группах при нормальном распределении показателей оценивалась путем использования критерия Стьюдента, между тремя или более группами — путем однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При ненормальном распределении сравниваемых переменных использовали критерий Уилкоксона. Оценку статистической значимости различия долей производили с помощью критерия хи-квадрат. Оценку корреляций для нормально распределенных выборок производили с использованием коэффициента Пирсона, ненормально — коэффициентов Спирмена или Кендалла. Статистическую значимость констатировали при получении значений $p < 0,05$.

Результаты

Демографические показатели

Средний возраст пациенток с верифицированным РМЖ составил $60,61 \pm 11,850$ года (размах вариации — 29–91 год), пациенток, не страдавших РМЖ, — $59,06 \pm 9,437$ года

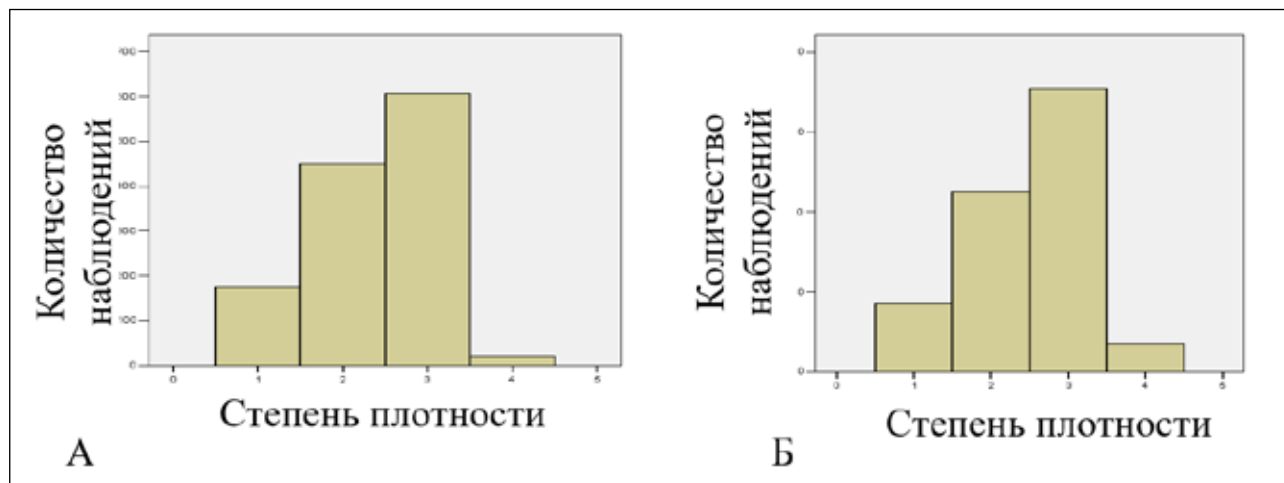


Рис. 2. Частотное распределение степени плотности паренхимы по классификации ACR: А — у пациенток, не страдавших РМЖ; Б — у пациенток с РМЖ

Fig. 2. The frequency distribution of the parenchymal density according to the ACR classification: А — in patients who had no breast carcinoma; Б — in patients with breast carcinoma

(размах вариации — 40–75 лет; $p = 0,075$). Таким образом, обе группы были сбалансированы по данному показателю.

Корреляция степени плотности МЖ по классификации ACR с вероятностью РМЖ

В данном анализе не было продемонстрировано достоверной корреляции ($r^2 = 0,042$). Аналогичные результаты были получены во всех возрастных подгруппах. Хотя при частотном анализе отмечалось смещение гистограмм в сторону повышения плотности МЖ у больных РМЖ (рис. 2), выделить специфические для РМЖ или его отсутствия значения не представлялось возможным.

Значения V1 и V2 характеризовались достоверной корреляцией средней силы со значениями плотности по классификации ACR ($r^2 = 0,495–0,550$; $p < 0,001$ в обоих случаях).

Корреляция значений V1 и V2 с вероятностью РМЖ

В подгруппах пациенток в возрасте ≤ 45 лет и от >45 до ≤ 50 лет оба индекса не демонстрировали достоверной корреляции с вероятностью РМЖ. Ввиду показанной сравнимой ценности обоих показателей в дальнейших расчетах использовали только V1.

В первых двух возрастных группах диапазоны его значений у пациенток с РМЖ и не имевших его перекрывались только частично (0,395–0,617 и 0,274–0,661 — у пациенток в возрасте ≤ 45 лет; 0,319–0,676 и 0,343–0,546 — у пациенток в возрасте от >45 до ≤ 50 лет). Значениями V1, обладающими негативной прогностической ценностью в отношении РМЖ в этих возрастных категориях, являлись $<0,39$ и $<0,34$, которые регистрировались у 31 из 160 (19,38%) и 4 из 90 (4,44%) пациенток соответственно.

У пациенток старше 50 лет была продемонстрирована слабая, но высоко достоверная корреляция значений V1 с вероятностью РМЖ ($r^2 = 0,150$; $p < 0,001$). Это подтверждалось достоверным различием значений V1 у пациенток без РМЖ и страдавших РМЖ ($0,348 \pm 0,070$ и $0,407 \pm 0,084$ соответственно; $p < 0,001$). Диапазон значений V1 у пациенток без РМЖ составлял 0,254–0,645, у пациенток с РМЖ — 0,335–0,775. Таким образом, значениями V1, обладающими негативной прогностической ценностью в отношении РМЖ в этой возрастной группе, являлись $<0,33$ (63 из 1000; 6,3% пациенток без РМЖ), позитивной прогностической ценностью — $>0,64$ (1 из 113 пациенток с РМЖ; 0,88% пациенток с РМЖ).

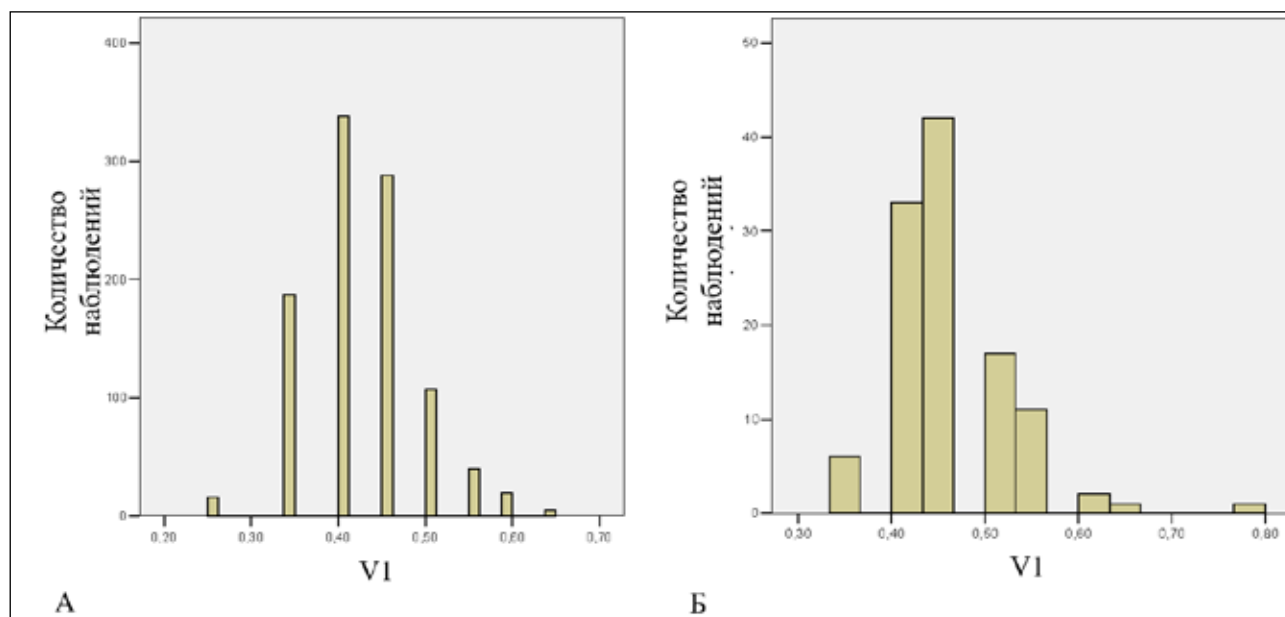


Рис. 3. Гистограммы распределения значений V1: а — у пациенток, не страдавших РМЖ; б — у пациенток с РМЖ
Fig. 3. The distributions of V1 values: A — in patients who had no breast carcinoma; B — in patients with breast carcinoma

Частотное распределение значений V1

Представляет интерес также анализ распределений значений V1 у пациенток с РМЖ и не страдавших данной патологией (рис. 3), где имеется очевидное смещение в сторону более высоких значений V1 у пациенток с РМЖ. В результате 75 перцентиль значений V1 у этих пациенток соответствует 0,455, в то время как у пациенток, не страдавших РМЖ, данное значение соответствует 85 перцентилю. Таким образом, если взять значение 0,455 за нижнюю границу для группы риска РМЖ, то в группу риска попадет только 15% женщин, не принадлежащих к ней на самом деле. При данном пограничном значении вероятность РМЖ в группе риска будет достоверно выше, составляя 16,6%, по сравнению с 8,9% — среди пациенток с V1 < 0,455 (OR = 1,86; 95% ДИ: 1,27–2,74; p = 0,0016). Общая точность прогнозирования при данном подходе составит 55,97%.

50 перцентиль у пациенток с РМЖ составляет 0,416, что соответствует 66 перцентилю среди пациенток, не страдавших РМЖ. При данном пограничном значении вероятность РМЖ в группе риска также будет до-

стоверно выше, составляя 14,4%, по сравнению с 7,7% — среди пациенток с V1 < 0,416 (OR = 1,87; 95% ДИ: 1,32–2,64; p = 0,0004). Однако в группу риска попадет 34% женщин, не имеющих повышенного риска РМЖ, в результате точность прогнозирования снижается до 15,42%.

Обсуждение

Как известно, МЖ содержит в себе три основных вида тканей: жировую, фиброзную и железистую. Жировая ткань является рентгенопрозрачной, а железистая и фиброзная ткани, напротив, — рентгеноплотными [15]. Поскольку рентгеновская плотность РМЖ сопоставима с таковой рентгеноплотных тканей, при плотном фоне паренхимы МЖ возникают сложности при выявлении изменений в процессе скрининговой ММГ, поскольку они могут частично или полностью перекрываться окружающими тканями на суммационных изображениях.

В различном возрасте соотношение тканей в МЖ изменяется. В исследовании 74% женщин в возрасте от 40 до 49 лет имели рентгенологически плотную паренхиму МЖ,

в возрасте от 50 до 60 лет данный показатель составлял 57%, в возрасте старше 60 лет — около 36% [16]. В норме с возрастом увеличивается процент жировой ткани, рентгеноплотной ткани становится меньше, что очевидно ассоциируется с уменьшением концентрации в организме половых гормонов, поскольку известно, что у женщин, получающих гормонозаместительную терапию (ГЗТ) в постменопаузе, плотность паренхимы МЖ увеличивается, а после отмены ГЗТ — вновь уменьшается. Подобным эффектом обладают любые внутренние и внешние гормональные воздействия, что во многом обуславливает ассоциацию между плотной паренхимой и риском развития РМЖ. Напротив, в репродуктивном периоде рентгеноплотная железистая ткань является нормой, затрудняя использование маммографии как для выявления РМЖ, так и для прогнозирования его риска.

Соотношение рентгеноплотных и рентгенопрозрачных тканей МЖ изменяется и при различной патологии МЖ. В частности, повышение относительного содержания рентгеноплотных тканей МЖ отмечается при наиболее распространенной доброкачественной патологии МЖ — фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), которая при определенных гистологических и клинических обстоятельствах ассоциирована с 50% риском развития РМЖ. Согласно статистике, 30–60% женщин в возрасте от 30 до 50 лет имеют ФКБ [17]. Наибольший риск РМЖ ассоциирован с пролиферативной формой ФКБ, которая включает в себя такие варианты, как склерозирующий аденоз, лучистые рубцы и папилломы [18].

Показано, что распространенность пролиферативной формы ФКБ у женщин в постменопаузе увеличивается в 1,7 раза при применении ГЗТ длительностью более 8 лет. По данным исследования Инициативы по охране здоровья женщин, использование комбинированных препаратов эстрогена и прогестина ассоциировалось с 74%

риском развития пролиферативной формы ФКБ. Напротив, использование антиэстрогенов снижало риск развития пролиферативных форм ФКБ на 28%. У женщин в постменопаузе прогестерон способствует пролиферации эпителия и стромы МЖ и обуславливает повышение риска развития РМЖ. Различные исследования продемонстрировали ассоциацию снижения маммографической плотности с приемом тамоксифена и увеличения маммографической плотности — с приемом прогестерона [19]. В исследовании влияния половых гормонов на плотность ткани МЖ в постменопаузе была выявлена положительная связь между рентгеновской плотностью паренхимы МЖ и сывороточной концентрацией прогестерона ($P = 0,03$), причем плотность паренхимы увеличилась с 11,9% (95% ДИ: 9,8–14,1%) — среди женщин с сывороточной концентрацией прогестерона, соответствовавшей нижнему квартилю, до 15,4% (12,9–18,2%) — среди женщин, имевших показатели, соответствовавшие верхнему квартилю. Также наблюдалась тенденция к положительной связи между концентрацией глобулина, связывающего половые гормоны, и процентной плотностью ткани МЖ ($P = 0,06$). Напротив, не было продемонстрировано независимых корреляций между рентгеновской плотностью паренхимы МЖ и концентрациями эстрадиола (общего, свободного и биодоступного), эстрогена, сульфата эстрогена и тестостерона (общего, свободного и биодоступного) [20].

Заключение

1. Классификация ACR непригодна для использования с целью прогнозирования вероятности РМЖ у пациенток, что требует разработки непрерывных количественных индексов.

2. Использование предложенного количественного показателя плотности паренхимы МЖ V1 обеспечивает более высокие результаты прогнозирования риска РМЖ по сравнению с классификацией ACR за счет:

а) выделения 19,38 и 4,44% пациенток в пре- и перименопаузе, имеющих значения $V1 < 0,39$ и $< 0,34$ соответственно, как группы низкой вероятности РМЖ; б) выделения 6,3% пациенток в постменопаузе, имеющих значения $V1 < 0,33$, как группы низкой вероятности РМЖ; в) выделения пациенток в постменопаузе, имеющих значения $V1 \geq 0,455$, как группы повышенного риска РМЖ ($OR = 1,86$; 95% ДИ: 1,27–2,74) с точностью прогнозирования 55,97%.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ACR — Американская коллегия специалистов в области лучевой диагностики
DCIS — протоковая карцинома *in situ*
LCIS — лобулярная карцинома *in situ*
ГЗТ — гормонозаместительная терапия
ДИ — доверительный интервал
МЖ — молочная железа
ММГ — маммография
ОР — относительный риск
РМЖ — рак молочной железы
ФКБ — фиброзно-кистозная болезнь

Литература

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2024. — V. 74 (3). — P. 229–263. doi: 10.3322/caac.21834
2. Sancho-Garnier H., Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein [Breast cancer epidemiology] // *Presse Med.* — 2019. — V. 48 (10). — P. 1076–1084. doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.022
3. Bener A., Barışık C.C., Acar A., Özdenkaya Y. Assessment of the gail model in estimating the risk of breast cancer: effect of cancer worry and risk in healthy women // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2019. — V. 20 (6). — P. 1765–1771. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1765
4. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2023. — 275 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, 2013 — 232 с.
6. Gotzsche P.C., Jorgensen K.J. Screening for breast cancer with mammography // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — V. 2013 (6). doi: 10.1002/14651858
7. Wang X., Huang Y., Li L., Dai H., Song F., Chen K. Assessment of performance of the Gail model for predicting breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *Breast Cancer Res.* — 2018. — V. 20 (1). — P. 18. doi: 10.1186/s13058-018-0947-5
8. Zhang L., Jie Z., Xu S., Zhang L., Guo X. Use of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for Tyrer-Cuzick and gail in breast cancer screening in Jiangxi Province, China // *Med. Sci. Monit.* — 2018. — V. 24. — P. 5528–5532. doi: 10.12659/MSM.910108
9. Valero M.G., Zabor E.C., Park A., Gilbert E., Newman A., King T.A., Pilewskie M.L. The Tyrer-Cuzick model inaccurately predicts invasive breast cancer risk in women with LCIS // *Ann. Surg. Oncol.* — 2020. — V. 27 (3). — P. 736–740. doi: 10.1245/s10434-019-07814-w
10. Fitzpatrick D., Pirie K., Reeves G., Green J., Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis // *PLoS Med.* — 2023. — V. 20 (3). e1004188. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004188.
11. Sturesdotter L., Larsson A.-M., Zackrisson S., Sartor H. Investigating the prognostic value of mammographic breast density and mammographic tumor appearance in women with invasive breast cancer: The Malmo Diet and cancer study. *The Breast.* 2023; 70: 8–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.05.004>
12. Ciritsis A., Rossi C., Vittoria De Martini I., Eberhard M., Marcon M., Becker A.S. et al. Determination of mammographic breast density using a deep convolutional neural network // *Br. J. Radiol.* — 2019. — V. 92 (1093). 20180691. doi: 10.1259/bjr.20180691
13. Román M., Louro J., Posso M., Alcántara R., Peñalva L., Sala M. et al. Breast density, benign breast disease, and risk of breast cancer over time // *Eur. Radiol.* — 2021. — V. 31 (7). — P. 4839–4847. doi: 10.1007/s00330-020-07490-5

14. Rao A.A., Feneis J., Lalonde C., Ojeda-Fournier H. A pictorial review of changes in the BI-RADS fifth edition // *Radiographics*. — 2016. — V. 36 (3). — P. 623–639. doi: 10.1148/rg.2016150178
15. Pesce K., Orruma M.B., Hadad C., Bermúdez Cano Y., Secco R., Cernadas A. BI-RADS terminology for mammography reports: what residents need to know // *Radiographics*. — 2019. — V. 39 (2). — P. 319–320. doi: 10.1148/rg.2019180068
16. Checka C.M., Chun J.E., Schnabel F.R., Lee J., Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2012. — V. 198 (3). — P. W292–295. doi: 10.2214/AJR.10.6049
17. Schünemann H.J., Lerda D., Quinn C., Follmann M., Alonso-Coello P., Rossi P.G. et al. European commission initiative on breast cancer (ECIBC) contributor group. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European breast guidelines // *Ann. Intern. Med.* — 2020. — V. 172 (1). — P. 46–56. doi: 10.7326/M19-2125
18. 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. — V. 119 (1). — P. 135–140.
19. Boutas I., Kontogeorgi A., Koufopoulos N.I., Pouliakis A., Dimitrakakis C., Dimas D.T. et al. The correlation between progesterone and mammographic density in postmenopausal women: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Cureus*. — 2023. — V. 15 (9). — P. e45597. doi: 10.7759/cureus.45597
20. Sprague B.L., Trentham-Dietz A., Gangnon R.E., Buist D.S., Burnside E.S., Bowles E.J. et al. Circulating sex hormones and mammographic breast density among postmenopausal women // *Horm. Cancer*. — 2011. — V. 2 (1). — P. 62–72. doi: 10.1007/s12672-010-0056-0

© М.А. Крыловецкая, А.О. Богданова, Ю.П. Кувшинов, Н.А. Козлов, И.Г. Комаров, И.А. Карасев, 2025
УДК 618.1-006.6-08-035:615.849(571.16) • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-5-1-48-55

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ МЕЛАНОМЫ

М.А. Крыловецкая, А.О. Богданова, Ю.П. Кувшинов, Н.А. Козлов, И.Г. Комаров, И.А. Карасев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS IN MELANOMA METASTASES

M.A. Krylovetskaya, A.O. Bogdanova, Yu.P. Kuvshinov, N.A. Kozlov, I.G. Komarov, I.A. Karasev

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin Ministry of Health of Russia, Moscow

Богданова Ангелина Олеговна — врач-эндоскопист

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

119454, г. Москва, ул. Удальцова, д. 1, корп. 1, тел.: +7-985-268-12-16, e-mail: linakr@bk.ru, ORCID ID: 0000-0002-9372-5195

Bogdanova Angelina O. — endoscopist in National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin

1 Udaltsova Str., build. 1, Moscow, 119454, Russian Federation, tel.: +7-985-268-12-16, e-mail: linakr@bk.ru

ORCID ID: 0000-0002-9372-5195

Реферат. Меланома слизистых оболочек (МСО) — редкое заболевание, существенно отличающееся от меланомы, развивающейся на других покровах и частях тела. Она отличается чрезвычайным разнообразием клинической картины и вариативностью течения. Целью нашего исследования было проанализировать собственный опыт эндоскопической диагностики метастатической меланомы желудочно-кишечного тракта, а также провести дифференциальную диагностику с другими образованиями желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. На базе эндоскопического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина были проанализированы данные 29 пациентов, которым был поставлен диагноз метастатической меланомы с поражением желудочно-кишечного тракта.

Результаты и обсуждение. К особенностям проявления метастатических меланом следует отнести нередкое сочетанное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а в редких случаях встречается сочетание пигментной и беспигментной форм меланомы. При лечении метастазов меланомы в ЖКТ в настоящее время наиболее распространен подход с выполнением хирургического лечения, так как это может повысить выживаемость на фоне меньшего количества побочных эффектов.

Заключение. Ввиду высокого потенциала регионарного метастазирования и отдаленного метастазирования, а также бессимптомного течения в органах желудочно-кишечного тракта в стандарт диагностики необходимо включать весь спектр эндоскопических морфологических, цитологических и иммуногистохимических методов исследования.

Ключевые слова: метастаз меланомы, эндоскопическая диагностика, верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

Abstract. Mucosal melanoma (MMM) is a rare disease that significantly differs from melanoma developing on other integuments and parts of the body. It is characterized by an extreme diversity of clinical presentation and variability of the course. The aim of our study was to analyze our own experience in endoscopic diagnostics of metastatic melanoma of the gastrointestinal tract, as well as to conduct differential diagnostics with other formations of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. Data from 29 patients diagnosed with metastatic melanoma with gastrointestinal tract lesions were analyzed at the endoscopic department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Results and discussion. The peculiarities of the manifestation of metastatic melanomas include frequent combined lesions of the esophagus, stomach and duodenum, and in rare cases, a combination of pigmented and non-pigmented forms of melanoma occurs. In the treatment of melanoma metastases in the gastrointestinal tract, the most common approach currently involves surgical treatment, as it can increase survival with fewer side effects.

Conclusion. Due to the high potential for regional metastasis and distant metastasis, as well as asymptomatic progression in the gastrointestinal tract, the diagnostic standard must include the full range of endoscopic morphological, cytological and immunohistochemical research methods.

Key words: melanoma metastasis, endoscopic diagnosis, upper gastrointestinal tract.

Введение

В органах желудочно-кишечного тракта возможно развитие как первичной, так и метастатической меланомы [1, 2]. Меланома слизистых оболочек (МСО) — редкое заболевание, существенно отличающееся от меланомы, развивающейся на других покровах и частях тела. МСО наиболее опасна тем, что примерно в трети случаев протекает бессимптомно. Другие две трети пациентов отмечают следующие первые признаки заболевания: изъязвление слизистой оболочки, кровотечения в зоне поражения опухолью, узловатое или макулярное новообразование, которое может иметь различные оттенки — красноватый, коричневый, фиолетовый, черный, серый, белый, впервые отмечаемая боль в области очага меланомы.

По данным ряда авторов, метастатическое поражение органов ЖКТ при меланоме кожи обнаруживается более чем у 60% больных при аутопсийном исследовании. Чаще всего поражается тонкая кишка, тогда как метастатические очаги в желудке, пищеводе, толстой кишке обнаруживаются значительно реже [3]. Среди всех вариантов метастатического поражения желудка меланома находится на втором месте, лидирующую позицию занимает рак молочной железы [4].

Метастатическое поражение желудка при меланоме кожи обычно протекает бессимптомно или симптомы носят неспецифичный характер и могут проявляться желудочно-кишечным кровотечением и болевым синдромом [5].

Целью нашего исследования было проанализировать собственный опыт эндоскопической диагностики метастатической меланомы желудочно-кишечного тракта, а также провести дифференциальную диагностику с другими образованиями желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование — нерандомизированное (ретроспективный анализ), контролируемое.

Критерии включения

Пациенты с диагнозом меланома кожи различной локализацией, также меланома без выявленного первичного очага с метастазами в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

Оцениваемые параметры

Оценивали локализацию, размеры, количество очагов и визуальную эндоскопическую картину, а также морфологическое строение выявленных изменений.

Методы статистического анализа

Анализ процентного соотношения по полу, возрасту и оцениваемым параметрам.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на базе эндоскопического отделения были проанализированы данные эндоскопического и морфологического исследований. Всем пациентам было выполнено комплексное обследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с применением всех уточняющих методов осмотра (узкоспектральный режим, осмотр в режиме увеличения, а также их сочетание), сопровождающееся взятием биопсийного материала с целью морфологической верификации диагноза.

Результаты

Была выбрана группа из 29 пациентов, куда входили 12 (41,3%) мужчин и 17 (58,6%) женщин, средний возраст которых составил 50 и 53 года соответственно (табл. 1).

Большинство метастатических поражений ЖКТ протекало бессимптомно, лишь у 4 (13,8%) пациентов заболевание сопровождалось такими жалобами, как затруднение прохождения пищи, и в 2 случаях (6,9%) были выявлены эпизоды желудочно-кишечного кровотечения. У остальных 23 (79,3%) пациентов заболевание протекало бессимп-

Таблица 1. Первичная локализация меланомы у 29 пациентов

Table 1. Primary localization of melanoma in 29 patients

Первичная локализация	Кол-во человек	%
Без выявленного первичного очага (ВПО)	7	24,1
Кожа спины	3	10,3
Кожа туловища	3	10,3
Пищевод	2	6,8
Кожа лба	6	20,6
Кожа надключичной области	2	6,8
Кожа вульвы	1	3,4
Кожа бедра	3	10,3
Меланома хориоидеи глаза	2	6,8

Таблица 2. Локализация метастатического поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Table 2. Localization of metastatic lesions of the upper gastrointestinal tract

Метастазирование в ЖКТ	Кол-во человек	%
Желудок	10	34,4
Желудок и 12-перстная кишка	5	17,2
Пищевод	4	13,7
Пищевод и желудок	4	13,7
Пищевод и 12-перстная кишка	4	13,7
12-перстная кишка	2	6,8

томно. По данным ЭГДС были сделаны следующие выводы (табл. 2).

Дифференциальная диагностика пигмент-содержащих метастазов меланомы в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке не вызывает затруднений, так как других образований, содержащих включения меланина серо-черного цвета, в желудке не встречается.

При выявлении при эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ беспигментных экзофитных образований в желудке заключение об их генезе обычно вызывает затруднения.

Множественные эрозированные или изъязвленные экзофитные образования желудка в форме бляшек, помимо метастазов меланомы, могут указывать на бляшковидную форму первичной экстранодальной неходжкинской лимфомы, мультицентричный синхронный ранний рак желудка, нейроэндокринные опухоли и даже гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) [6], а также метастатическое поражение желудка при опухолях молочной железы (рис. 1–4).

Эндоскопическая семиотика

По макроскопическим проявлениям метастатические меланомы можно разделить на две группы: пигментные (25 больных) и беспигментные (4 пациента). В подавляющем большинстве встречаются пигментные меланомы, макроскопические варианты которых достаточно вариабельны. Можно выделить милиарную (точечную) форму, бляшковидную и узловую [7].

К особенностям проявления метастатических меланом следует отнести сочетанное поражение пищевода, желудка и 12-перстной кишки. В редких случаях встречается сочетание пигментной и беспигментной форм меланомы.

Милиарная форма проявляется в виде единичных или множественных точечных участков черного цвета (рис. 5).

Бляшковидная форма может проявляться в двух вариантах: неизъязвленным и изъязвленным. В первом случае определяется округлой формы слегка возвышающееся образование серо-черного цвета с гладкой поверхностью, которое может быть одиночным или множественным (рис. 6).

При изъязвленной бляшковидной форме выявляется кольцевидное образование с плоским изъязвлением в центральном отде-

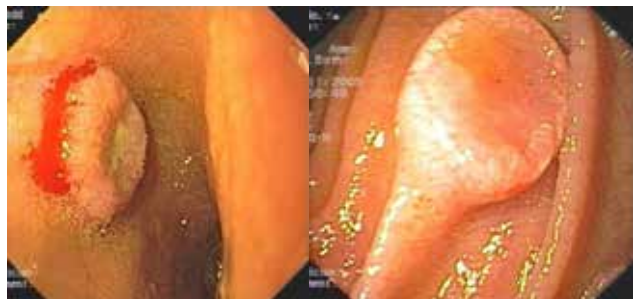


Рис. 1. Бляшковидная форма беспигментной меланомы в 12-перстной кишке. Осмотр в белом свете

Fig. 1. Plaque-like form of pigmentless melanoma in the duodenum. White light examination



Рис. 2. Бляшковидная форма лимфомы 12-перстной кишки. Осмотр в белом свете

Fig. 2. Plaque-like form of duodenal lymphoma. White light view



Рис. 3. Бляшковидная форма НЭО желудка. Осмотр в белом свете

Fig. 3. Plaque-like form of gastric NEO. White light view.

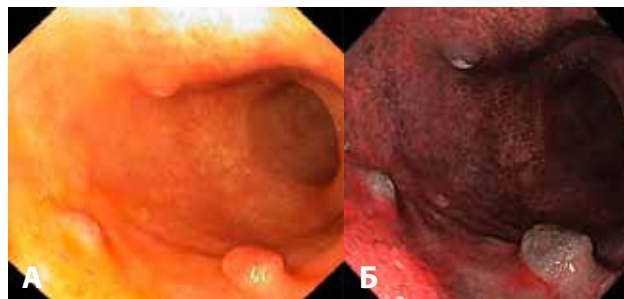


Рис. 4. Метастазы рака молочной железы в желудке: А — осмотр в белом свете. Б — осмотр в узкоспектральном режиме (NBI)

Fig. 4. Metastasis of breast cancer in the gastric: A — White light view. Б — Narrow-spectral imaging (NBI)

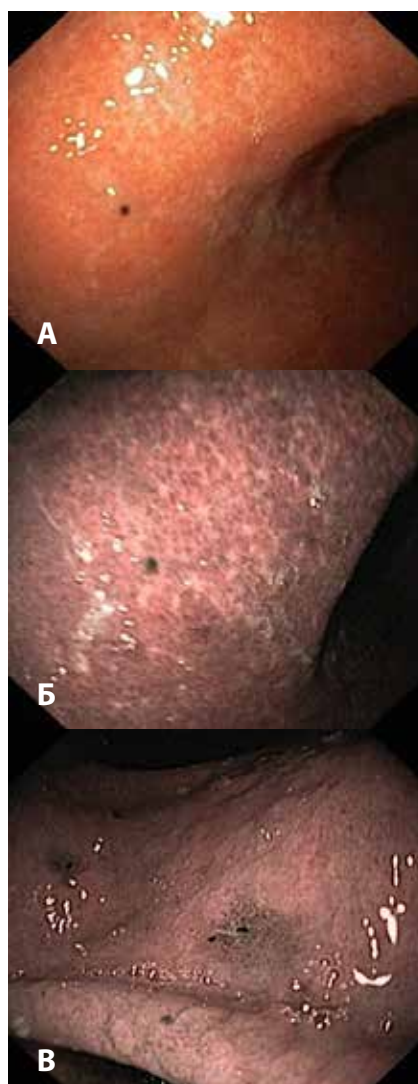


Рис. 5. Милярная форма меланомы в желудке. А — осмотр в белом свете. Б, В — осмотр в узкоспектральном режиме (NBI)

Fig. 5. Miliary form of melanoma in the gaster. А — White light view. Б, В — visualization in narrow-spectral mode (NBI)

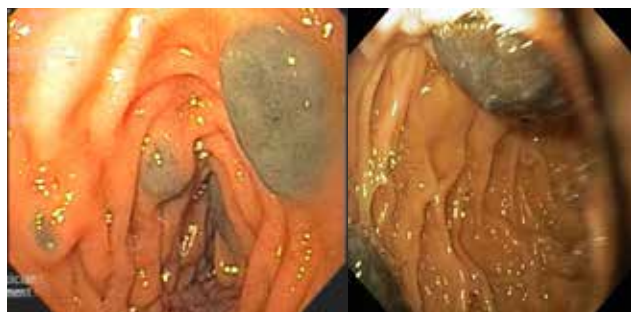


Рис. 6. Бляшковидная форма меланомы с локализацией в 12-перстной кишке. Осмотр в белом свете

Fig. 6. Plaque-like form of melanoma with localization in the duodenum. White light view



Рис. 7. Изъязвленная бляшковидная форма меланомы в желудке. Одиночный очаг поражения. Осмотр в стандартном режиме (А) и в узкоспектральном режиме (Б)

Fig. 7. An ulcerated plaque-like form of melanoma in the stomach. Single lesion. White light (A) and narrow-spectral view (B)

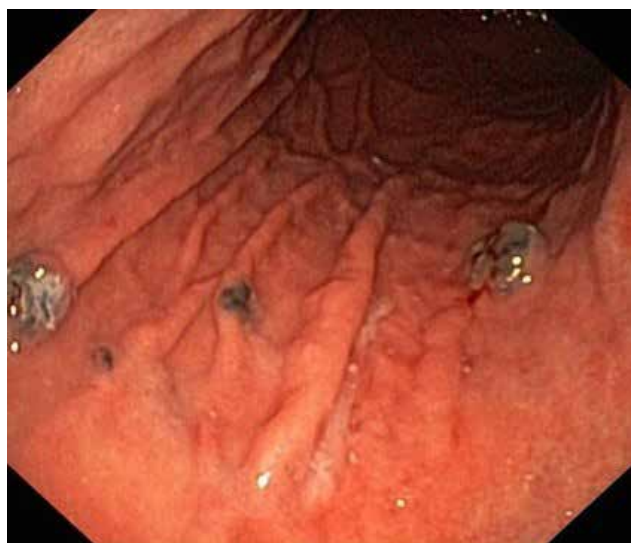


Рис. 8. Множественные очаги изъязвленной бляшковидной меланомы в желудке. Осмотр в белом свете

Fig. 8. Multiple foci of ulcerated plaque-like melanoma in the gaster. White light view

ле серо-черного цвета, которое также может быть одиночным или множественным (рис. 7, 8).

Узловая форма метастатической меланомы была обнаружена у двух пациентов. У одного больного выявлена пигментная меланома в пищеводе с одномоментным поражением желудка и 12-перстной кишки, у второго было сочетание пигментного и беспигментного компонентов меланомы в пищеводе (рис. 9).

Обсуждение

В настоящее время, по данным статистики, в структуре заболеваемости населения РФ злокачественными новообразованиями частота выявления первичной меланомы кожи среди опухолей всех локализаций составляет 1,6% среди мужского населения (средний возраст — 61,5) и 2,0% среди женского (62,1 год) [8]. Метастатическое поражение желудка и других отделов ЖКТ при меланоме кожи — довольно редкое явление, скудная клиническая картина с неспецифическими симптомами обуславливает низкую прижизненную верификацию, которая составляет лишь 1–4% [9]. Выявление метастатического поражения ЖКТ при меланоме, как правило, происходит в течение одного года с момента первичного выявления злокачественного процесса. Однако анализ литературы показывает возможность отсроченного метастазирования — более 8 [10] и даже 15 лет [11]. При лечении метастазов меланомы в ЖКТ в настоящее время наиболее распространен подход с выполнением хирургического лечения при условии хорошего функционального состояния пациента, так как это может повысить выживаемость на фоне меньшего количества побочных эффектов, по сравнению с системной терапией; при планировании резекции желудка или гастрэктомии необходимо полное обследование исследования [12].

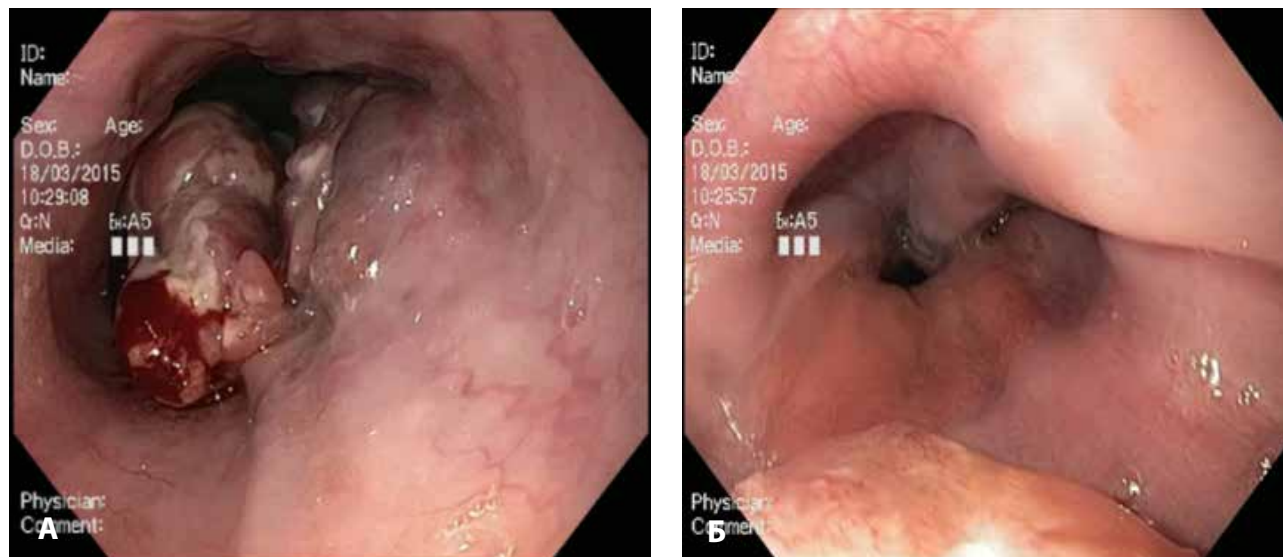


Рис. 9. А — дистальная часть опухоли с отсутствием пигмента. Б — проксимальная часть (пигментная). Осмотр в белом свете
Fig. 9. (A) Distal part of the tumor with absence of pigment. (B) Proximal part (pigmented) White light view

Следует отметить важность выполнения при эндоскопии биопсии с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, в том числе и потому, что метастатические поражения могут быть непигментированными и количество меланина в метастазах может варьировать у одного и того же пациента [13]. По этой причине у пациентов с меланомой в анамнезе при эндоскопическом исследовании наличие непигментированного новообразования следует дифференцировать с возможным метастатическим поражением [14]. Всем пациентам НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было выполнено комплексное эндоскопическое обследование с последующим морфологическим и цитологическим исследованием, а также КТ-органов брюшной и грудной полости с контрастированием. Также по опыту 5 онкологических клиник США (M.D. Anderson Cancer Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Hospital, University of Alabama Hospitals, Roswell Park Memorial Institute и John Wayne Cancer Institute) по хирургическому лечению отдаленных метастазов меланомы. В общей сложности количество больных этих серий составило 377. Серии

больных из M.D. Anderson и John Wayne онкологических центров были самыми крупными и практически одинаковыми по количеству: 116 и 118 больных соответственно. Для оценки эффективности хирургического лечения были выбраны наиболее типичные варианты отдаленного метастазирования меланомы (кожа, подкожная клетчатка, легкие, головной мозг и желудочно-кишечный тракт), и для каждого из них приведена средняя продолжительность жизни (в месяцах), а также 2-летняя выживаемость. Следует подчеркнуть, что, хотя метастазы меланомы в печень встречаются довольно часто, тем не менее в настоящий анализ они не были включены из-за очевидной среди хирургов тенденции к отказу от оперативного лечения у данной категории больных. Серия больных из John Wayne института отличалась от больных M.D. Anderson центра в худшую сторону, так как в ней было почти вдвое больше больных с метастазами в легкие и в желудочно-кишечный тракт и на 30% меньше больных с наиболее благоприятными кожными и подкожными метастазами. Несмотря на это, выживаемость этой серии больных была существенно выше и ее 2-летний показатель

составил 45%. Безусловно, данный показатель превышает ожидаемый и объясняется тем, что в John Wayne клинике существует научная программа по циторедуктивным операциям при метастазах меланомы с последующей вакцинотерапией. Все остальные центры имели приблизительно одинаковый показатель 2-летней выживаемости, в среднем около 20%, что приближается к известным статистическим показателям для меланомы кожи IV стадии [15].

Заключение

По данным зарубежных авторов, меланома ЖКТ в большинстве случаев является вторичным поражением. Поражение ЖКТ в основном диагностируется на аутопсии, а интравитальное обнаружение очагов меланомы в органах ЖКТ составляет 2–5% от всех случаев поражения ЖКТ [16]. При аутопсии пациентов с прогрессирующей меланомой частота метастазов в ЖКТ составила 44%, среди которых наиболее частыми локализациями поражения были тонкая кишка

(36%), толстая кишка (28%) и желудок (23%) [17–19]. Редчайшие случаи выявления метастазов меланомы были в желчном пузыре [20]. Учитывая сохраняющуюся тенденцию к редкому выявлению поражения ЖКТ меланомой, целесообразно включать в обследование органов желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия (КС) и видеокапсульная эндоскопия) для пациентов с подтвержденным диагнозом меланомы.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Литература

1. Гордеев С.С., Рыбаков Е.Г., Карачун А.М., Каушанский В.Б., Цапко К.А., Самсонов Д.В., Мамедли З.З., Стилиди И.С. Выбор оптимального объема хирургического лечения при аноректальной меланоме: ретроспективный анализ реестра Российского общества специалистов по колоректальному раку // Тазовая хирургия и онкология. — 2022. — Т. 12, № 4. — С. 11–18.
2. Гордеев С.С., Магаррамова З.Н., Мышляков В.С., Мамедли З.З., Стилиди И.С. Редкие злокачественные новообразования в практике онкопроктолога: ретроспективный анализ опыта клиники за 20 лет // Поволжский онкологический вестник. — 2022. — Т. 4, № 52. — С. 31–37.
3. Berger A.C., Buell J.F., Venzon D. et al. Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract // Ann. Surg. Oncol. — 1999. — V. 6 (2). — P. 155–160.
4. Namikawa T., Hanazaki K. Clinicopathological features and treatment outcomes of metastatic tumors in the stomach // Surg Today. — 2014. — V. 44 (8). — P. 1392–1399.
5. Vukmirovic F., Vukmirovic M., Vukmirovic I. Multiple simultaneous metastases of malignant melanoma in the stomach, small and large intestine // Macedonian J. Med. Sci. — 2013. — V. 6 (1). — P. 56–58.
6. Пирогов С.С., Соколов В.В., Каприн А.Д., Соколов Д.В., Волченко Н.Н., Карпова Е.С. и др. Метастатическое поражение желудка при меланоме кожи: возможности мультимодальной эндоскопической диагностики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — Т. 8, № 144. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metastaticheskoe-porazhenie-zheludka-pri-melanome-kozhi-vozmozhnosti-multimodalnoy-endoskopicheskoy-diagnostiki>
7. Поляков В.Г., Шишков Р.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению меланомы у детей и подростков. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России проект, 2014.
8. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2021. 252 с. — URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>

9. Malignant melanoma of the stomach presenting in a woman: A case report // *J. Med. Case Rep.* — 2011. — V. 5 (1). — P. 94. doi: 10.1186/1752-1947-5-94
10. Issa H., Poovathumkadavil A.M., Almousa F., Al-Salem A.H. Metastatic malignant melanoma of the small intestines diagnosed by capsule endoscopy // *Gastroenterol. Res.* — 2011. — V. 4 (5). — P. 236–239. doi: 10.4021/gr342w
11. Farshad S., Keeney S., Halalau A., Ghaith G. A case of gastric metastatic melanoma 15 years after the initial diagnosis of cutaneous melanoma // *Case Rep. Gastrointest. Med.* — 2018. — V. 2018. — 7684964. doi: 10.1155/2018/7684964
12. Sacks B.A., Joffe N., Antonioli D.A. Metastatic melanoma presenting clinically as multiple colonic polyps // *Am. J. Roentgenol.* — 1977. — V. 129 (3). — P. 511–513. Doi: 10.2214/ajr.129.3.511
13. Кабанов М.Ю., Семенцов К.В., Дегтерев Д.Б., Беликова М.Я., Савченков Д.К., Кошелев Т.Е., Стечишина А.К. Эндоскопическое выявление метастатического поражения желудка при меланоме кожи // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2020. — Т. 30, № 6. — С. 63–68. Doi: 10.22416/1382-4376
14. Блинов Н.Н., Константинова М.М. Меланома кожи. Факторы риска и прогноза // *Onconews.* — 2004. — № 4. — С. 2–4.
15. Murph M. Melanoma in the clinic — diagnosis, management and complications of malignancy // *INTECH.* — 2011. — № 1. — P. 184–200.
16. Patel J.K., Didolkar M.S., Pickren J.W., Moore R.H. Metastatic pattern of malignant melanoma — a study of 216 autopsy cases // *Am. J. Surg.* — 1978. — № 135. — P. 807–810.
17. Capizzi P.J., Donohue J.H. Metastatic melanoma of the gastro-intestinal tract: a review of the literature // *Comprehensive Therapy.* — 1994. — № 20. — P. 20–23.
18. Krüger S., Noack F., Blöchle C., Feller A.C. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature // *Tumori.* — 2005. — № 91. — P. 73–76.
19. Marone U., Caracò C., Losito S., Daponte A., Chiofalo M.G., Mori S. et al. Laparoscopic cholecystectomy for melanoma metastatic to the gallbladder: is it an adequate surgical procedure? Report of a case and review of the literature // *World J. Surg. Oncol.* — 2007. — № 5. — P. 141.

© А.В. Султанбаев, 2025

УДК 616-036.82 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-56-64

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

А.В. Султанбаев¹⁻³

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа

²ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа

³ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» МЗ РБ, Уфа

PROSPECTS FOR THE USE OF IMMUNOTHERAPY IN OVARIAN CANCER

A.V. Sultanbaev¹⁻³

¹State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan, Ufa

²Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa

³Republican Medical Genetic Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии
ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ

480008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 1, тел.: +7-905-002-22-95, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Sultanbaev Alexander V. — PhD (Medicine), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy

State Autonomous Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan Regional Oncological Clinical Hospital

1 Lenina Str., Ufa, 480008, Russian Federation, tel.: +7-905-002-22-95, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Реферат. Эффективность противоопухолевого иммунитета определяется различными механизмами распознавания опухолевых антигенов, при этом известно, что уровень мутационной нагрузки и экспрессии PDL-лигандов определяют эффективность применения препаратов контроля точек иммунного ответа. Разнообразие репертуара антигенных рецепторов определяется V(D)J-рекомбинациями в созревающих Т- и В-клетках, что также определяет вероятность формирования и устойчивость специфического противоопухолевого иммунитета. **Целью данной работы** является обзор данных научной литературы о возможности применения иммунотерапии при раке яичников.

Материал и методы. Этот обзор представляет данные об основных механизмах противоопухолевого иммунитета и различных предикторов в его формировании.

Результаты. Из представленного анализа литературных источников следует, что канцерогенез яичников сопровождается супрессией противоопухолевой активности иммунной системы, в результате чего у больных со злокачественными новообразованиями наблюдаются иммунодефицитные состояния. Количественный анализ TREC и KREC у больных раком позволяет определить наличие иммунодефицита, а также оценить эффективность формирования противоопухолевого иммунитета и применения иммунных препаратов.

Заключение. В обзоре отражены механизмы реагирования иммунной системы на канцерогенез яичников, результаты применения различных противоопухолевых препаратов и их влияние на локальный иммунитет. Рассмотрены основные этапы взаимодействия опухолевого антигена с иммунной системой пациента. Описаны маркеры противоопухолевого иммунитета.

Ключевые слова: рак яичников, эксцизионные кольца рекомбинации участков ДНК, TCR, BCR, TMB, PD1, PDL1.

Abstract. The effectiveness of antitumor immunity is determined by various mechanisms of tumor antigen recognition, while it is known that the level of mutational load and expression of PDL ligands is the effectiveness of the use of drugs to control immune response points. The diversity of the repertoire of antigen receptors is determined by V (D) J recombinations in maturing T and B cells, which also determines the likelihood of formation and stability of specific antitumor immunity. **The aim of this work** is to review the scientific literature data on the possibility of using immunotherapy in ovarian cancer.

Material and methods. This review presents data on the main mechanisms of antitumor immunity and various predictors in its formation.

Results. From the presented analysis of literary sources it follows that ovarian carcinogenesis is accompanied by suppression of the antitumor activity of the immune system, as a result of which immunodeficiency states are observed in patients with malignant neoplasms. Quantitative analysis of TREC and KREC in cancer patients allows to determine the presence of immunodeficiency, as well as to evaluate the effectiveness of the formation of antitumor immunity and the use of immune drugs.

Conclusions. The review reflects the mechanisms of the immune system response to ovarian carcinogenesis, the results of the use of various antitumor drugs and their effect on local immunity. The main stages of the interaction of tumor antigen with the patient's immune system are considered. Markers of antitumor immunity are described.

Key words: ovarian cancer, excision rings of DNA recombination, TCR, BCR, TMB, PD1, PDL1.

Введение

Рак яичников (РЯ), как и многие злокачественные новообразования, имеет гетерогенную природу развития. В патогенезе развития РЯ большое значение отводится как генетическим нарушениям, так и отсутствию иммунного надзора. Особое внимание заслуживают наследственные формы рака яичников, которым часто характерна ранняя манифестация и отягощенный семейный анамнез.

Во всем мире ежегодно регистрируется 313 959 новых случаев заболевания (1,6% в структуре заболеваемости ЗНО) и 207 252 случаев смерти (2,1% в структуре смертности ЗНО). По причине смерти рак яичников остается второй среди злокачественных новообразований (ЗНО). У определенной группы пациентов после первоначального радикального лечения наблюдается рецидив заболевания, который в последующем приводит к летальному исходу [1].

Одним из значимых достижений молекулярно-генетических исследований наследственных форм РЯ явилось открытие генов BRCA1 (Breast Cancer Associated gene) и BRCA2, которые могут быть герминальными и соматическими. При наличии герминальных мутаций в генах репарации наблюдается высокий риск развития злокачественных новообразований в различных тропных органах. При этом у носителей наследственной BRCA-мутации наблюдается высокий риск развития не только РЯ, но и рака молочной железы (РМЖ), рака желудка, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы [2].

Примерно у 20–30% пациентов с РЯ наблюдается наличие герминальных или соматических мутаций в генах репарации [1, 3, 4], которые отвечают за стабильность гена, и, как следствие, от эффективности их функционирования будет определяться вероятность

формирования неоантигенов и антигенная нагрузка.

В канцерогенезе РЯ важное значение имеет взаимодействие между раковыми клетками и иммунной системой. Известно, что раковые клетки генетически нестабильны, что способствует их неконтролируемой пролиферации и экспрессии неоантигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой [5]. Генетическая нестабильность, маркером которой является мутационная нагрузка, характеризуется наличием мутаций в генах репарации, которые способствуют формированию антигенов. При этом опухолевые антигены могут быть представлены сверхэкспрессируемыми нормальными белками и белками, образующимися в результате мутаций и перестроек генов [6]. В последующем неоантигены, продуцируемые опухолевыми клетками, способны вызвать иммунный ответ организма. В некоторых случаях антигены запускают иммунный ответ против опухоли, в результате чего они распознаются клетками иммунной системы как чужеродные белки [7].

Исходя из важности иммунного надзора над опухолью, следует отметить неоценимую роль иммунной системы в обнаружении опухолевых антигенов и последующее уничтожение злокачественных клеток [8].

Для ЗНО характерна специфичность неоантигенов, и они не присутствуют в нормальных тканях, к ним не формируется толерантность, и благодаря этому они являются отличными мишенями для формирования специфического противоопухолевого иммунитета. У больных раком яичников повышению антигенной нагрузки может способствовать разрушение опухолевой ткани, но при этом наблюдается активация механизма иммуносупрессии.

Целью данной работы является обзор данных научной литературы о возможности применения иммунотерапии при раке яичников.

По сравнению со стандартной химиотерапией эффект иммунотерапии обусловлен воздействием на иммунную систему, а при комбинированном назначении препаратов контроля иммунных точек с химиопрепаратами наблюдается синергический противоопухолевый эффект [9].

Известно, что эффект иммунотерапии определяется разнообразием неоантигенов, которая может определяться мутационной нагрузкой (ТМВ). Мутационная нагрузка опухоли описывает количество мутаций в образце опухоли и представляет собой степень геномной нестабильности, а также вероятность появления неоантигенов на поверхности клетки [10, 11]. ЗНО яичников делятся на опухолевую ткань с высокой и низкой мутационной нагрузкой. При этом высокая мутационная нагрузка характеризуется как >10 мутаций/Мб (мегабайт) ДНК [12]. Опухоль с высокой мутационной нагрузкой характеризуется большим количеством нехарактерных для органа белков, которые могут экспрессироваться на поверхности клетки в виде неоантигенов.

Хорошо известно, что мутационная нагрузка при солидных опухолях предсказывает ответ на иммунотерапию, что было продемонстрировано как в доклинических, так и в клинических исследованиях [12–19]. Одним из широко применяемых препаратов контроля точек иммунного ответа является пембролизумаб, который одобрен для использования при любой опухоли с высоким уровнем мутационной нагрузки (≥ 10), независимо от результатов гистологии [20, 21]. Тем не менее положительная связь не была последовательно подтверждена в исследованиях рака яичников, где не было обнаружено, что ТМВ предсказывает ответ на иммунотерапию [12]. Кроме того, рак яичников считается «холодной опухолью» с низким уровнем мутационной нагрузки [22, 23]. Медиана

мутационной нагрузки при раке яичников составляет 3,6 мутаций/Мб, а средняя мутационная нагрузка — 5,3 мутации/Мб, при этом даже при наличии мутаций в генах репарации ДНК не наблюдается высокой мутационной нагрузки [24]. Как следствие, при низкой мутационной нагрузке и низкой антигенной нагрузке вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета остается низкой.

Исходя из вышеизложенного, у больных с РЯ прогностическое значение мутационной нагрузки определяется в комбинации с другими маркерами, в том числе с уровнем экспрессии PD-L1, которые могут предсказывать эффект от иммунотерапии [14, 25–28]. Подсчитано, что 45% опухолей яичников имеют высокую экспрессию PD-1/PD-L1 [29, 30]. При этом известно, что высокая экспрессия PD-1/PD-L1 предсказывает ответ на терапию препаратами контроля иммунных точек независимо от уровня мутационной нагрузки [16, 22, 31–33]. Также по результатам исследований отмечено, что высокая мутационная нагрузка и повышенная экспрессия PD-L1 демонстрируют высокую частоту объективного ответа на иммунотерапию [14, 28, 34].

В настоящее время при генерализованной форме РЯ основным методом лечения остается химиотерапия на основе препаратов платины [35] в комбинации с таргетным препаратом бевацизумаб [36] или терапия ингибиторами поли-АДФ-рибозы-полимеразы (PARP) у носителей мутации в генах репарации [37]. Иммунотерапия стала клинически эффективным методом лечения для больных с различной гистологической формой ЗНО [38], тем не менее имеет ограниченную область применения при РЯ.

Иммунотерапия рака яичников предполагает индукцию противоопухолевого иммунного ответа и в последующем развитие специфического противоопухолевого иммунитета. Этот процесс приводит к элиминации опухолевого очага и может предотвращать рецидив заболевания [39]. В настоящее время по применению иммунотерапии у боль-

ных раком яичников проводится множество исследований [39], которые включают вакцины, терапию Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR), а также с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек [40].

Несмотря на высокую долю HRD опухолей яичников с высокой мутационной нагрузкой, повышенную инфильтрацию опухоли CD8+лимфоцитами (TILs) и высокую экспрессию опухолевых антигенов, способствующих формированию специфического противоопухолевого иммунитета, попытки применения различных препаратов контроля иммунных точек при раке яичников остаются неэффективными [41–44]. Тем не менее в рамках исследования KEYNOTE-158 [20] монотерапия пембролизумабом у пациентов с метастатическими солидными новообразованиями с высокой микросателлитной нестабильностью, включая рак яичников, продемонстрировала высокую эффективность, что позволило регистрировать данную схему лечения. Особенности проведения исследования позволили зарегистрировать рассматриваемый препарат. В исследование включались пациенты с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) с солидными ЗНО, включая рак яичников, эндометрия и желудка. В исследование KEYNOTE-158 включались пациенты, которые ранее лечились стандартной химиотерапией. Считалось, что пациенты имеют высокую мутационную нагрузку опухоли, поскольку по крайней мере один из четырех белков репарации MLH1, или MSH2, или MSH6, или PMS2 отсутствовал. Из 15 пациенток с раком яичников, ранее резистентных к лечению, объективный ответ был отмечен у пяти пациенток (33,3%), а полный ответ был отмечен у трех пациенток [20]. Общие результаты исследования, которые включали другие типы ЗНО, продемонстрировали эффективность анти-PD-1 препарата у больных с микросателлитной нестабильностью.

Канцерогенез яичников сопровождается увеличением антигенной нагрузки, что оказывает прямое влияние на ремодуляцию иммунной системы, которая сопровождается изменением различных компонентов адаптивного противоопухолевого иммунитета. Кроме TMB и антигенной нагрузки, ключевую роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета играют рекомбинантные участки ДНК, которые отвечают за синтез рецепторов к опухолевым антигенам. Маркером разнообразия репертуара рецепторов к различным антигенам являются эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (TREC) и к-делеционного элемента В-клеток (KREC), которые представляют собой внехромосомные структуры ДНК [45]. Количество эксцизионных колец TREC и KREC, образующихся в процессе V(D)J-рекомбинации, отражают разнообразие антигенного репертуара Т- и В-клеток. Отмечено, что снижение TREC и KREC ниже возрастных значений может быть проявлением приобретенных или стертых форм первичных и вторичных иммунодефицитов [46], наличие которых ограничивает формирование специфического противоопухолевого иммунитета у больных раком яичников. У онкологических пациентов, в зависимости от мутационной нагрузки и, как следствие, антигенной нагрузки опухоли, будет определяться вероятность взаимодействия антигенов с комплементарными Т-клеточными рецепторами, которая способствует формированию противоопухолевого иммунитета. В зависимости от назначенных схем противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов может меняться активность иммунной системы [45]. Следует отметить, что при назначении препаратов контроля иммунных точек отсутствие объективного ответа может быть связана с иммунодефицитным состоянием или иммуносупрессией. Количественная оценка содержания эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и к-делеционного элемента В-клеток позволяет выявлять нали-

чие иммунодефицита [47], они являются маркерами эффективности применения препаратов контроля точек иммунного ответа.

При сочетании иммунотерапии с химиотерапией или с таргетными препаратами повышается вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета, что связано с повышением антигенной нагрузки. По результатам исследований ряд авторов отмечают, что ингибиторы PARP способствуют формированию специфического противоопухолевого иммунитета [48, 49]. Этот эффект может быть усилен при назначении анти-PD1 препарата, что дает обоснование комплексного применения рассматриваемых препаратов для повышения вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета [49]. PARP-ингибитор нирапариб продемонстрировал свою эффективность в сочетании с анти-PD-1 препаратом пембролизумабом при рецидивирующем платинорезистентном РЯ [50]. Кроме того, известно, что в развитии рака яичников фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет важную роль в ангиогенезе и в распространении метастаз. Важно, что VEGF также влияет на формирование противоопухолевого иммунитета, ингибируя дендритные клетки и инфильтрирующие опухоль лимфоциты [51], которые играют ключевую роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета. Дендритные клетки (ДК) — профессиональные антигенпрезентирующие клетки, которые регулируют врожденный и адаптивный иммунитет во время инфекций, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [52]. Супрессия дендритных клеток ограничивает иммунный надзор над опухолью, а применение анти-VEGF препаратов снимает данную блокаду.

Комбинация ингибитора VEGF — бевацизумаба с пембролизумабом была показана безопасной и эффективной при раке яичников в клиническом исследовании фазы 2 [53, 54]. В клиническом исследовании при

назначении пембролизумаба в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином при платинорезистентном раке яичников также получены обнадеживающие результаты в достижении объективного ответа [55, 56].

Обсуждение

При изучении механизма формирования специфического противоопухолевого иммунитета у больных РЯ одной из основных проблем является выявление биомаркера, который может предсказать эффективность иммунотерапии и указать, какой пациент с наибольшей вероятностью ответит на лечение. В настоящее время экспрессия PD-L1 используется в качестве наиболее прогностического маркера. Оценка уровня экспрессии PD-L1 рекомендуется при многих ЗНО, тем не менее пороговое значение для рака яичников не определено и изучается [57]. Кроме того, известно, что микросателлитная нестабильность приводит к увеличению ошибок репликации ДНК, что отражается на повышенной мутационной нагрузке и приводит к образованию новых aberrантных белков клеточной поверхности, которые определяются как неоантигены. Чем выше разнообразие неоантигенов, тем выше вероятность их идентификации иммунной системой. Однако в какой-то момент ЗНО подавляют иммунный ответ путем передачи сигналов иммуносупрессии, в том числе PD-L1. По этой причине у рассматриваемой группы пациентов анти-PD1 молекулы могут быть эффективны в восстановлении противоопухолевого ответа.

Из вышеизложенного следует, что при взаимодействии неоантигенов с Т-клеточными рецепторами возможно формирование специфического противоопухолевого иммунитета, а эта вероятность повышается с увеличением количества неоантигенов и увеличением разнообразия Т-клеточных рецепторов. В настоящее время имеется потребность в новых биомаркерах для прогнозирования эффекта терапии рака яичников.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что у определенной группы больных раком яичников применение препаратов ингибитора контроля точек иммунного ответа улучшает контроль над заболеванием. Низкие уровни TREC и KREC являются важным количественным показателем, отражающим эффективность формирования специфического противоопухолевого иммунитета. Количественное определение уровней TREC и KREC должно быть внедрено в рутинную практику, поскольку является весьма инфор-

мативным методом диагностики заболеваний и терапевтического контроля эффективности применения препаратов контроля точек иммунного ответа.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article // *Cancer Treat. Res. Commun.* — 2022. — V. 33. — P. 100629. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100629
2. Султанбаев А.В., Колядина И.В., Меньшиков К.В. и др. Герминальные мутации и злокачественные новообразования. Значение для патогенеза, диагностики и лечения злокачественных новообразований. — М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2024. — 160 с.
3. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2009. — V. 17. — P. 722–731.
4. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Suspitsin E.N., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.Sh. et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia // *Acta Nat.* — 2010. — V. 2. — P. 31–35.
5. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations // *Front. Oncol.* — 2018. — V. 8. — P. 86. doi: 10.3389/fonc.2018.00086
6. Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P., Kryukov G.V., Cibulskis K., Sivachenko A. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes // *Nature.* — 2013. — V. 499. — P. 214–218. doi: 10.1038/nature12213
7. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф. и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа // *Вопросы онкологии.* — 2024. — Т. 70, № 3. — С. 433–439. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439
8. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Мусин Ш.И. и др. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* — 2024. — Т. 13, № 6. — С. 70–77. doi: 10.17116/onkolog20241306170
9. Li Y., Li F., Jiang F., Lv X., Zhang R., Lu A., Zhang G. A mini-review for cancer immunotherapy: molecular understanding of PD-1/PD-L1 pathway & translational blockade of immune checkpoints // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — V. 17 (7). — P. 1151. doi: 10.3390/ijms17071151
10. Keenan T.E., Burke K.P., van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade // *Nat. Med.* — 2019. — V. 25 (3). — P. 389–402. doi: 10.1038/s41591-019-0382-x
11. Meléndez B., van Campenhout C., Rorive S., Remmelink M., Salmon I., D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue // *Transl. Lung. Cancer Res.* — 2018. — V. 7 (6). — P. 661–667. doi: 10.21037/tlcr.2018.08.02
12. Choucair K., Morand S., Stanbery L., Edelman G., Dworkin L., Nemunaitis J. TMB: a promising immune-response biomarker, and potential spearhead in advancing targeted therapy trials // *Cancer Gene Ther.* — 2020. — V. 27 (12). — P. 841–853. doi: 10.1038/s41417-020-0174-y
13. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition // *N Engl. J. Med.* — 2017. — V. 377 (25). — P. 2500–2501. doi: 10.1056/NEJMc1713444
14. Yarchoan M., Albacker L.A., Hopkins A.C., Montesion M., Murugesan K., Vithayathil T.T. et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers // *JCI Insight.* — 2019. — V. 4 (6). — P. e126908. doi: 10.1172/jci.insight.126908

15. Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A. et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer // *Cancer Cell*. — 2018. — V. 33 (5). — P. 853–861.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2018.04.001
16. Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Ahuja A. et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Cancer Cell*. — 2018. — V. 33 (5). — P. 843–852.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.018
17. Rizvi H., Sanchez-Vega F., La K., Chatila W., Jonsson P., Halpenny D. et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — V. 36 (7). — P. 633–641. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3384
18. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // *Science*. — 2015. — V. 348 (6230). — P. 124–128. doi: 10.1126/science.aaa1348
19. Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer // *Int. Immunopharmacol.* — 2020. — V. 89 (Pt A). — P. 107126. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107126
20. Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study // *Lancet Oncol.* — 2020. — V. 21 (10). — P. 1353–1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
21. Chung H.C., Lopez-Martin J.A., Kao S.C.-H., Miller W.H., Ros W., Gao B. et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158 // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — V. 36. — P. 8506. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8506
22. Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J. et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy // *Science*. — 2018. — V. 362 (6411). — P. eaar3593. doi: 10.1126/science.aar3593
23. Park J., Lee J.Y., Kim S. How to use immune checkpoint inhibitor in ovarian cancer? // *J. Gynecol. Oncol.* — 2019. — V. 30 (5). — P. e105. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e105
24. Morse C.B., Elvin J.A., Gay L.M., Liao J.B. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer // *Gynecol. Oncol. Rep.* — 2017. — V. 21. — P. 78–80. doi: 10.1016/j.gore.2017.06.013
25. Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E., Swanton C., Quezada S.A., Stenzinger A., Peters S. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic // *Ann. Oncol.* — 2019. — V. 30 (1). — P. 44–56. doi: 10.1093/annonc/mdy495
26. McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade // *Science*. — 2016. — V. 351 (6280). — P. 1463–1469. doi: 10.1126/science.aaf1490
27. Benvenuto M., Focaccetti C., Izzi V., Masuelli L., Modesti A., Bei R. Tumor antigens heterogeneity and immune response-targeting neoantigens in breast cancer // *Semin. Cancer Biol.* — 2021. — V. 72. — P. 65–75. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.023
28. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers // *Mol. Cancer Ther.* — 2017. — V. 16 (11). — P. 2598–2608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
29. Zhu J., Wen H., Bi R., Wu Y., Wu X. Prognostic value of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in ovarian clear cell carcinoma // *J. Gynecol. Oncol.* — 2017. — V. 28 (6). — P. e77. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e77
30. Marinelli O., Annibali D., Aguzzi C., Tuyaerts S., Amant F., Morelli M.B. et al. The controversial role of PD-1 and its ligands in gynecological malignancies // *Front. Oncol.* — 2019. — V. 9. — P. 1073. doi: 10.3389/fonc.2019.01073
31. Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K., Iyer A.K. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome // *Front. Pharmacol.* — 2017. — V. 8. — P. 561. doi: 10.3389/fphar.2017.00561
32. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *N Engl. J. Med.* — 2015. — V. 372 (4). — P. 311–319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087
33. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced merkel-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — V. 374 (26). — P. 2542–2552. doi: 10.1056/NEJMoa1603702
34. Yi M., Jiao D., Xu H., Liu Q., Zhao W., Han X., Wu K. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1

- inhibitors // *Mol. Cancer*. — 2018. — V. 17 (1). — P. 129. doi: 10.1186/s12943-018-0864-3
35. du Bois A., Quinn M., Thigpen T., Vermorken J., Avall-Lundqvist E., Bookman M. et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2004) // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* — 2005. — V. 16 (8). — P. viii7–viii12. doi: 10.1093/annonc/mdi961
36. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 365. — P. 2484–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1103799
37. Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.-G. et al. 811MO maintenance olaparib for patients (Pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1 // *Ann. Oncol.* — 2020. — V. 31. — P. S613. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.950
38. Wang W., Liu J.R., Zou W. Immunotherapy in ovarian cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2019. — V. 28. — P. 447–464. doi: 10.1016/j.soc.2019.02.002
39. Cha J.H., Chan L.C., Song M.S., Hung M.C. New approaches on cancer immunotherapy // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* — 2020. — V. 10 (8). — a036863. doi: 10.1101/cshperspect.a036863
40. Rui R., Zhou L., He S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks // *Front. Immunol.* — 2023. — V. 14. — 1212476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212476
41. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer // *Cancer Discov.* — 2015. — V. 5 (11). — P. 1137–1154. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714
42. Frey M.K., Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature // *Gynecol. Oncol. Res. Pract.* — 2017. — V. 4. — P. 4. doi: 10.1186/s40661-017-0039-8
43. Aliyeva T., Aktas B.Y., Gundogdu F., Chalabiyev E., Arik Z., Usubutun A. The predictive role of PD-L1 expression and CD8+TIL levels in determining the neoadjuvant chemotherapy response in advanced ovarian cancer // *J. Ovarian Res.* — 2024. — V. 17 (1). — P. 234. doi: 10.1186/s13048-024-01533-x
44. Morand S., Devanaboyina M., Staats H., Stanbery L., Nemunaitis J. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — V. 22 (12). — P. 6532. doi: 10.3390/ijms22126532
45. Hoolehan W., Harris J.C., Byrum J.N., Simpson D.A., Rodgers K.K. An updated definition of V(D)J recombination signal sequences revealed by high-throughput recombination assays // *Nucleic Acids Res.* — 2022. — V. 50 (20). — P. 11696–11711. doi: 10.1093/nar/gkac1038
46. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В. и др. Референсные значения концентрации ТРЕС и КРЕС у взрослых // *Врач.* — 2021. — Т. 32, № 6. — С. 21–28. doi: 10.29296/25877305-2021-06-05
47. Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А. и др. Эксцизионные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе // *Клиническая онкогематология.* — 2017. — Т. 10, № 2. — С. 131–140. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140
48. Ding L., Kim H.J., Wang Q., Kearns M., Jiang T., Ohlson C.E. et al. PARP inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in Brca1-deficient ovarian cancer // *Cell Rep.* — 2018. — V. 25 (11). — P. 2972–2980.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.054
49. Requesens M., Fojer F., Nijman H.W., de Bruyn M. Genomic instability as a driver and suppressor of antitumor immunity // *Front. Immunol.* — 2024. — V. 15. — 1462496. doi: 10.3389/fimmu.2024.1462496
50. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A., Mita M., Moroney J.W., Holloway R. et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma // *JAMA Oncol.* — 2019. — V. 5 (8). — P. 1141–1149. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
51. Fu Y.P., Lin H., Ou Y.C., Wu C.H., Fu H.C. Bevacizumab as a mitigating factor for the impact of high systemic immune-inflammation index on chemorefractory in advanced epithelial ovarian cancer // *BMC Cancer.* — 2024. — V. 24 (1). — P. 1377. doi: 10.1186/s12885-024-13087-8
52. Kvedaraitė E., Ginhoux F. Human dendritic cells in cancer // *Sci. Immunol.* — 2022. — V. 7 (70). — eabm9409. doi: 10.1126/sciimmunol.abm9409
53. Haunschild C.E., Tewari K.S. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer // *Future Oncol.* — 2020. — V. 16 (7). — P. 225–246. doi: 10.2217/fon-2019-0042
54. Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M., Wang C., Chilakapati S., Gomez E.C. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: a phase 2 nonrandomized clinical trial // *JAMA Oncol.* — 2021. — V. 7 (1). — P. 78–85. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5945
55. Lee E.K., Xiong N., Cheng S.C., Barry W.T., Penson R.T., Konstantinopoulos P.A. et al. Combined pembrolizumab and pegylated liposomal doxorubicin in platinum resistant ovarian cancer: A phase 2 clinical

- trial // Gynecol. Oncol. — 2020. — V. 159 (1). — P. 72–78. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.028
56. Park J.Y., Lee J.Y., Lee Y.Y., Shim S.H., Suh D.H., Kim J.W. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2021 // J. Gynecol. Oncol. — 2022. — V. 33 (2). — P. e43. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e43
57. Pawłowska A., Kwiatkowska A., Suszczyk D., Chudzik A., Tarkowski R., Barczyński B. et al. Clinical and prognostic value of antigen-presenting cells with PD-L1/PD-L2 expression in ovarian cancer patients // Int. J. Mol. Sci. — 2021. — V. 22 (21). — P. 11563. doi: 10.3390/ijms222111563

© Рим.А. Гильфанова, Рид.А. Гильфанова, З.А. Афанасьева, И.Н. Ахметов, М.И. Зиганшин, 2025
УДК 616-036.82 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-65-74

ПРИМЕНЕНИЕ ПОПЕРЕЧНО-ПЛОСКОСТНОЙ БЛОКАДЫ ЖИВОТА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рим.А. Гильфанова^{1,2}, Рид.А. Гильфанова^{1,2}, З.А. Афанасьева², И.Н. Ахметов¹, М.И. Зиганшин¹

¹ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия

APPLICATION OF TRANSVERSE PLANE ABDOMINAL BLOCKADE IN SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

Rim.A. Gilfanova^{1,2}, Rid.A. Gilfanova^{1,2}, Z.A. Afanasyeva², I.N. Akhmetov¹, M.I. Ziganshin¹

¹Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

²KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

Гильфанова Римма Анфисовна — врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2
ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, корп. А, тел.: +7-982-998-10-66, e-mail: rimma-gilfanova@mail.ru

Gilfanova Rimma A. — surgeon of the department of radiosurgical methods of diagnostics and treatment № 2

Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

138 Orenburgsky Trakt, build. A, Kazan, 420064, Russian Federation, tel.: +7-982-99810-66, e-mail: rimma-gilfanova@mail.ru

Реферат. Изучение современных методов обезболивания, в том числе при колоректальном раке (КРР), представляет собой динамическую область исследований, которая претерпевает значительные изменения в последние годы. Эффективное облегчение боли после операции у больных КРР является важным аспектом успешной реабилитации и значительно улучшает качество их жизни.

Представленный обзор литературы преследует цель проанализировать данные различных источников об эффективности применения поперечно-плоскостной блокады живота на этапе послеоперационного ведения пациентов с КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, поперечно-плоскостная блокада живота, боль, качество жизни, реабилитация.

Abstracts. The study of modern pain management techniques, including those for colorectal cancer (CRC), is a dynamic area of research that has undergone significant changes in recent years. Effective pain relief after surgery in CRC patients is an important aspect of their successful rehabilitation and significantly improves their quality of life.

The presented literature review aims to analyze the data of various sources on the effectiveness of transverse plane abdominal blockade at the stage of postoperative management of patients with CRC.

Key words: colorectal cancer, transverse plane abdominal blockade, pain, quality of life, rehabilitation.

Введение

Колоректальный рак занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний, представляя серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, КРР является третьим по частоте встречаемости раком и вторым по числу летальных исходов среди онкологических заболеваний [1, 2]. Прогнозируется, что к 2030 г. количество случаев рака толстой и прямой кишки увеличится на 60%, достигнув 3,2 млн к 2040 г., что обусловлено как изменениями в образе жизни и питании населения, так и улучшением методов диагностики, позволяющим выявлять заболевание на более ранних стадиях [3]. Решение проблемы колоректального рака требует комплексного подхода, который включает в себя изучение эпидемиологии, патогенеза, методов диагностики, лечения и реабилитации, а также профилактических мероприятий.

Эпидемиология колоректального рака представляет собой важный аспект, который позволяет понять масштабы проблемы и выявить группы риска [2]. Заболеваемость КРР, согласно статистике, имеет значительные колебания в зависимости от географического положения региона, возрастных категорий, половой принадлежности и ряда других факторов. В странах с высоким уровнем жизни, где преобладает западный стиль питания, регистрируется повышенная заболеваемость, что связано с большим потреблением красного мяса, низким уровнем клетчатки в пище и малой физической активностью [4–8]. Напротив, в развивающихся странах, где традиционно преобладает более здоровый образ жизни, уровень заболеваемости остается относительно невысоким. Однако с глобализацией и переходом на западные стандарты питания наблюдается тревожная тенденция роста случаев заболевания и в этих регионах [9].

В России также наблюдается высокий уровень заболеваемости и смертности от КРР. В

2021 г. было зарегистрировано более 60 тыс. новых случаев, и данное заболевание занимает второе место по смертности после рака легких. В Татарстане КРР также занимает лидирующие позиции, составляя 14% от всех случаев злокачественных новообразований [10].

Решение проблемы КРР требует комплексного подхода. Развитие скрининговых программ, повышение осведомленности населения о факторах риска и доступ к качественному лечению помогут снизить бремя на здравоохранение. Уровень заболеваемости может быть индикатором социально-экономического развития, так как ограниченный доступ к медицине усугубляет проблему в развивающихся странах.

Для улучшения результатов лечения КРР послеоперационное управление болевым синдромом играет решающую роль. Концепция ускоренного восстановления после операции (Enhanced recovery after surgery — ERAS) становится все более популярной в хирургии КРР. Она включает использование регионарной анестезии местными анестетиками, что обеспечивает эффективное облегчение боли и способствует более быстрому восстановлению функции кишечника [11–14]. Важно также дополнять ERAS оптимальными методами обезболивания, такими как метод поперечно-плоскостной блокады живота, которые могут улучшить контроль боли и сократить время пребывания пациентов в стационаре. Это позволит не только улучшить результаты послеоперационного периода, но и снизить потребление опиоидных препаратов.

В свете высокой заболеваемости и смертности от КРР как в России, так и во всем мире, необходимо внедрение комплексных и многоаспектных мер для контроля и предотвращения этого заболевания. Образовательные кампании, превентивные программы скрининга, новые методы лечения и инновационные подходы к послеоперационному облегчению боли могут существенно повысить эффективность лечения КРР и улучшить прогнозы для пациентов.

Цель исследования — изучить эффективность применения поперечно-плоскостной блокады живота при хирургическом лечении колоректального рака.

Материалы и методы

Поиск литературных источников осуществлялся с использованием PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/querybox.asp>), Кокрейновской библиотеки (The Cochrane Library, <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>), поисковой системы Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) по ключевым словам, использовались релевантные статьи.

Сложная проблема боли в онкологии

Рак может вызывать болевые ощущения в разных частях организма и на разных стадиях его развития. Боль зачастую возникает в области опухоли, может быть связана также с метастазами, химиотерапией или радиотерапией. Рост опухоли и ее распространение усиливают болевые ощущения [15–19]. Для контроля болевого синдрома медицина разрабатывает индивидуальные планы лечения, включающие комбинацию лекарств, физиотерапию, массаж и другие методы [18, 20]. Борьба с болью является неотъемлемой частью заботы о пациентах со злокачественными опухолями и значительно улучшает их качество жизни. Однако не все методы обезболивания эффективны или доступны для всех. Недостаточное обезболивание особенно проблематично для пожилых пациентов и тех, кто проживает в странах с низким уровнем экономического развития [21].

Постоянная хроническая боль негативно сказывается на качестве жизни, психологическом состоянии и работоспособности. Недостаточный контроль боли может ухудшить прогноз выживаемости у онкологических пациентов. Новейшие достижения в онкологии позволяют более эффективно контролировать рост опухоли и снижать ин-

тенсивность боли. Классификация болевых проявлений при раке и индивидуальный подход к лечению позволяют значительно улучшить обезболивание. Интегративная терапия боли в онкологии включает сочетание различных методов, учитывая предпочтения пациента. Важность сообщений пациентов о боли признана в онкологии, и ей уделяется приоритетное внимание [22, 23].

Подход к обезболиванию при раке, известный как «трапезная лестница», представляет собой последовательность шагов для уменьшения боли. Используется широкий спектр анальгетиков: начиная с «простых», затем переходя к «слабым» опиоидам и в конечном итоге применяя «сильные» опиоиды. Однако необходимо учитывать побочные эффекты и риски использования опиоидов, такие как сонливость, запоры и физическая зависимость. Существуют рекомендации и руководства от медицинских сообществ для правильного и контролируемого применения опиоидов, минимизируя риски для пациентов. Если «слабые» опиоиды недостаточно эффективны, рекомендуется переход на «сильные» [24].

Сложность обеспечения оптимального обезболивания у онкологических пациентов связана с такими факторами, как толерантность к опиоидам и прогрессирование заболевания. Синтетические опиаты, помимо воздействия на нервную систему, могут вызывать нежелательные эффекты, включая тошноту, запоры, сонливость, головокружение и галлюцинации. Они также могут приводить к депрессии дыхания, развитию толерантности и гиперчувствительности. У пациентов с хронической болью, включая онкологических, побочные эффекты опиатов могут быть особенно опасными. Высокий риск зависимости и злоупотребления опиатами наблюдается у мужчин и пациентов с опухолями головы, шеи и миеломой. Длительное употребление опиатов также может привести к гипералгезии и ухудшению выживаемости [25].

Некоторые больные раком страдают от невропатической боли, вызванной повреждением или заболеванием нервной системы. Это состояние, встречающееся у 20–40% пациентов, может быть спровоцировано опухолью или ее лечением. Исследования подчеркивают значимость невропатических механизмов в возникновении боли у больных раком, которые ухудшают их состояние, ограничивают повседневную активность и снижают общее качество жизни. Однако менее половины таких пациентов получают рекомендованные препараты для обезболивания. На данный момент отсутствует общепринятый стандарт диагностики невропатической боли при раке, поэтому правильное диагностирование ее, в том числе с помощью различных скрининговых опросников и диагностических критериев, является важным для эффективного лечения [26, 27].

Основная цель лечения боли — улучшение качества жизни пациентов. Для достижения этой цели необходимо учитывать предпочтения пациентов и соответствующим образом адаптировать методы лечения. В целом, эффективное смягчение боли при раке требует гибкого подхода с использованием различных методов обезболивания, альтернативных вмешательств и с учетом пожеланий пациентов [28, 29]. Это поможет повысить качество жизни и обеспечить оптимальное лечение.

Эффективность поперечно-плоскостной блокады живота в хирургической практике

Поперечно-плоскостная блокада живота, основанная на местной анестезии, зарекомендовала себя как действенный метод для снятия боли при острых и хронических состояниях [30]. Этот подход позволяет целенаправленно блокировать нервы, отвечающие за передачу болевых импульсов от передней стенки живота, и играет ключевую роль в анестезии до, в процессе и после операций, особенно в области абдоминальной хирургии. Разработка техники попереч-

но-плоскостной блокады относится к началу 2000-х гг., и с тех пор она значительно усовершенствовалась [31, 32].

Чтобы полноценно понять текущее состояние проблемы поперечно-плоскостной блокады живота, важно рассмотреть ее историческое развитие. Анализ идеологических основ и прогресса этой методики помогает выявить ключевые факторы и инновации, оказавшие влияние на ее эволюцию. Со временем эта блокада стала более точной и эффективной в достижении обезболивания конкретных областей, что приносит значительный комфорт пациентам и содействует более быстрому выздоровлению [33].

Методика применения поперечно-плоскостной блокады для анестезии впервые была изложена Rafi A.N. и соавт. в 2001 г. Основной ее принцип заключается в введении раствора местного анестетика в область между внутренней кривой мышцей и поперечной мышцей живота. Это позволяет блокировать спинномозговые корешки от T6 до L1 и уменьшить болевые ощущения в области живота [34, 35].

Спектр ее применения охватывает различные абдоминальные процедуры, включая аппендэктомию, грыжесечения, а также колоректальные вмешательства [36]. Тем не менее отсутствуют исследования применения данного метода у пациентов с колоректальным раком.

Поперечно-плоскостная блокада не ограничивается только операциями на брюшной полости, но также является одним из самых перспективных методов обезболивания при акушерских и гинекологических операциях, таких как кесарево сечение и гистерэктомия [37].

На наш взгляд, данный метод может оказаться эффективным для контроля болевого синдрома и его применение может быть оправдано в послеоперационном ведении пациентов с абдоминальной онкологической патологией, в том числе у больных с колоректальным раком, однако требуется его дальнейшее изучение.

Поперечная блокада живота также помогает сбалансировать обезбоживание и раннюю активность, делая этот метод прогрессивным и ориентированным на потребности пациента в периоперационном лечении. Этот подход объединяет эффективное обезбоживание и быструю активацию, помогая пациентам быстрее восстановиться и вернуться к обычной жизни [38]. В послеоперационном периоде этот метод стал важной частью мультимодальных анальгетических подходов у пациентов, перенесших различные операции на брюшной полости, а также акушерские и гинекологические вмешательства, такие как холецистэктомия, колэктомия, простатэктомия и грыжесечение, кесарево сечение, гистерэктомия, что позволило оптимизировать обезбоживание и обеспечить пациентам наивысший комфорт и быстрое восстановление [39, 40–43].

Интеграция поперечно-плоскостной блокады передней брюшной стенки с эпидуральной анестезией или грудными паравerteбральными блокадами позволяет достигнуть еще более продолжительного и эффективного обезболивающего эффекта. Это особенно важно в послеоперационном периоде, где эффективное облегчение боли может ускорить восстановление пациента и снизить риск осложнений [44, 45].

Использование комбинированных методик регионарной анестезии позволяет адаптировать лечение под потребности каждого пациента, улучшая контроль над болевыми ощущениями [46–48].

Все выше перечисленные аспекты делают поперечно-плоскостную блокаду живота важным достижением в области обезбоживания. Освоение этой техники и ее внедрение в повседневную практику имеют большое значение для врачей, стремящихся оптимизировать методы обезбоживания и обеспечить своим пациентам наилучший комфорт и быстрое выздоровление [39].

По мнению некоторых авторов, поперечно-плоскостная блокада живота представля-

ет собой высокоэффективный метод обезбоживания после хирургических вмешательств [49–53]. Она превосходит традиционную местную анестезию благодаря своему сложному механизму действия [54]. Блокирует передачу болевых сигналов, изменяет восприятие боли и вмешивается в передачу сигналов, связанных с ноцицептивными ощущениями [55]. Влияя на периферическую нервную систему, способствует уменьшению интенсивности и продолжительности боли у пациентов в послеоперационном периоде [56].

Поперечно-плоскостная блокада применяется в комплексе с другими методами обезбоживания, такими как эпидуральная анестезия, где демонстрирует высокую эффективность, обеспечивая пациентам более комфортное состояние на протяжении всего лечебного процесса [57, 58]. Доказано, что поперечно-плоскостная блокада оказывает свою эффективность в снятии боли [59–61]. Она действует как на висцеральную, так и на поверхностную и глубокую соматическую боль, являясь ключевым элементом стратегии обезбоживания в период реабилитации [40].

Поперечно-плоскостная блокада живота представляет собой многообещающий и действенный метод лечения хронической боли. Этот способ можно применять для уменьшения постоянного дискомфорта, вызванного различными хроническими болевыми состояниями, такими как синдром ущемления переднего кожного нерва и послеоперационная нейропатическая боль. Благодаря точной и целенаправленной технике она обеспечивает фокусированное облегчение, воздействуя на нервы, вовлеченные в эти болевые синдромы [62].

Поперечно-плоскостная блокада живота становится важным инструментом для улучшения качества жизни пациентов, страдающих хронической болью [62, 63]. Она также играет существенную роль в процессе восстановления после операции, снижая послеоперационную боль и связанные с ней проблемы. Включение поперечно-плоскостной

блокады живота в протоколы ERAS соответствует современному пациент-ориентированному подходу, направленному на улучшение общего состояния в послеоперационном периоде и его объективных показателей [62, 63].

По данным литературы, некоторые авторы предлагают ее выполнять под ультразвуковым контролем [64–68]. Ультразвуковая технология дарит точное наблюдение в реальном времени, что не только повышает безопасность процедуры, но и позволяет идеально адаптировать ее к уникальным потребностям каждого пациента. Во время выполнения блокады соблюдаются несколько ключевых этапов: пациента располагают в оптимальной позиции, устанавливают ультразвуковой датчик для получения детализированного изображения передней стенки живота, под контролем ультразвука вводят иглу и аккуратно подтверждают ее правильное расположение и распределение анестетика [67, 68]. Альтернативно блокаду можно выполнить с использованием только анатомических ориентиров, но это требует глубокого знания анатомии пациента.

Мы полагаем, что данная методика обезболивания под контролем ультразвука заслуживает своего пристального изучения, так как она должна обеспечивать как эффективность, так и безопасность самой процедуры.

При выполнении блокады применяют различные анестетики, такие как бупивакаин, ропивакаин и лидокаин, каждый из которых обладает своими уникальными характеристиками [69]. Однако до настоящего времени не установлено, какой из них является наилучшим.

Идеальная доза анестетика определяется исходя из типа хирургического вмешательства, возраста и состояния пациента, необходимой продолжительности анестезии и потенциального риска развития системных осложнений [70–73]. Необходим индивидуальный подход, принимающий во внимание разнообразие клинических ситуаций и особенностей пациентов [32, 44].

Для достижения эффективной анальгезии требуется объем 15–20 мл анестетика на каждую пункцию, что считается значительным [74].

Некоторые авторы отметили, что добавление дексаметазона, который является эффективным глюкокортикоидным препаратом с противовоспалительными свойствами, помогает продлить эффект местных анестетиков [75]. В соответствии с несколькими исследованиями, предлагается использовать ропивакаин в концентрации 2 мг/мл или 3,75 мг/мл для взрослых пациентов, ограничиваясь максимальным объемом 20 мл на каждую сторону. Также важно учитывать дозировку, не превышая 2 мг/кг массы тела пациента [76].

Требуются дальнейшие исследования, чтобы оценить влияние дексаметазона на эффективность и безопасность обезболивания.

Исследования в области абдоминальной хирургии демонстрируют, что поперечно-плоскостная блокада передней брюшной стенки является безопасным методом. Она уменьшает потребление опиоидов после операции, снижает вероятность тошноты и рвоты, а также обеспечивает более качественное обезболивание в первые сутки после вмешательства. Для достижения оптимальных результатов рекомендуется использовать не менее 15 мл местного анестетика на каждую сторону блокады [74]. Эффективность этой методики также была подтверждена при операциях во время удаления желчного пузыря, аппендэктомии, при кесаревом сечении и простатэктомии [77–80].

В литературе существует ограниченное количество данных о применении поперечно-плоскостной блокады живота в послеоперационном периоде при операциях на толстой кишке. Отсутствие таких данных у пациентов с опухолевыми заболеваниями кишечника указывает на необходимость проведения дальнейших исследований.

Заключение

Немногочисленные данные литературы по применению поперечно-плоскостной блокады передней брюшной стенки в послеоперационном периоде у пациентов после операций на органах брюшной полости и отсутствие этих данных у больных КРР диктуют необходимость дальнейших исследований

для совершенствования техники ее выполнения, выбора анестетика и его дозировки, определения критериев выбора пациентов, в том числе и с КРР. Важно изучить также долгосрочные последствия применения поперечно-плоскостной блокады живота и ее потенциал в колоректальной хирургии.

Литература

1. Cho Y.A., Lee J., Oh J. H. et al. Genetic risk score, combined lifestyle factors and risk of colorectal cancer // *Cancer Res. Treat.* — 2019. — V. 51 (3). — P. 1033–1040. doi: 10.4143/crt.2018.447
2. Baidoun F., Elshiwly K., Elkeraie Y. et. al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes // *Curr. Drug Targets.* — 2021. — V. 22 (9). 9981009. doi: 10.2174/1389450121999201117115717
3. Chung R.Y., Tsoi K.K.F., Kyaw M.H., Lui A.R., Lai F.T.T., Sung J.J. A population-based age-period-cohort study of colorectal cancer incidence comparing Asia against the West // *Cancer Epidemiol.* — 2019. — V. 59. — P. 29–36.
4. Wong M.C.S., Huang J., Lok V., Wang J., Fung F., Ding H., Zheng Z.J. Differences in incidence and mortality trends of colorectal cancer worldwide based on sex, age, and anatomic location // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2021. — V. 19. — P. 955–966.
5. Rocca A., Brunese M.C., Cappuccio M., Scacchi A., Martucci G., Buondonno A. et al. Impact of physical activity on disability risk in elderly patients hospitalized for mild acute diverticulitis and diverticular bleeding undergone conservative management // *Medicine.* — 2021. — V. 57. — P. 360.
6. Komici K., Cappuccio M., Scacchi A., Vaschetti R., Delli Carpini G., Picerno V. et al. The prevalence and the impact of frailty in hepato-biliary pancreatic cancers: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Med.* — 2022. — V. 11. — P. 1116.
7. Vignali A., Elmore U., Guarneri G., De Ruvo V., Parise P., Rosati R. Enhanced recovery after surgery in colon and rectal surgery: Identification of predictive variables of failure in a monocentric series including 733 patients // *Updates Surg.* — 2021. — V. 73. — P. 111–121.
8. Manigrasso M., Musella M., Elmore U., Allaix M.E., Bianchi P.P., Biondi A. et al. Safety and efficacy of totally minimally invasive right colectomy in the obese patients: A multicenter propensity score-matched analysis // *Updates Surg.* — 2022. — V. 74. — P. 1281–1290.
9. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — V. 71 (3). — P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2022. — 239 с.
11. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M. et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations: 2018 // *World J. Surg.* — 2019. — V. 43. — P. 659–695.
12. Greco M., Capretti G., Beretta L. et al. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *World J. Surg.* — 2014. — V. 38. — P. 1531–1541.
13. Grant M.C., Yang D., Wu C.L. et al. Impact of enhanced recovery after surgery and fast track surgery pathways on health care associated Infections: results from a systematic review and meta-analysis // *Ann. Surg.* — 2017. — V. 265. — P. 68–79.
14. Lau C.S.M., Chamberlain R.S. Enhanced recovery after surgery programs improves patient outcomes and recovery: a meta-analysis // *World J. Surg.* — 2017. — V. 41. — P. 899–913.
15. Абузарова Г.Р. Боль в онкологии: грани проблемы // *Медицинский совет.* — 2018. — № 10. — С. 97–100.
16. Raffaelli W., Arnaudo E. Pain as a disease: an overview // *J. Pain Res.* — 2017. — V. 10. — P. 2003–2008.
17. Loeser J.D., Melzack R. Pain: an overview // *Lancet.* — 1999. — V. 353 (9164). — P. 1607–1609.
18. Зеленин А.С., Лапшина М.Н. Роль регионарной анестезии в хирургическом лечении колоректального рака // *Вестник анестезиологии.* — 2021. — № 1. — С. 29–35.

19. Астахов В.А. и др. Боль и измерение боли у онкологических больных в хосписе (обзор проблемы и методы возможного решения) // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2014. — № 2. — С. 28–32.
20. Когония Л.М. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли. — 2017. — Т. 7, № 352. — С. 566–581. — URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34866795>
21. Roberto A., Greco M.T., Uggeri S., Cavuto S., Deandrea S., Corli O., Apolone G. Living systematic review to assess the analgesic undertreatment in cancer patients // Pain Pract. — 2022. — V. 22. — P. 487–496. doi: 10.1111/papr.13098
22. Boland J.W., Allgar V., Boland E.G., Bennett M.I., Kaasa S., Hjermstad M.J., Johnson M. The relationship between pain, analgesics and survival in patients with advanced cancer; a secondary data analysis of the international European palliative care cancer symptom study // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2020. — V. 76. — P. 393–402. doi: 10.1007/s00228-019-02801-2
23. De Groef A., Evenepoel M., van Dijck S., Dams L., Haenen V., Wiles L. et al. Feasibility and pilot testing of a personalized eHealth intervention for pain science education and self-management for breast cancer survivors with persistent pain: A mixed-method study // Support Care Cancer. — 2023. — V. 31. — P. 119. doi: 10.1007/s00520-022-07557-7
24. Gress K.L., Charipova K., Kaye A.D. et al. An overview of current recommendations and options for the management of cancer pain: a comprehensive review // Oncol. Ther. — 2020. — V. 8. — P. 251–259. doi: 10.1007/s40487-020-00128-y
25. Григорьев С.В. Современные методы обезболивания в колопроктологии // Колопроктология. — 2020. — № 3. — С. 45–53.
26. Preux C., Bertin M., Tarot A., Authier N., Pinol N., Brugnon D. et al. Prevalence of opioid use disorder among patients with cancer-related pain: a systematic review // J. Clin. Med. — 2022. — V. 11. — P. 1594. doi: 10.3390/jcm11061594
27. Абузарова Г.Р., Кукушкин М.Л., Каратеев А.Е. Новые методы фармакотерапии хронической боли // Consilium Medicum. — 2018. — Т. 9, № 20. — С. 113.
28. van den Beuken-van Everdingen M.H.J., van Kuijk S.M.J., Janssen D.J.A., Joosten E.A.J. Treatment of pain in cancer: towards personalised medicine // Cancers. — 2018. — V. 10. — P. 502. doi: 10.3390/cancers10120502
29. Drageset J., Sandvik R.K., Eide L.S.P., Austrheim G., Fox M., Beisland E.G. Quality of life among cancer inpatients 80 years and older: A systematic review // Health Qual. Life Outcomes. — 2021. — V. 19. — P. 98. doi: 10.1186/s12955-021-01685-0
30. Abd-Elsayed A., Luo S., Falls C. Transversus abdominis plane block as a treatment modality for chronic abdominal pain // Pain Physician. — 2020. — V. 23. — P. 405–412.
31. El-Dawlatly A.A., Turkistani A., Kettner S.C. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block: description of a new technique and comparison with conventional systemic analgesia during laparoscopic cholecystectomy // Br. J. Anaesth. — 2009. — V. 102. — P. 763–767. doi: 10.1093/bja/aep067
32. Young M.J., Gorlin A.W., Modest V.E., Quraishi S.A. Clinical implications of the transversus abdominis plane block in adults // Anesthesiol. Res. Pract. — 2012. — V. 2012. — P. 731645. doi: 10.1155/2012/731645
33. Baciarello M., Migliavacca G., Marchesini M., Valente A., Allegri M., Fanelli G. Transversus abdominis plane block for the diagnosis and treatment of chronic abdominal wall pain following surgery: a case series // Pain Pract. — 2018. — V. 18. — P. 109–117. doi: 10.1111/papr.12570
34. Rafi A.N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle // Anaesthesia. — 2001. — V. 56. — P. 1024–1026. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.02279-40.x
35. Хаджич А. Блокады периферических нервов и регионарная анестезия под ультразвуковым контролем / Под ред. А.М. Овечкина. — М.: Практическая медицина, 2014
36. Tsai H.C., Yoshida T., Chuang T.Y. et al. Transversus abdominis plane block: an updated review of anatomy and techniques // Biomed. Res. Int. — 2017. — V. 2017. 8284363. doi: 10.1155/2017/8284363
37. Abdallah F.W., Halpern S.H., Margarido C.B. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis // Br. J. Anaesth. — 2012. — V. 109. — P. 679–687. doi: 10.1093/bja/aes279
38. Ke, F., Shen, Z., Wu, C. et al. The effects of moderate neuromuscular blockade combined with transverse abdominal plane block on surgical space conditions during laparoscopic colorectal surgery: a randomized clinical study. BMC Anesthesiol 22, 94 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01623-7>
39. Mavarez A.C., Hendrix J.M., Ahmed A.A. Transabdominal plane block. — StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023.
40. Kulacoglu H., Ozyaylali I., Yazicioglu D. Factors determining the doses of local anesthetic agents in unilateral inguinal hernia repair // Hernia. — 2009. — V. 13. — P. 511–516. doi: 10.1007/s10029-009-0513-2

40. Kulacoglu H., Ozyaylali I., Yazicioglu D. Factors determining the doses of local anesthetic agents in unilateral inguinal hernia repair // *Hernia*. — 2009. — V. 13. — P. 511–516. doi: 10.1007/s10029-009-0513-2
41. Kassir R., Tiffet O., Bourbon M. et al. laparoscopic hernia repair with 3-millimeter instruments: a point of technique and illustrative case video // *Surg. Innov.* — 2015. — V. 22 (4). — P. 366–367.
42. Niraj G., Searle A., Mathews M. et al. Analgesic efficacy of ultrasound guided transversus abdominis plane block in patients undergoing open appendectomy // *Br. J. Anaesth.* — 2007. — V. 103 (4). — P. 601–605.
43. Abdallah F.W., Chan V.W., Brull R. Transversus abdominis plane block: a systematic review // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2012. — V. 37. — P. 193–209. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182429531
44. Cai Q., Gao M.L., Chen G.Y., Pan L.H. Transversus abdominis plane block versus wound infiltration with conventional local anesthetics in adult patients underwent surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Biomed. Res. Int.* — 2020. — V. 2020. 8914953. doi: 10.1155/2020/8914953
45. Hammi C., Ahn K. Transversus abdominis plane block. — StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023.
46. Mariano E.R., Boghdady K.E., Ilfeld B.M. Using postoperative pain trajectories to define the role of regional analgesia in personalized pain medicine // *Anaesthesia*. — 2020. — V. 76 (5). — P. 165–169. doi: 10.1111/anae.15067
47. Glare P., Aubeiy K.R., Myles P.S. Transition from acute to chronic pain after surgery // *Lancet*. — 2019. — V. 393. — P. 1537–1546.
48. Shruti S., Chitnis R.T., Edward R.M. The role of regional analgesia in personalized postoperative pain management // *Korean J. Anesthesiol.* — 2020. — V. 73 (5). — P. 363–371. doi: 10.4097/kja.20323
49. Duran E., Pehlivan B., Pehlivan V.F., Kaya F. The effects of transversus abdominis plane (TAP) block on hemodynamic parameters, postoperative analgesia, and parental satisfaction in children // *J. Coll. Phys. Surg Pak.* — 2023. — V. 33 (6). — P. 603–608.
50. Brogi E., Kazan R., Cyr S., Giunta F., Hemmerling T.M. Transversus abdominal plane block for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Canadian J. Anesthesia*. — 2016. — V. 63 (10). — P. 1184–1196. doi: 10.1007/s12630-016-0679-x
51. Champaneria R., Shah L., Geoghegan J., Gupta J.K., Daniels J.P. Analgesic effectiveness of transversus abdominis plane blocks after hysterectomy: A meta-analysis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Rep. Biol.* — 2013. — V. 166 (1). — P. 1–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.012
52. Peng K., Ji F.-H., Liu H.-Y., Wu S.-R. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis // *Med. Princ. Pract.* — 2016. — V. 25 (3). — P. 237–246. doi: 10.1159/000444688
53. Gao T., Zhang J.-J., Xi F.-C. et al. Evaluation of transversus abdominis plane (TAP) block in hernia surgery // *Clin. J. Pain.* — 2017. — V. 33 (4). — P. 369–375. doi: 10.1097/AJP.0000000000000412
54. Maloney C., Kallis M., El-Shafy I.A., Lipskar A.M., Hagen J., Kars M. Ultrasound-guided bilateral rectus sheath block vs. conventional local analgesia in single port laparoscopic appendectomy for children with nonperforated appendicitis // *J. Pediatric Sur.* — 2018. — V. 53. — P. 431–436.
55. Yam M.F., Loh Y.C., Tan C.S., Khadijah Adam S., Abdul Manan N., Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — V. 19 (8). — P. 2164. doi: 10.3390/ijms19082164
56. Willingham M., Rangrass G., Curcuru C. et al. Association between postoperative complications and lingering post-surgical pain: an observational cohort study // *Br. J. Anaesth.* — 2020. — V. 124 (2). — P. 214–221. doi: 10.1016/j.bja.2019.10.012
57. Zhu J.L., Wang X., Gong, J. et al. The combination of transversus abdominis plane block and rectus sheath block reduced postoperative pain after splenectomy: a randomized trial // *BMC Anesthesiol.* — 2020. — V. 20 (1). — P. 22. doi: 10.1186/s12871-020-0941-1
58. Gupta A., Kaushal M., Malviya A., Kumar S., Diwan S. Current concepts in postoperative pain management surgeries of hip joint: a narrative review // *Int. J. Regional. Anaesth.* — 2022. — V. 3. — P. 49–55. doi: 10.13107/ijra.2022.v03i02.056
59. Hasan M.S., Ling K.U., Vijayan R. et al. Open gastrectomy under ultrasound-guided bilateral oblique subcostal transversus abdominis plane block: A case series // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2011. — V. 28. — P. 888–889.
60. Kim A.J., Yong R.J., Urman R.D. The role of transversus abdominis plane blocks in eras pathways for open and laparoscopic colorectal surgery // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tec.* — 2017. — V. 9. — P. 1–5.
61. Bihani P., Bhatia P., Chhabra S. Can ultrasound-guided subcostal transverse abdominis plane block be used as sole anesthetic technique? // *Saudi J. Anaesth.* — 2017. — V. 11. — P. 111–113.
62. Koop H., Koprdiva S., Schürmann C. Chronic abdominal wall pain // *Dtsch Arztebl Int.* — 2016. — V. 113. — P. 51–57. doi: 10.3238/arztebl.2016.0051
63. Kim A.J., Yong R.J., Urman R.D. The role of transversus abdominis plane blocks in enhanced recovery after

- surgery pathways for open and laparoscopic colorectal surgery // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* — 2017. — V. 27. — P. 909–914.
doi: 10.1089/lap.2017.0337
64. Finnerty O., McDonnell J.G. Transversus abdominis plane block // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2012. — V. 25 (5). — P. 610–614.
 65. Taha T., Sionov B.V., Rosenberg P. et al. Pain control after laparoscopic radical prostatectomy: comparison between unilateral transversus abdominis plane block and wound infiltration // *Urol. Int.* — 2019. — V. 103 (1). — P. 19–24.
 66. Jindal S., Sidhu G.K., Barya G.K., Singh B., Kumari S., Mahajan R. Comparison of efficacy of thoracic paravertebral block with oblique subcostal transversus abdominis plane block in open cholecystectomy // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* — 2020. — V. 36. — P. 371–376.
 67. McDermo G., Korba E., Mata U., Jaigirdar M., Narayanan N., Boylan J., Conlon N. Should we stop doing blind transversus abdominis plane blocks? // *Br. J. Anaesthesia.* — 2012. — V. 108 (3). — P. 499–502.
 68. Yu N., Long X., Lujan-Hernandez J.R., Succar J., Xin X., Wang X. Transversus abdominis-plane block versus local anesthesia c wound infiltrate on in lower abdominal surgery: a systema c review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Anesthesiol.* — 2014. — V. 14 (1). — P. 1–9.
 69. Auyong D.B., Hanson N.A., Derby R.E. et al. Comparison of anterior suprascapular, supraclavicular and interscalene nerve block approaches for major outpatient arthroscopic shoulder surgery: a randomized, double-blind, noninferiority trial // *Anesthesiology.* — 2018. — V. 129. — P. 47–57.
doi: 10.1097/ALN.0000000000002208
 70. Kato N., Fujiwara Y., Harato M. et al. Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block // *J. Anaesth.* — 2009. — V. 23 (2). — P. 298–300.
 71. Griffiths J.D., Barron F.A., Grant S. et al. Plasma ropivacaine concentration after ultrasound guided transverses abdominis plane block // *Br. J. Anaesth.* — 2010. — V. 105 (6). — P. 853–856.
 72. Griffiths J.D., Le N.V., Grant S. et al. Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for caesarean section // *Br. J. Anaesth.* — 2013. — V. 110 (6). — P. 996–1000.
 73. Scherrer V., Compere V., Loisel C. et al. Cardiac arrest from local anesthetic toxicity after a field block and transversus abdominis plane block: a consequence of miscommunication between the anesthesiologist and surgeon // *A Case Rep.* — 2013. — V. 1 (5). — P. 75–76.
 74. Moeschler S.M., Murthy N.S., Hoelzer B.C. et al. Ultrasound-guided trans versus abdominis plane injection with computed tomography correlation: a cadaveric study // *J. Pain Res.* — 2013. — V. 6. — P. 493–496.
 75. Akkaia A., Yildiz I., Tekelioglu U.Y. et al. Dexamethasone added to levobupivacaine in ultrasound-guided tranversus abdominis plain block increased the duration of postoperative analgesia after caesarean section: a randomized, double blind, controlled trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2014. — V. 18 (5). — P. 717–722.
 76. Simpson D., Curran M.P., Oldfield V. et al. Ropivacaine. A review of its use in regional anesthesia and acute pain management // *Drugs.* — 2005. — V. 65 (18). — P. 2675–2717.
 77. Abdul R.M., Yahya N., Sulaiman O. et al. Comparing the effectiveness of ropivacaine 0.5% versus ropivacaine 0.2% for transabdominis plane block in providing postoperative analgesia after appendectomy // *Acta Anaesthesiol. Taiwanica.* — 2014. — V. 52 (2). — P. 49–53.
 78. Hamid H.K., Emile S.H., Saber A.A., Ruiz-Tovar J., Minas V., Cataldo T.E. Laparoscopic-guided transversus abdominis plane block for postoperative pain management in minimally invasive surgery: systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Surg.* — 2020. — V. 231. — P. 376–386.e15.
doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.020]
 79. Zhang D., Zhou C., Wei D., Ge L., Li Q. Dexamethasone added to local anesthetics in ultrasound-guided transversus abdominis plain (TAP) block for analgesia after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* — 2019. — V. 14. e0209646.
doi: 10.1371/journal.pone.0209646
 80. Ng S.C., Habib A.S., Sodha S., Carvalho B., Sultan P. High-dose versus low-dose local anaesthetic for transversus abdominis plane block post-Caesarean delivery analgesia: a meta-analysis // *Br. J. Anaesth.* — 2018. — V. 120. — P. 252–263.
doi: 10.1016/j.bja.2017.11.084

© С.В. Зинченко, И.З. Галиев, Е.К. Кульбида, К.А. Петухов, Р.Р. Ахметшин, 2025
УДК 618.146-006.52-063 (574) • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-75-83

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ И ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Зинченко^{1, 2}, И.З. Галиев¹, Е.К. Кульбида¹, К.А. Петухов¹, Р.Р. Ахметшин¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала», Казань

MODERN METHODS OF INTRAOPERATIVE FLUORESCENT IMAGING OF THE PARATHYROID GLANDS IN PATIENTS WITH SECONDARY AND TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM: A LITERATURE REVIEW

S.V. Zinchenko^{1, 2}, I.Z. Galiev¹, E.K. Kulbida¹, K.A. Petukhov¹, R.R. Akhmetshin¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

²Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of Tatarstan named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan

Зинченко Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, тел. +7-903-306-80-83, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9306-3507

Zinchenko Sergey V. — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Surgery of Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University 74 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-903-306-80-83, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9306-3507

Реферат. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз (вГПТ, тГПТ) — распространенные эндокринные заболевания, часто протекающие с выраженной симптоматикой, в большинстве случаев обусловленные хронической почечной недостаточностью у пациентов на программном гемодиализе. На сегодняшний день при неэффективности консервативной терапии и достижении пороговых значений ПТГ 600 пг/мл более 6 месяцев хирургическое удаление патологически измененных паращитовидных желез является единственным методом лечения вГПТ и тГПТ. В этой связи возникает необходимость совершенствования алгоритмов диагностического поиска, в том числе интраоперационной визуализации желез. Основная задача обзора — изучить современные тенденции и методики интраоперационной визуализации паращитовидных желез, сравнить данные способы и оценить их эффективность. Применение качественно новых технологий диагностики паращитовидных желез, таких как идентификация путем аутофлуоресценции в близком инфракрасном спектре (NIRAF), методика использования индоцианин-зеленого (ICG) и метод визуализации с помощью 5-аминолевулиновой кислоты при УФ-излучении, которые позволяют с более чем 90% точностью, по мнению авторов, интраоперационно визуализировать локализацию паращитовидных желез, подлежат детальному рассмотрению и изучению, чему и посвящено настоящее исследование.

Ключевые слова: вторичный и третичный гиперпаратиреоз, паращитовидная железа, визуализация, хирургическое лечение, ICG, NIRAF, 5-АЛК.

Abstract. Secondary and tertiary hyperparathyroidism (SHPT, tHPT) are common endocrine diseases, often occurring with severe symptoms, in most cases caused by chronic renal failure in patients on programmed hemodialysis. Today, when conservative therapy is ineffective and threshold PTH values are reached 600 pg/ml for more than 6 months, surgical removal of pathologically altered parathyroid glands is the only method of treating vHPT and tHPT. The main objective of the review is to study current trends and techniques of intraoperative visualization of the parathyroid glands, compare these methods and evaluate their effectiveness. The use of qualitatively new technologies for the diagnosis of parathyroid glands, such as identification by autofluorescence in the near infrared spectrum (NIRAF), the technique of using indocyanine green (ICG) and the method of visualization using 5-aminolevulinic acid under UV radiation, which allow, according to the authors, intraoperatively

visualize the localization of parathyroid glands with more than 90% accuracy glands are subject to detailed consideration and study, which is what this study is devoted to.

Key words: Secondary and tertiary hyperparathyroidism, parathyroid gland, imaging, surgical treatment, ICG, NIRAF, 5-ALA.

На сегодняшний день вторичный и третичный гиперпаратиреоз являются одними из самых распространенных осложнений у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), что связано с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, измененным метаболизмом кальцитриола (витамина D), когда секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) становится независимой от концентрации кальция и фосфора. На ранних сроках хронического гемодиализа у пациентов с ХБП, связанные с этим нарушения фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма витамина D приводят к вторичному гиперпаратиреозу (вГПТ), морфологическим субстратом которого является гиперплазия паращитовидных желез (ПЩЖ). Это состояние является обратимым и при пересадке донорской почки у большинства пациентов полностью регрессирует. Дальнейшее персистирование вГПТ у пациентов с ХБП на программном гемодиализе приводит к тГПТ, что выражается морфологически в формировании автономных гиперфункционирующих аденом ПЩЖ. В связи с совершенствованием гемодиализа, развитием трансплантологии продолжительность жизни пациентов с ХБП продолжает увеличиваться. Происходит накопление интеркуррентных заболеваний, в том числе онкологических, лечение которых при некорректируемом вГПТ и тГПТ крайне затруднено, а иногда просто невозможно.

Лекарственная терапия гиперпаратиреоза направленная на: 1) профилактику и коррекцию гиперфосфатемии; 2) достижение целевых показателей кальция сыворотки крови; 3) достижение индивидуальных целевых показателей иПТГ [30], достаточно эффективна на ранних стадиях вГПТ, но имеет ряд существенных недостатков: 1) она по-прежнему остается достаточно дорогой; 2) эффективность ее не распространяется на тГПТ и дли-

тельно персистирующий вГПТ. Таким образом, оперативное лечение остается для этой категории пациентов единственным эффективным вариантом лечения [1, 38–40].

Несмотря на то, что хирургия ПЩЖ развивается с середины XX в., единого и стандартизированного метода операции, объема и сроков выполнения вмешательства для вГПТ и тГПТ до сих пор не разработано. Наиболее применяемыми подходами считаются субтотальная паратиреоидэктомия и полная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией. Так, анализ, проведенный Triponez и соавт., доказывает уверенное снижение ПТГ в послеоперационном периоде у больных с тотальной паратиреоидэктомией, нежели у пациентов, которым была выполнена субтотальная резекция [2]. Rothmund и соавт. также обнаружили низкую частоту рецидива гиперпаратиреоза у больных, которым была проведена тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией [3]. Стоит отметить, что аутоотрансплантированная ткань ПЩЖ не будет полноценно функционировать, пока не подвергнется неоваскуляризации, поэтому транзиторный гипопаратиреоз более распространен и выражен после таких радикальных операций, чем при субтотальной паратиреоидэктомии. Аутоотрансплантация паращитовидных желез также может оказаться неудачной и привести к долгосрочному гипопаратиреозу [4, 13, 42, 43].

Для адекватной паратиреоидэктомии необходимо четкое представление о локализации паращитовидных желез. Методики дооперационной визуализации паращитовидных желез, такие как ультразвуковое исследование и сцинтиграфия ПЩЖ, не утратили своего значения по настоящее время. Избыточный вес пациента, рецидивный гиперпаратиреоз, множественное поражение, атипичное расположение ПЩЖ могут сни-

зить точность этих методов. Все эти недостатки присущи интраоперационному УЗИ и гамма-детекции [5, 6, 33–36, 41].

В этом обзоре мы детально обсуждаем вопросы интраоперационной флуоресцентной навигации ПЩЖ, когда все имеющиеся методы дооперационной диагностики не предоставили полную информацию о количестве, локализации и размерах всех патологически измененных ПЩЖ. Следует отметить, что выбор той или иной методики интраоперационной визуализации затруднен отсутствием репрезентативных системных обзоров и метаанализов.

Визуальная навигация ПЩЖ с использованием внутривенной инфузии раствора метиленового синего в предоперационном периоде с развитием синего окрашивания ПЩЖ достаточно эффективна [7]. Однако метиленовый синий окрашивает только 46,0% ПЩЖ [8], а его использование может приводить к развитию острых неврологических нарушений после операции [9, 10]. На сегодняшний день эта методика в силу указанных недостатков не применяется.

Использование индоцианин-зеленого (ICG) как флуоресцентного красителя в хирургии привлекло внимание хирургов благодаря своим возможностям улучшения визуализации анатомических структур. Впервые ICG был синтезирован в 1955 г. и первоначально использовался в офтальмологии для оценки сосудистой перфузии. Первые попытки применять ICG в хирургии начались в начале 2000-х гг., когда хирурги начали исследовать его использование в различных областях, таких как кардиохирургия, онкология и в последующем — эндокринная хирургия. Одним из первых значимых исследований, посвященных использованию ICG в хирургии паращитовидных желез, стало исследование, проведенное в 2016 г. Fortuny и соавт., в котором был продемонстрирован его потенциал в снижении частоты осложнений после операций на паращитовидных железах [11]. С тех пор ис-

следования продолжили подтверждать эффективность и безопасность применения ICG, что привело к его широкому внедрению в клиническую практику. Исследования, такие как работы Richard и соавт., показали, что использование ICG значительно повышает точность идентификации паращитовидных желез по сравнению с традиционными методами визуализации. Это особенно важно в случаях, когда анатомическое положение желез может варьироваться [12]. В нескольких исследованиях, например в работах Raffaelli и соавт., было установлено, что использование ICG в паратиреоидэктомии ассоциируется с более низким уровнем гипопаратиреоза и других осложнений [13].

Использование ICG может уменьшить инвазивность операций, позволяя выполнять щадящие вмешательства, что подтверждается во множестве исследований. Однако данный метод также имеет свои недостатки в использовании, такие как: 1) необходимость соответствующих флуоресцентных систем визуализации, которые не доступны в большинстве медицинских учреждений; 2) возможность развития аллергических реакций на введение ICG; 3) снижение эффективности ICG визуализации при изменении анатомических взаимоотношений органов из-за рубцового и/или опухолевого процесса; 4) дополнительные временные и финансовые затраты на обучение медицинского персонала при внедрении ICG-технологии.

Самым важным преимуществом индоцианин-зеленого перед другими методиками является возможность почти со 100% чувствительностью верифицировать васкуляризацию железы. Высокая восприимчивость ICG к кровеносным сосудам позволяет хирургам избегать повреждения важных структур. Визуализация кровотока позволяет оценить состояние паращитовидных желез во время операции. Эти данные помогают определить, какие из желез функционируют нормально, что имеет значение для улучшения контроля уровня кальция

после операции [14–19]. Fortuny и др. продемонстрировали, что ангиография ICG может надежно предсказать васкуляризацию паращитовидных желез и устранить необходимость в добавках кальция, если во время операции обнаружена хотя бы одна хорошо перфузируемая паращитовидная железа. При использовании данной методики у 13 пациентов с ГПТ удалось визуализировать все 4 ПЩЖ во всех случаях. Получена корреляция между перфузией паратиреоидного остатка и его функцией в послеоперационном периоде. Таким образом, можно сделать вывод о функции паращитовидных желез и предсказать возникновение послеоперационной гипокальциемии [13, 20].

Высокими свойствами накопления флуорофоров обладает протопорфирин IX, который образуется из свободной 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК, Аласенс) и накапливается в митохондриях как нормальных, так и патологически измененных ПЩЖ [43]. Были предложены методики интраоперационной идентификации ПЩЖ (Патент РФ № 2458689 Чиссов В.И. и соавт., 2012). Методика проведения следующая: 5-АЛК перорально вводят в предоперационном периоде, операцию проводят при облучении операционного поля поляризованным синим светом [21]. По результатам исследования Долидзе и соавт., проводимого в рамках изучения пре-, интра- и послеоперационного периода хирургического лечения с интраоперационной визуализацией у больных с аденомами ПЩЖ, было доказано, что визуализация ПЩЖ была у 94% пациентов. Также была отмечена нормализация уровня ионизированного кальция в течение 6 месяцев у 100% больных, снижение ПТГ более чем на 50%, в связи с четкой визуализацией ПЩЖ ни в одном из случаев не была зафиксирована травма возвратного нерва. Такой подход, по заявлению авторов, значительно улучшает результаты хирургического лечения солитарной аденомы ПЩЖ у больных первичным гипертиреозом [22, 44]. В 2020 г. Зинченко С.В. и соавт.

была описана методика, схожая с методикой, описанной Чиссовым В.И. и соавт. В патенте РФ № 2019142608 «Способ интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей паращитовидных желез у пациентов с первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом» указано, что для адекватной паратиреоидэктомии у пациентов с вГПТ и тГПТ не требуются высокие дозы препарата (в заявленном выше 30 мг Аласенса на кг массы тела против 10–20 мг/кг массы тела). Снижение доз вводимого фотосенсибилизатора на основе 5-АЛК позволило полностью нивелировать развитие фотодерматозов. Кроме того, точного соблюдения временного интервала в 120 мин после введения 5-аминолевулиновой кислоты в целях создания более яркого «свечения» тканей с повышенным метаболизмом и короткий интервал сохранения визуальной оптической концентрации не требуется, так как выведение 5-АЛК значительно удлинено у пациентов на программном гемодиализе [23]. Следует также отметить, что единственным препаратом 5-АЛК, производимым и используемым в России, является Аласенс, эти названия в контексте статьи являются синонимами [23].

Перспективность данного метода визуализации несомненна и множество исследований подтверждают этот тезис. Калашников и соавт. провели исследование, в котором сравнивали методику использования 5-АЛК у больных с аденомами ПЩЖ и тиреоидной патологии. В группе с патологией паращитовидных желез у 95% больных удалось визуализировать ПЩЖ. Нарушений фонаций, повреждений возвратного нерва не было выявлено, что позволяет авторам высказать мнение о необходимости использования методик фотодинамической визуализации в хирургическом лечении заболеваний паращитовидных желез [24]. Вшивцев и соавт. в своем исследовании интраоперационной визуализации ПЩЖ с использованием 5-АЛК доказали, что интенсивность флуоресценции измененных и гиперфункционирующих

желез была субъективно выше, нежели неизмененных. У всех больных в выборке ПТГ снизился до нормальных значений в краткие сроки. Парезов гортани не было выявлено, рецидивы не были отмечены ни в одном из случаев. Однако коллектив исследователей справедливо отметил существенный недостаток методики: фототоксическая реакция была обнаружена у 2 больных [25].

Наиболее «молодым» методом визуализации ПЩЖ является ближняя инфракрасная аутофлуоресценция (NIRAF). В 2011 г. Paras и соавт. представили новую технику обнаружения в ближнем инфракрасном диапазоне интраоперационной идентификации парашитовидных желез. В ходе исследования было доказано, что интенсивность флуоресценции ПЩЖ выше, нежели в тканях щитовидной железы [26]. За ней в 2013 г. последовал аналогичный метод MacWade и др. В 2014 г. MacWade и соавт. представили возможность визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне интраоперационной идентификации парашитовидных желез с использованием модифицированной камеры Карла Шторца [27]. Далее ряд исследований подтвердил эти выводы о том, что флуоресценция в ближнем инфракрасном диапазоне может помочь в обнаружении ткани парашитовидных желез во время хирургии щитовидной железы. Ранние исследования с использованием флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне позволяли хирургам сканировать операционное поле на предмет ткани парашитовидных желез с помощью камеры с полем зрения 25 см, но для этого необходимо выключение освещения операционной из-за помех между окружающим светом и светом, излучаемым внутренними флуорофорами парашитовидных желез в оптическом окне ближайшего инфракрасного диапазона [28, 29].

Несмотря на заинтересованность хирургов в развитии методики, научные исследования ограничиваются единичными репрезентативными по выборке обзорами.

Большое моноцентровое проспективное исследование, проведенное Akgun и соавт., в котором были исследованы изображения NIRAF в 1506 нормальных и 597 измененных ПЩЖ, свидетельствует о том, что существуют различия между интенсивностью свечения нормальных и гиперплазированных ПЩЖ, где измененная железа существенно ярче освещается [31]. Несмотря на высокую чувствительность и точность, заявленную авторами, не исключены случаи избирательного подхода для конкретного пациента. Порой небольшие по размеру аденомы могут быть верифицированы хирургом как нормально функционирующая ПЩЖ. Lee и соавт. в своем исследовании изучили данные NIRAF у пациентов, перенесших в анамнезе паратиреоидэктомию. С 2017 по 2021 г. 131 пациенту с первичным гиперпаратиреозом была выполнена паратиреоидэктомия 151 парашитовидной железы. Средняя интенсивность аутофлуоресценции парашитовидных желез в ближнем инфракрасном диапазоне имела отрицательную корреляцию с весом, при этом более светлые железы флуоресцировали сильнее, и положительную корреляцию с возрастом, при этом железы у пожилых пациентов флуоресцировали сильнее. В то же время корреляций с уровнем кальция крови перед операцией, ПТГ, ИМТ и полом не было обнаружено [13, 32, 37].

Результирующие данные по сравнению существующих методик интраоперационной визуализации ПЩЖ представлены в табл. 1.

Заключение

Основным способом лечения вторичного и третичного гиперпаратиреоза при неэффективности консервативной терапии в течение 6 месяцев и порогового значения ПТГ свыше 600 пг/мл остается хирургическое пособие.

Даже для опытного хирурга визуализация парашитовидных желез и их полное удаление зачастую является невыполнимой задачей. Методики дооперационной топической

Таблица 1. Сравнение методик интраоперационной визуализации паращитовидных желез
Table 1. Comparison of intraoperative imaging techniques for the parathyroid glands

Методика	Преимущества	Недостатки	Чувствительность	Специфичность	Точность
Визуализации ПЩЖ с использованием метиленового синего (Kuriloff D.B., Sanborn K.V., 2004)	Достаточно четкая визуализация	Может приводить к развитию острых неврологических нарушений после операции	Чувствительность 46%	–	–
ICG (индоцианин-зеленый) (Richard и соавт., 2023)	1. Улучшенная идентификация анатомических структур. 2. Снижение риска послеоперационных осложнений. 3. Интраоперационная оценка васкуляризации. 4. Минимизация инвазивности и сокращение времени операции	1. Возможен риск возникновения аллергической реакции у пациентов с аллергией на йод. 2. Для проведения методики требуется специоборудование. 3. Возможно ограничение визуализации при наличии анатомических особенностей	85–100%	90–100%	93–98%
5-АЛК (5-аминолеволиновая кислота) (Калашников и соавт., 2019)	1. Высокий уровень интраоперационной визуализации. 2. Визуализация гиперплазированных ПЩЖ выше, чем у нормальных. 3. Относительно низкий процент осложнений, минимизация времени операции	1. Ограниченная доступность. 2. Наличие возможного осложнения в виде фотосенсибилизации. 3. Требуется особый контроль введения, учета времени введения препарата в предоперационном периоде	85–95%	90–98%	88–95%
NIRAF (метод использования ближнего инфракрасного спектра) (Akpin и соавт., 2024)	1. Для визуализации ПЩЖ не нужен контраст. 2. Сравнительно большая глубина проникновения спектра. 3. Визуализация не зависит от патологического статуса. Отсутствие побочных эффектов	1. Ограничивает оценку перфузии ПЩЖ. 2. Требуются особые условия освещения во время операции. 3. Высокие экономические затраты, несовершенное оборудование	85%	80–90%	90–95%

диагностики ПЩЖ при ВГПТ и тГПТ имеют свои ограничения и не могут в полной мере предоставить информацию о точном количестве, локализации и размере пораженных ПЩЖ. Поэтому при хирургическом лечении ВГПТ и тГПТ основной акцент делается на интраоперационную навигацию.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Tjahjono R., Nguyen K., Phung D., Riffat F., Palme C.E. Methods of identification of parathyroid glands in thyroid surgery: A literature review // *ANZ J. Surg.* — 2021. — V. 91 (9). — P. 1711–1716. doi: 10.1111/ans.17117
2. Triponez F., Kebebew E., Dosseh D. et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation // *Surgery.* — 2006. — V. 140 (6). — P. 990–999. doi: 10.1016/j.surg.2006.06.039
3. Rothmund M., Wagner P.K., Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial // *World J. Surg.* — 1991. — V. 15 (6). — P. 745–750. doi: 10.1007/BF01665309
4. Steinl G.K., Kuo J.H. Surgical management of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int. Rep.* — 2020. — V. 6 (2). — P. 254–264. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.023
5. Эпштейн Е.В., Матящук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство. Изд. 2-е. — Киев, 2004. — 382 с.
6. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М., 2005. — Т. 4. — С. 120.
7. Klopfer P.J., Moe R.E. Demonstration of the parathyroids during surgery in dogs, with preliminary report of results in some clinical cases // *Surgery.* — 1966. — V. 59 (6). — P. 1101–1107.
8. Kuriloff D.B., Sanborn K.V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2004. — V. 131 (5). — P. 616–622. doi: 10.1016/j.otohns.2004.04.026
9. Sweet G., Standiford S.B. Methylene-blue-associated encephalopathy // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — V. 204 (3). — P. 454–458. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.030
10. Ng B.K., Cameron A.J., Liang R., Rahman H. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review // *Can. J. Anaesth.* — 2008. — V. 55 (1). — P. 36–41. doi: 10.1007/BF03017595
11. Vidal Fortuny J., Karenovics W., Triponez F., Sadowski S.M. Intra-operative indocyanine green angiography of the parathyroid gland // *World J. Surg.* — 2016. — V. 40 (10). — P. 2378–2381. doi: 10.1007/s00268-016-3493-2
12. Richard M., Rizo P. Feasibility of parathyroid gland autofluorescence imaging after indocyanine green fluorescence angiography // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2023. — V. 14. — 1248449. doi: 10.3389/fendo.2023.1248449
13. Lombardi C.P., Raffaelli M., Princi P. et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia // *Surgery.* — 2006. — V. 140 (6). — P. 1016–1025. doi: 10.1016/j.surg.2006.08.009
14. Mannoh E.A., Baregamian N., Thomas G., Solórzano C.C., Mahadevan-Jansen A. Comparing laser speckle contrast imaging and indocyanine green angiography for assessment of parathyroid perfusion // *Sci. Rep.* — 2023. — V. 13 (1). — P. 17270. doi: 10.1038/s41598-023-42649-2
15. Aygün N., Uludağ M. Intraoperative adjunct methods for localization in primary hyperparathyroidism // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* — 2019. — V. 53 (2). — P. 84–95. doi: 10.14744/SEMB.2019.37542
16. Abdelrahman H., El-Menyar A., Peralta R., Al-Thani H. Application of indocyanine green in surgery: A review of current evidence and implementation in trauma patients // *World J. Gastrointest. Surg.* — 2023. — V. 15 (5). — P. 757–775. doi: 10.4240/wjgs.v15.i5.757
17. Rames J.D., Tran N.V., Hesley G.K., Fahradyan V., Lee C.U. An allergic reaction in contrast-enhanced ultrasound lymphography for lymphovenous bypass surgery // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* — 2024. — V. 12 (6). — P. e5908. doi: 10.1097/GOX.0000000000005908
18. Baj J., Sitarz R., Łokaj M. et al. Preoperative and intraoperative methods of parathyroid gland localization and the diagnosis of parathyroid adenomas // *Molecules.* — 2020. — V. 25 (7). — P. 1724. doi: 10.3390/molecules25071724

19. Li H., Xie X., Du F. et al. A narrative review of intraoperative use of indocyanine green fluorescence imaging in gastrointestinal cancer: situation and future directions // *J. Gastrointest. Oncol.* — 2023. — V. 14 (2). — P. 1095–1113. doi: 10.21037/jgo-23-230
20. Vidal Fortuny J., Guigard S., Diaper J., Karenovics W., Triponez F. Subtotal parathyroidectomy under indocyanine green angiography // *VideoEndocrinology.* — 2016. — V. 3 (1). — ve.2015.0056. doi: 10.1089/ve.2015.0056
21. Чиссов В.И., Решетов И.В., Голубцов А.К. и др. Способ интраоперационного определения паращитовидных желез. № 2458689, заявл. 28.03.2011; опубл. 20.08.2012. Бюл. № 21.
22. Dolidze D.D., Mumladze R.B., Vardanyan A.V., Dzhigkaev T.D., Siukaev O.N., Shieh M. An integrated approach for the surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism // *Endocrine Surg.* — 2013. — V. 7 (3). — P. 41–47. doi: 10.14341/serg2013341-47
23. Зинченко С.В., Галиев И.З., Минабутдинов Р.М. и др. Способ интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей паращитовидных желез у пациентов с первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом для адекватной паратиреоидэктомии. № 2019142608; заявл. 28.03.2019; опубл. 23.06.2020. Бюл. № 18.
24. Калашников А.А., Яшин С.С., Овчинников Е.Л. и др. Профилактика ятрогенных послеоперационных осложнений в тиреоидной и паратиреоидной хирургии // *Современные проблемы науки и образования.* — 2019. — № 6. — С. 135.
25. Вшивцев Д.О., Щербаков В.Р., Махмудов Ю.Р. Интраоперационная фотодинамическая визуализация околощитовидных желез с применением 5-аминолевулиновой кислоты // *Известия Российской военно-медицинской академии.* — 2020. — Т. 39, № S1-1. — С. 188–191.
26. Paras C., Keller M., White L., Phay J., Mahadevan-Jansen A. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands // *J. Biomed. Opt.* — 2011. — V. 16 (6). — 067012. doi: 10.1117/1.3583571
27. McWade M.A., Paras C., White L.M. et al. Label-free intraoperative parathyroid localization with near-infrared autofluorescence imaging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — V. 99 (12). — P. 574–580.
28. Falco J., Dip F., Quadri P., de la Fuente M., Rosenthal R. Cutting edge in thyroid surgery: autofluorescence of parathyroid glands // *J. Am. Coll. Surg.* — 2016. — V. 223 (2). — P. 374–380.
29. Kim S.W., Lee H.S., Ahn Y.-C. et al. Near-infrared autofluorescence image-guided parathyroid gland mapping in thyroidectomy // *J. Am. Coll. Surg.* — 2018. — V. 226 (2). — P. 165–172.
30. Еремкина А.К., Шамхалова М.Ш., Ковалева Е.В., Бирик Е.Е., Горбачева А.М., Маганева И.С. и др. Учебное пособие по вторичному гиперпаратиреозу вследствие хронической болезни почек / под ред. Н.Г. Мокрышевой. — М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, 2022.
31. Akgun E., Ibrahimli A., Berber E. Near-infrared autofluorescence signature: a new parameter for intraoperative assessment of parathyroid glands in primary hyperparathyroidism // *J. Am. Coll. Surg.* — 2024. — V. 240 (1). — P. 84–93. doi: 10.1097/XCS.0000000000001147
32. Lee S.M., Dedhia P.H., Shen C., Phay J.E. Smaller parathyroids have higher near-infrared autofluorescence intensity in hyperparathyroidism // *Surgery.* — 2022. — V. 172 (4). — P. 1114–1118. doi: 10.1016/j.surg.2022.06.027
33. Ghervan C. et al. Thyroid and parathyroid ultrasound // *Med. Ultrasonography.* — 2011. — V. 13 (1). — P. 80–84.
34. Scattergood S., Marsden M., Kyrimi E., Ishii H., Doddi S., Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2019. — V. 101 (2). — P. 97–102. doi: 10.1308/rcsann.2018.0158
35. Cotoi L., Borcan F., Sporea I. et al. Shear wave elastography in diagnosing secondary hyperparathyroidism // *Diagnostics (Basel).* — 2019. — V. 9 (4). — P. 213. doi: 10.3390/diagnostics9040213
36. Robin P., Klein R., Gardner J. et al. Quantitative analysis of technetium-99m-sestamibi uptake and washout in parathyroid scintigraphy supports dual mechanisms of lesion conspicuity // *Nucl. Med. Commun.* — 2019. — V. 40 (5). — P. 469–476. doi: 10.1097/MNM.0000000000000996
37. Henegan J., McGrath S., Shah K., Bendinelli C. On the use of autofluorescence for detection of intrathyroidal parathyroid adenoma // *ANZ J. Surg.* — 2020. — V. 90 (5). — P. 916–917. doi: 10.1111/ans.15425
38. Михайличенко В.Ю., Каракурсаков Н.Э., Мирошник К.А., Шестопалов Д.В., Говорунов И.В. Хирургические аспекты лечения вторичного и третичного гиперпаратиреоза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2015. — № 12-10. — С. 1800–1804.
39. Бельцевич Д.Г., Воскобойников В.В., Клычева Г.М., Рослякова А.А., Ладыгина Д.О. Роль прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии со смывом на паратгормон в топической диагностике интра-тиреоидных парааденом при первичном гиперпаратиреозе // *Остеопороз и остеопатии.* — 2017. — Т. 20, № 3. — С. 108–113. doi: 10.14341/osteo20173108-113

40. Каронова Т.Л., Погосян К.А., Яневская Л.Г., Беяева О.Д., Гринева Е.Н. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез // Артериальная гипертензия. — 2021. — Т. 27, № 1. — С. 64–72.
doi: 10.18705/1607-419X2021-27-1-64-72
41. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы // Эндокринная хирургия. — 2019. — Т. 13, № 4. — С. 153–174.
doi: 10.14341/serg12241
42. Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Черников Р.А. и др. Фотодинамическая визуализация околощитовидных желез — результаты клинического применения. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2009. — Т. 5, № 1. — С. 35–40.
43. Akasu H., Igarashi T., Tanaka K. et al. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid // J. Nippon Med. Sch. — 2006. — V. 73 (5). — P. 246–247.
44. DiMarco A., Chotalia R., Bloxham R. et al. Autofluorescence in parathyroidectomy: signal intensity correlates with serum calcium and parathyroid hormone but routine clinical use is not justified // World J. Surg. — 2019. — V. 43 (6). — P. 1532–1537.
doi: 10.1007/s00268-019-04929-9

© А.З. Исянгулова, 2025

УДК 618.146-006.6-091 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-84-100

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.З. Исянгулова

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер РТ им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

NEW POSSIBILITIES OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. LITERATURE REVIEW

A.Z. Isiangulova

Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, Kazan

Исянгулова Алина Зульфатовна — к.м.н., врач-онколог

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер РТ им. проф. М.З. Сигала»,
420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: +7 987-222-58-11, e-mail: a.isyangulova@rambler.ru,
ORCID ID: 0000-0001-8570-9921, SPIN-код: 2245-6327

Isiangulova Alina Z. — PhD. (Medicine), oncologist

Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal,
29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, tel.: +7 987-222-58-11, e-mail: a.isyangulova@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0001-8570-9921,
SPIN code: 2245-6327

Реферат. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является распространенной формой рака печени с высоким показателем смертности. Примерно у 80% пациентов первоначально диагноз ставится на промежуточной или поздней распространенной стадии, что исключает радикальные методы лечения. В большинстве случаев системное лечение неэффективно, особенно при использовании традиционных цитостатиков. На протяжении более десяти лет сорафениб был единственным системным препаратом, доказавшим свою результативность при лечении запущенной стадии ГЦК. Быстрое развитие иммунотерапии произвело значительную революцию в терапии распространенной ГЦК. Кроме того, сочетание иммунотерапии с таргетными препаратами или локорегионарным лечением (трансартериальная химиоэмболизация и селективная внутриартериальная лучевая терапия) становится многообещающим методом лечения данных пациентов. В новых исследованиях изучаются комбинированные методы лечения, включая ингибиторы контрольных точек и ингибиторы тирозинкиназы или анти-VEGF-терапию, а также комбинации двух схем иммунотерапии. Ожидается, что результаты этих исследований изменят картину лечения ГЦК на всех стадиях развития заболевания.

В данной работе проанализированы варианты иммунотерапии, которые на сегодня применяются или исследуются при лечении ГЦК.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени, ингибиторы контрольных точек, сорафениб, иммунотерапия, адъювантная химиотерапия, химиоэмболизация, рандомизированное многоцентровое исследование.

Abstract. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common form of liver cancer with a high mortality rate. In about 80% of patients the diagnosis is initially made at an intermediate or late common stage, which excludes radical treatments. In most cases, systemic treatment is not effective, especially when using traditional cytostatics. For more than ten years, sorafenib has been the only systemic drug that has proven its effectiveness in the treatment of advanced HCC. The rapid development of immunotherapy has significantly revolutionized the therapy of advanced HCC. In addition, the combination of immunotherapy with targeted drugs or locoregional treatment (transarterial chemoembolization and selective intra-arterial radiation therapy) is becoming a promising treatment option for these patients. New studies are investigating combination therapies, including checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors or anti-VEGF therapy, even combinations of two immunotherapy regimens. The results of these studies are expected to change the picture of HCC treatment at all stages, and three additional treatments, due to their proven effectiveness. In this paper, the variants of immunotherapy that are currently used or being investigated in the treatment of HCC are analyzed.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver cancer, checkpoint inhibitors, sorafenib, immunotherapy, adjuvant chemotherapy, chemoembolization, a randomized multicenter trial.

Введение

Злокачественные новообразования печени остаются глобальной проблемой здравоохранения: по оценкам, к 2025 г. заболеваемость в мире превысит один миллион случаев в год. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной формой рака печени и составляет около 90% [1]. Заболеваемость ГЦК в Республике Татарстан в 2021 г. достигла 1,52% к общему числу злокачественных новообразований. При этом смертность от ГЦК неуклонно растет и составила 2,8% в общей структуре [2]. ГЦК обычно связывают с хроническими заболеваниями печени, включая вирусные гепатиты В (ВГВ) или С (ВГС), а также алкогольную / неалкогольную жировые болезни печени. Поскольку на ранних стадиях симптомы заболевания отсутствуют, то у значительной части пациентов при постановке диагноза выявляется уже распространенная форма. Хирургическое вмешательство и локальная абляция остаются единственными радикальными вариантами лечения, в то время как внутриартериальные методы лечения (а именно ТАХЭ (трансартериальная химиоэмболизация) и селективная внутриартериальная лучевая терапия — SIRT (Selective Internal Radiotherapy Treatment)) и системная терапия используются в паллиативных целях у пациентов с более поздними стадиями заболевания. В связи с тем, что в большинстве случаев ГЦК диагностируется на поздних стадиях, системная терапия остается единственным вариантом лечения.

Распространенная форма ГЦК является химио- и радиорезистентной, что ограничивает доступные терапевтические возможности для лечения таких пациентов. Поэтому одобрение в 2007 г. на основании исследования III фазы SHARP ингибитора тирозинкиназы (ИТК) — сорафениба — в качестве первого таргетного препарата для лечения ГЦК радикально изменило перспективы [3]. Хотя преимущество в выживаемости от использования сорафениба не имеет клинического значения,

лечение ГЦК на поздних стадиях в течение 10 лет было ограничено лишь этим препаратом вплоть до появления ленватиниба, который показал общую выживаемость (ОВ), не уступающую сорафенибу, но еще и улучшил все вторичные конечные точки. Впоследствии были утверждены системные схемы монотерапии в первой (ленватиниб) и второй линии (регорafenиб, кабозантиниб и рамуцирумаб) [4, 5]. Основываясь на гипотезе иммуннадзора за опухолевыми клетками, излагающей, что уклонение от иммунного контроля является важной особенностью рака, дополнительно были изучены молекулы иммунных контрольных точек, включая PD-1, PD-L1 и CTLA-4 [6–8]. К тому же фактически доказано, что ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа являются эффективной противоопухолевой стратегией и при других солидных злокачественных новообразованиях, например при немелкоклеточном раке легкого, раке почки и меланоме [9, 10].

В 2020 г. начинается новая третья эра развития иммунотерапии, в которой доминируют комбинированные схемы с превосходством комбинации атезолизумаба и бевацизумаба по сравнению с сорафенибом по всем конечным точкам, включая ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [11, 12]. Следует отметить, что комбинация атезолизумаба с бевацизумабом была включена в терапию первой линии при распространенной форме ГЦК, что стало обнадеживающим вариантом в лечении пациентов [1]. Это способствовало изучению комбинации иммунотерапии с ИТК или моноклональными антителами против VEGF-A, комбинации двух иммунотерапий, таких как анти-PD1/PD-L1 с ингибиторами анти-CTLA4 и даже триплетных комбинаций. Кроме того, две схемы иммунотерапии (пембролизумаб и ниволумаб + ипилимумаб) получили ускоренное одобрение FDA (Food and Drug Administration — Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб Соединенных Штатов Америки (США)) на основании отчетов

о положительных клинических испытаниях фазы II. Ожидается, что текущие исследования еще больше положительно повлияют на лечение пациентов на ранних промежуточных стадиях (табл. 1) [13–15].

У пациентов с ГЦК сообщалось о гиперэкспрессии PD-1 на CD8+ Т-клетках и лиганды PD-L1 на опухолевых клетках, что приводит к ингибированию противоопухолевых ответов Т-клеток (миграции, пролиферации, секреции цитотоксических медиаторов) и иммунной толерантности [16]. Эта экспрессия значительно коррелирует со стадией ГЦК и плохим прогнозом. Высокая экспрессия PD-L1 на внутриопухолевых и циркулирующих CD8+ Т-клетках у пациентов с ГЦК связана с прогрессированием заболевания и местным рецидивом после резекции [17].

Гиперэкспрессия PD-1 является признаком истощения Т-клеток при хроническом гепатите [18]. Основной характеристикой истощения Т-клеток и чрезмерной активации Т-регуляторных клеток (Treg), участвующих в ВГВ, а также в развитии ГЦК, связанного с ВГВ, является повышенная и устойчивая экспрессия множества негативных коингибирующих молекул, особенно белков иммунных контрольных точек, запрограммированных PD-1 и доменом Т-клеточного иммуноглобулина, содержащим молекулу-3 (TIM-3) [19].

Отмечалась активация иммунного ответа и инфильтрация Т-клеток после чрескожной инъекции этанола и радиочастотной абляции (РЧА). Вместе с тем были описаны специфичные для CD8+ Т-клеток иммунные ответы на опухолеассоциированный антиген (ТАА). Среди наиболее изученных антигенов при ГЦК — альфа-фетопротейн (AFP), глипикан-3 (GPC-3), NY-ESO-1, SSX-2, ген антигена меланомы-A (MAGE-A) и обратная транскриптаза теломеразы человека (hTERT). При этом более чем у 50% пациентов с ГЦК развивается спонтанный клеточный или гуморальный иммунный ответ против NY-ESO-1 [20]. К тому же в другом исследовании сообщалось, что

ГЦК-инфильтрирующие ТАА-специфические CD8+ Т-клетки обнаруживаются более чем у половины пациентов и это количество клеток коррелирует с ВБП [21].

Моноклональные антитела к PD-1, PD-L1 и CTLA-4 стали важной частью лекарственной терапии меланомы и таких видов рака, как немелкоклеточный рак легкого и колоректальный рак, а в последнее время и ГЦК [22, 23].

Анти-PD-1 моноклональные антитела в монорежиме Ниволумаб

Первым препаратом против PD-1, который использовался при ГЦК, был ниволумаб — моноклональное антитело IgG4, которое блокирует взаимодействие PD-1 с PD-L1 и PD-L2. В многоцентровом глобальном клиническом исследовании III фазы CheckMate 040 ниволумаб продемонстрировал хорошую эффективность и безопасность среди пациентов с распространенным раком печени, которые ранее получали или не получали сорафениб. Более того, у них не наблюдалась реактивация ВГВ и не было отмечено случаев сероконверсии анти-HBs [24]. На основании результатов исследования CheckMate 040 FDA одобрило ниволумаб в качестве системной терапии второй линии для пациентов, ранее получавших сорафениб. Позже с целью сравнения эффективности ниволумаба и сорафениба в качестве лечения первой линии у больных с распространенной ГЦК приступили к исследованию CheckMate 459, рандомизированному многоцентровому исследованию III фазы [25]. При наблюдении через 22,8 месяца в группе ниволумаба медиана ОВ составила 16,4 месяца (95% доверительный интервал (ДИ): 13,9–18,4 месяца) в отличие от группы сорафениба, в которой медиана ОВ — 14,7 месяца (95% ДИ: 11,9–17,2 месяца). Данные результаты показали, что относительно сорафениба использование ниволумаба в качестве монотерапии первой линии не увеличивало общую выживаемость, но имело клиниче-

Таблица 1. Проведенные исследования в лечении гепатоцеллюлярной карциномы [13–15]
Table 1. Conducted research in the treatment of hepatocellular carcinoma [13–15]

Название	Препарат	Механизм действия	Предыдущая локальная терапия, %	Чайлд-Пью А %	Медиана ОВ (НР, 95% ДИ)	Медиана ВБП (ОР, 95% ДИ)	ЧО mRECIST; RECIST %
1 линия терапии							
IMBrave150	Атезолизумаб + бевацизумаб	PDL1, VEGF	48	100	19,2 месяцев (0,66, 0,52–0,85)	6,9 месяцев (0,65, 0,53–0,81)	35,4; 29,8
SHARP (IMBrave150, REFLECT)	Сорафениб	VEGFR, PDGFR					
MAPK, (BRAF)	67	95	10,7–13,4 месяцев (0,69, 0,55–0,87)	3,7–4,3 месяца	–; 2		
REFLECT	Ленватиниб	VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT, RET	78	99	13,6 месяцев (0,92, 0,79–1,06)	7,4 месяцев	
(0,66, 0,57–0,77)	24,1; 18,8						
HIMALAYA	Дурвалумаб+ тремелиумаб	PD1, CTLA4	но	75	16,4 месяцев (95% ДИ 14,2–19,6)	5,4 месяцев (3,8–5,6)	
HIMALAYA	Дурвалумаб	PD1	но	73	16,6 месяцев (95% ДИ 14,1–19,1)	3,8 месяца (3,7–5,4)	
2 линия терапии							
RESORCE	Регорафениб	VEGFR, PDGFR, MAPK (BRAF)	85	98	10,6 месяцев (0,63, 0,5–0,79)	3,1 месяца (0,46, 0,37–0,56)	11; 7
CELESTIAL	Кабазотиниб	MET, VEGFR, RET	44	98	10,2 месяцев (0,76, 0,63–0,92)	5,2 месяцев (0,44, 0,36–0,52)	но; 4
REACH-2	Рамуцирумаб (АФП>400 ng/dL)	VEGFR2	62	100	8,5 месяцев (0,71, 0,53–0,95)	2,8 месяца (0,45, 0,34–0,6)	но; 5
KEYNOTE-240	Пембролизумаб	PD1	но	100	13,9 месяцев (0,78, 0,61–1)	3 месяца (0,78, 0,61–0,99)	но; 18
KEYNOTE-224	Пембролизумаб	PD1	но	94	13,2 месяцев	4,9 месяца	15; 18,3
CheckMate 040	Ниволумаб + ипилиумаб	PD1, CTLA4	72	100	22,8 месяца	но	но; 32

Примечание: ЧО — общая частота ответов, неопределено — no.
Note: ЧО — the overall response rate, not defined – no.

скую эффективность. Наблюдался лучший профиль безопасности с меньшим количеством нежелательных явлений, что улучшало качество жизни пациентов.

Пембролизумаб

В исследовании II фазы KEYNOTE-224 назначался пембролизумаб (в дозе 200 мг) с интервалом в три недели пациентам, резистентным к сорафенибу или при его непереносимости, а также пациентам, не имеющим в анамнезе системного лечения [26]. Интервальные результаты показали частоту ответа 18% (17%; 95% ДИ: 11–26 месяцев), медиану ОВ — 12,9 месяца (95% ДИ: 11,9–17,2 месяца) и медиану ВБП — 4,9 месяца (95% ДИ: 3,9–8,0 месяца) [13]. Основываясь на этих данных, FDA в ноябре 2018 г. разрешило применение пембролизумаба в качестве терапии второй линии при распространенной форме ГЦК после неэффективного использования сорафениба. Однако исследование KEYNOTE-224 являлось нерандомизированным без контрольной группы. Поэтому результаты дополнительно были подтверждены в другом крупном рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-240 [27]. При этом медиана ОВ для пембролизумаба составила 13,9 месяца (95% ДИ: 11,6–16,0 месяца) по сравнению с 10,6 месяцами (95% ДИ: 8,3–13,5 месяца) для группы плацебо (ОР (отношение рисков) = 0,781 [95% ДИ: 0,611–0,998]; $p = 0,0238$) и медиана ВБП — 3 месяца (95% ДИ: 2,8–4,1) по сравнению с 2,8 месяцами соответственно (95% ДИ: 1,6–3,0) при окончательном анализе (ОР = 0,718 [95% ДИ: 0,570–0,904]; $p = 0,0022$).

Хотя исследования III фазы CheckMate 459 и KEYNOTE-240 не дали необходимых доказательств того, что монотерапия ниволумабом или пембролизумабом эффективна при распространенной ГЦК, но показали, что эти препараты обладают противоопухолевой активностью у подгруппы пациентов с частотой общих ответов (ЧОО) 14–17% и продолжительностью ответа более одного года. Таким образом, данные препараты остаются

вариантом второй и последующих линий терапии для пациентов с распространенной ГЦК, у которых наблюдалось прогрессирование на доступных ИТК и которые ранее не получали ингибиторы PD1/PD-L1.

Комбинированные режимы

Атезолизумаб + бевацизумаб

Опираясь на наблюдение, что ГЦК представляет собой гиперваскулярную опухоль, терапия против VEGF/VEGFR широко изучалась при ГЦК и до недавнего времени одобренные в данной области препараты были связаны с этой мишенью. Комбинированное лечение атезолизумабом (антитело против PDL-1) и бевацизумабом (антифактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)) было изучено в качестве терапии распространенной ГЦК и в тоже время показало свою эффективность при других видах рака [28–30]. В исследовании IMbrave150 приняли участие 501 пациент, рандомизированные в соотношении 2:1 для получения стандартной дозы атезолизумаба (1200 мг) плюс высокой дозы ингибитора VEGF бевацизумаба (15 мг/кг) каждые три недели и сорафениба [12]. Данное исследование имело двойную первичную конечную точку (ВБП и ОВ) и было остановлено при первом промежуточном анализе после медианы наблюдения всего 8,6 месяца, когда улучшилась ОВ (ОР = 0,58; 95% ДИ 0,42–0,79; $p = 0,0006$) и увеличилась подтвержденная ВБП (ОР = 0,59; 95% ДИ 0,47–0,76; $p < 0,0001$). При более длительном наблюдении (медиана 15,6 месяца) медиана ОВ составила 19,2 месяцев в группе атезолизумаба с бевацизумабом и 13,4 месяца в группе сорафениба. При этом через 18 месяцев выжили 52 и 40% пациентов соответственно [31].

Два исследования I/Ib фазы показали многообещающие результаты при рассмотрении этой комбинации у пациентов с нерезектабельной ГЦК, которые ранее не получали системную терапию, но получали ТАХЭ и/или лучевую терапию. Данные нерандомизированной группы из 119 пациентов продемон-

стрировали объективную частоту ответа 36% (95% ДИ 26–46). При этом 12% включенных пациентов имели полный ответ на лечение и медиану ОВ 17,1 месяца. Во второй группе исследования ту же популяцию пациентов рандомизировали в группу атезолизумаба и бевацизумаба по сравнению с монотерапией атезолизумабом [32]. Из тех, кто получал комбинированную терапию, у 20% был подтвержденный ответ, а у 47% наблюдалась стабилизация заболевания по сравнению с 17 и 32% пациентов соответственно в группе монотерапии атезолизумабом. Это объясняет соотношение рисков, равное 0,55 (80% ДИ, 0,40–0,74; $p = 0,0108$). Кроме того, медиана ВБП в комбинированной группе составила 5,6 месяца по сравнению с 3,4 месяцами в группе монотерапии. Критериями исключения являлись аутоиммунные заболевания в анамнезе, коинфекции вирусами гепатита В и С, а также нелеченные или не полностью леченные варикозно расширенные венозные узлы пищевода или желудка с кровотечением или высоким риском кровотечения. Важно отметить, что из-за риска кровотечения при применении бевацизумаба всем пациентам было необходимо пройти фиброгастроудоденоскопию в течение 6 месяцев после включения в исследование. При таком подходе частота кровотечений высокой степени тяжести была низкой: 6,4% 3-й или 4-й степени в группе атезолизумаб + бевацизумаб против 5,8% в группе сорафениб, а также четыре события 5-й степени тяжести при применении комбинации по сравнению с отсутствием нежелательного явления при использовании сорафениба.

Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом продемонстрировала высокую противоопухолевую эффективность в первой линии терапии распространенной и метастатической ГЦК при приемлемом профиле токсичности. Основываясь на данное исследование, FDA рекомендовало комбинированную терапию атезолизумаб + бевацизумаб в качестве терапии первой линии при распро-

страненном или метастатическом заболевании ГЦК. Таким образом, эта комбинация установит новый стандарт лечения пациентов, ранее ее не получавших.

Представленные препараты изучались и в комбинации с другими антителами. Исследование ORIENT-32 продемонстрировало, что синтилимаб (антитело против PD-1) в комплексе с биоаналогом бевацизумаба (IBI305) превосходит сорафениб первой линии у пациентов с поздними стадиями ГЦК, которые ранее не принимали системную терапию [33]. Медиана общей выживаемости не была достигнута при комбинированном лечении и составила 10,4 месяца при терапии сорафенибом после медианы наблюдения в течение 10 месяцев.

В исследовании COSMIC-312 кабозантиниб в сочетании с атезолизумабом сравнивался с сорафенибом в качестве системного лечения первой линии при распространенной ГЦК [34]. В результате было выявлено очевидное увеличение ВБП при приеме атезолизумаба с кабозантинибом по сравнению с сорафенибом (6,8 против 4,2 месяца; $p = 0,0012$, 99% ДИ 5,6–8,3; ОР = 0,63; 99% ДИ 0,44–0,91, $p = 0,0012$) при незначительном улучшении ОВ (15,4 против 15,5 месяца $p = 0,44$) [35].

Поскольку CTLA-4 и PD-L1 действуют независимо друг от друга, способствуя иммуносупрессии при ГЦК, существует веское основание для объединения этих методов лечения с целью повышения противоопухолевой эффективности. Данная стратегия исследуется при нескольких типах опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого и уротелиальный рак [36, 37].

Несмотря на многообещающую эффективность при различных видах опухолей, ИКТ нередко связаны с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, которые чаще встречаются при терапии анти-CTLA-4, чем при терапии анти-PD-1/PD-L1. Кроме того, комбинированная терапия связана с большей токсичностью в отличие от монотерапии ИКТ.

Ипилимумаб + ниволумаб

Комбинация антитела против PD-1 ниволумаба и антитела против CTLA-4 ипилимумаба была впервые протестирована в фазе I/II исследования CheckMate-040. С учетом различных дозировок 148 пациентов с ГЦК на поздней стадии, ранее получавших сорафениб, были распределены в три группы: (А) ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг, (В) ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые три недели и (С) ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые шесть недель. Первичная конечная точка ЧОО составила 31% (95% ДИ 18–45) при комбинированной терапии относительно 15% (95% ДИ 6–28) при монотерапии ниволумабом [14, 38]. Пациенты группы А показали самый высокий уровень полного ответа и наиболее многообещающую медиану общей выживаемости (22,8 месяца). Исследования продемонстрировали, что 12-месячная выживаемость составила 61%, 24-месячная выживаемость — 48% и 30-месячная выживаемость — 44%. При этом наблюдалось улучшение состояния здоровья пациентов по сравнению с двумя другими группами. Продолжительность ответа варьировалась от 4,6 до 30,5 месяца, при этом 31% ответов длились 24 месяца и дольше. Исходя из этих многообещающих результатов, в марте 2020 г. FDA разрешило комбинированную терапию (группа А) в качестве лечения второй линии после сорафениба.

В открытом рандомизированном исследовании II фазы (NCT03222076) оценивалась эффективность монотерапии ниволумабом относительно комбинации ниволумаба с ипилимумабом для пациентов с ГЦК, которых можно лечить хирургическим путем. Все 27 человек были разделены на группу монотерапии ниволумабом (n = 13) и группу комбинированной терапии ниволумаба с ипилимумабом (n = 14). Были получены следующие данные: медиана ВБП составила 19,53 месяца (95% ДИ 2,33 — не поддается оценке) и 9,4 месяца (95% ДИ 1,47 — не поддается

оценке) соответственно. Однако при комбинированной терапии нежелательные явления 3–4 степени (6 из 14 (43,0%)), связанные с лечением, были выше, чем при монотерапии ниволумабом (3 из 13 (23,0%)).

Дурвалумаб + тремелиумаб

Препаратом, который усиливает активацию и пролиферацию Т-клеток, приводит к увеличению разнообразия этих клеток и улучшению противоопухолевой активности иммунной системы, является тремелиумаб — человеческое моноклональное антитело, блокирующее цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4). Ранее изучалось применение монотерапии тремелиумабом для пациентов с ГЦК и хроническим гепатитом С. Результаты исследования были многообещающими и показали, что из 21 включенного в исследование пациента частота частичного ответа составила 17,6%, а среднее время до прогрессирования — 6,48 месяца. Следует отметить, что в целом лечение переносилось очень хорошо, наблюдалась минимальная токсичность.

В настоящее время в США проводится исследование I/II фазы, изучающее сочетание тремелиумаба с интервенционными процедурами, такими как радиочастотная абляция (РЧА), ТАХЭ и криоабляция, пациентов с нерезектабельной ГЦК [39]. Первоначальные результаты не выявили дозолимитирующей токсичности, и из 19 пациентов, подходящих для оценки, у 5 (26,3%) наблюдался частичный ответ за пределами областей, где проводились ТАХЭ или абляция. Медиана ВПБ составила 7,4 месяца, а медиана ОВ — 12,3 месяца [40]. Исходные исследования, проведенные Duffy и соавт. [39] в 2017 г., доказали, что в биоптатах печени пациентов, получавших тремелиумаб, отмечалось увеличение цитотоксических Т-клеток, тем самым показывая, что лечение такими молекулами повышает активность иммунной системы.

Изучение I/II фазы, посвященное безопасности монотерапии дурвалумабом при лечении солидных опухолей, выявило, что дур-

валумаб имеет приемлемый профиль безопасности и является многообещающим с частотой ответа 10% и медианой ОВ 13,2 месяца для когорты ГЦК [41].

В глобальном открытом исследовании HIMALAYA III фазы пациенты с неоперабельной ГЦК, не получавших ранее терапию, были рандомизированы в одну из трех схем: тремелидумаб (300 мг, одна доза) плюс дурвалумаб (1500 мг) каждые четыре недели (STRIDE), дурвалумаб (1500 мг) каждые четыре недели и сорафениб (400 мг) два раза в день [42, 43]. Фармакодинамический анализ показал, что добавление однократной высокой дозы тремелидумаба увеличивает популяцию CD8⁺ Т-клеток. При этом была достигнута основная конечная точка: улучшение ОВ относительно сорафениба (медиана ОВ — 16,43 месяца для комбинации и 13,77 месяца для сорафениба; ОР = 0,78; 96,02% ДИ 0,65–0,93; $p = 0,0035$). К тому же вторичная конечная точка монотерапии дурвалумабом была не меньшей эффективности в сопоставлении с сорафенибом (средняя выживаемость при использовании только дурвалумаба 16,56 месяца против 13,77 месяца для сорафениба; ОР = 0,86; 95,67% ДИ 0,73–1,03). ВБП существенно не отличалась между тремя когортами. В обеих группах, содержащих дурвалумаб, наблюдалась более высокая ЧОО — 20,1, 17% соответственно и 5,1% — для сорафениба. В целом лечение во всех изучаемых группах показало одинаковую эффективность. Результаты исследования HIMALAYA позволяют предположить, что добавление однократной дозы тремелидумаба достаточно, чтобы повысить клиническую активность дурвалумаба. Белок CTLA-4 ингибирует праймирование и активацию лимфоцитов на ранних стадиях противоопухолевого иммунного ответа и связывает CD80/86 с более высоким сродством, чем CD28, тем самым противодействуя CD28-опосредованной костимуляции [44]. Более того, PD-L1 модулирует иммунные ответы в микроокружении опухоли после активации

лимфоцитов. Также усиленный противоопухолевый эффект можно наблюдать при комбинировании ингибиторов CTLA-4 и PD-L1, особенно на новообразованиях, для которых каждая монотерапия показала клиническую активность, например при ГЦК и меланоме [43, 45].

Перспективные подходы

Помимо PD-1/PD-L1 и CTLA-4, существуют и другие ингибирующие рецепторы, в том числе Т-клеточный иммуноглобулин муцин 3 (TIM-3) и ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) [46, 47]. В частности, TIM-3 участвует в прогрессировании ГЦК, а повышенная инфильтрация TIM-3-положительных клеток при ГЦК связана с худшим прогнозом. Сообщается, что экспрессия костимулирующих молекул, таких как глюкокортикоид-индуцированный рецептор фактора некроза опухоли (GITR) и индуцируемый костимулятор Т-клеток, способствует созданию иммуносупрессивного микроокружения при ГЦК, которое можно преодолеть путем лечения специфическим лигандом, например растворимым лигандом GITR (GITRL). Все эти рецепторы могут стать потенциальными мишенями для будущей иммунотерапии при распространенной стадии ГЦК.

CAR-T-клеточная терапия стала очень успешным новым методом лечения CD19-положительных гематологических злокачественных новообразований. Ее применение недавно рассматривалось при лечении солидных опухолей, включая ГЦК [48]. Но в настоящее время не проводятся клинические испытания по изучению CAR-T-клеточной терапии ГЦК, поскольку существует много опасений, что препарат вызывает синдром высвобождения цитокинов, поражающий до 90% пациентов и вызывающий сердечно-сосудистые, легочные и центральные нервные расстройства, а также системные осложнения [49, 50]. В тоже время наблюдается отсутствие специфических опухолевых антигенов, на которые можно было бы воздействовать

при ГЦК, ограниченный транспорт, проникновение CAR-T-клеток в участки опухоли, а также иммуносупрессорное микроокружение опухоли. В недавнем исследовании Guo и соавт. [51] пришли к выводу, что генно-отредактированные CAR-T-клетки с дефицитом PD-1 обладают более сильной противоопухолевой активностью, чем CAR-T-клетки дикого типа. Следовательно, будущая разработка CAR-T-клеток с модифицированным редактированием генов может помочь улучшить эффективность CAR-T-клеток в качестве терапии ГЦК. Есть надежда, что после дальнейших исследований и клинических испытаний CAR-T-клетки станут еще одним эффективным вариантом лечения ГЦК.

Адьювантная терапия

Локорегионарная терапия, включающая РЧА, ТАХЭ и лучевую терапию, приводит к обширному местному некрозу опухоли и впоследствии вызывает противоопухолевые иммунные реакции, которые могут дополнительно усиливаться ИТК [15]. Более того, таргетная терапия способствует нормализации формирования сосудов и ингибирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что повышает эффективность ТАХЭ/РЧА и уровень цитотоксических клеток в микроокружении опухоли (TME). Следовательно, синергетическая комбинация с тройной терапией может еще больше усилить противоопухолевый иммунный ответ.

В наиболее известных клинических исследованиях адьювантной терапии для профилактики рецидивов, проведенных на сегодняшний день, изучались витамин К, ретиноиды (исследование NIK-333) и сорафениб (исследование STORM) [52]. Однако через один год в контрольных группах данных исследований частота рецидивов была высокой (25, 34 и 42% соответственно).

Монотерапия сорафенибом изучалась и в качестве послеоперационной адьювантной терапии, но ее результаты оказались неудовлетворительными. В исследование

STORM (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы сорафениба в качестве адьювантной терапии для пациентов с ГЦК) были включены 1114 пациентов, которым была проведена хирургическая резекция или локальная абляция по поводу локализованных форм ГЦК. Пациенты были распределены случайным образом в группы лечения сорафенибом или группы плацебо, которые не выявили статистических различий в ВБП (33,3 против 33,7 месяца; $p = 0,26$) [53]. И наоборот, лечение сорафенибом увеличивает риск нежелательных явлений, тем самым ухудшая качество жизни пациентов. Результаты STORM могут быть связаны с недостаточно эффективным отбором пациентов с высоким риском рецидива [54]. Однако несколько ретроспективных исследований доказали эффективность адьювантной терапии сорафенибом после гепатэктомии для предотвращения рецидивов и метастазирования у пациентов с ГЦК с факторами высокого риска рецидива.

Следует отметить, что достигнут прогресс в адьювантном лечении новыми таргетными препаратами. Одноцентровое открытое однокрупное исследование II фазы апатиниба для послеоперационного адьювантного лечения ГЦК в сочетании с тромбозом воротной вены (TBB) выявило, что у пациентов с ГЦК после радикальной гепатэктомии 1-летняя ВБП составила 36,1%, 1-летняя ОВ — 93,3%, медиана ВБП — 7,6 месяца. Таким образом, полученные результаты с точки зрения ВБП были лучше предыдущих [55]. Более того, апатиниб хорошо переносится большинством пациентов, что существенно при ГЦК в сочетании с TBB.

Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2020 г. сообщило о промежуточных результатах многоцентрового проспективного когортного исследования 90 пациентов с ГЦК с высоким риском рецидива после операции, получавших ленватиниб в сочетании с ТАХЭ в качестве адьювантного

лечения. Было определено, что медиана ВВП значительно лучше в группе ленватиниба в сочетании с TAXЭ, чем в группе только TAXЭ (12 против 8 месяцев, ОР = 0,5; $p = 0,0359$) [55, 56]. Эти данные показали эффективность новых таргетных препаратов, таких как апатиниб и ленватиниб, в снижении риска прогрессирования после радикальных операций при ГЦК с высокой вероятностью рецидивирования, а также доказали, что комбинированная терапия может быть оптимальным методом лечения у данной группы пациентов.

В табл. 2 приведены текущие исследования адъювантной монотерапии ИКТ и комбинированной иммунотерапии с бевацизумабом при ГЦК после радикальной терапии [57]. Существуют два исследования III фазы монотерапии ИКТ: CheckMate 9DX с ниволумабом и KEYNOTE-937 с пембролизумабом. Результаты изучения II фазы ниволумаба (исследование NIVOLVE; регистрационный номер UMIN000026648) были представлены в 2021 г. на ежегодном собрании ASCO. Вместе с тем частота рецидивов в течение одного года, которая была основной конечной точкой, составила 23,3%, что ниже, чем показатель в 42%, достигнутый в исследовании STORM. Однако анализ биомаркеров у пациентов, перенесших гепатэктомию, выявил, что количество копий в генах, связанных с WNT/ β -катенином, увеличивается (APC, CTNNB1, TCF7L1 и TCF7L2). Мутации, активирующие β -катенин, низкая экспрессия PD-L1, низкое количество CD8+ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и положительный результат FOXP3 при иммуногистохимическом окрашивании значительно коррелировали с высоким риском рецидива. Это предполагает, что внутрипеченочные метастазы ГЦК, возникающие после операции, имеют то же иммуносупрессивное опухолевое микроокружение и генные мутации, связанные с резистентностью к иммунотерапии (мутации WNT/ β -катенин), что и развитая ГЦК [58, 59].

Преыдушие исследования участия опухолеассоциированных иммунных факторов

в рецидиве ГЦК после радикального лечения показали, что инфильтрация иммунными клетками, особенно CD8+ Т-клетками и естественными Т-клетками-киллерами, а также продукция интерферона- γ связаны с более низким уровнем частоты рецидивов [60]. Вместе с тем инфильтрация супрессорными клетками, такими как регуляторные Т-клетки (Tregs) и миелоидные супрессорные клетки, связана с более высокой частотой рецидивов и худшим прогнозом, а экспрессия PD-L1 участвует в послеоперационном рецидиве.

Как было представлено в NIVOLVE, монотерапия ИКТ не очень эффективна для предотвращения рецидивов ГЦК с иммуносупрессивным микроокружением, поскольку микросателлитные поражения исходных опухолей после радикальной гепатэктомии имеют то же иммунное микроокружение, что и первичная ГЦК. Следовательно, она результативна только примерно для 20% опухолей, которые отнесены к иммуноактивному классу в соответствии с системой классификации иммунного класса ГЦК, разработанной Sia и соавт. [61]. Кроме того, исследование NIVOLVE также продемонстрировало, что монотерапия ИКТ менее успешна примерно для 10% опухолей, отнесенных к классу иммуноистощенных опухолей и имеющих иммуносупрессивное микроокружение. В группе F исследования Ib фазы атезолизумаб в сочетании с бевацизумабом в сравнении с монотерапией атезолизумабом показал свою эффективность [61]. Это связано с тем, что он активирует прайминг, индуцируя созревание дендритных клеток, увеличивает инфильтрацию опухоли иммунными клетками и улучшает иммунный ответ за счет изменения иммунного микроокружения с супрессивного на пермиссивное. В исследовании IMbrave 150 уже было показано, что ИКТ плюс терапия антителами против VEGF действенна при поздней стадии ГЦК [20]. Эти результаты подтверждают необходимость использования антител против VEGF для улучшения иммунного микроокружения от иммуносупрессив-

Таблица 2. Клинические испытания адъювантной иммунотерапии после резекции/абляции при гепатоцеллюлярной карциноме [56]

Table 2. Clinical trial of adjuvant immunotherapy after resection/ablation for hepatocellular carcinoma [56]

Идентификатор/ тип исследования	Идентификатор Clinicaltrials.gov	Предшествующее лечение	Вмешательства	Первичная конечная точка
CheckMate9DX (РКИ)	NCT03383458	РП или абляция, факторы высокого риска рецидива	Ниволумаб против плацебо	ВБП
KEYNOTE -937 (РКИ)	NCT03867084	ЛР или абляция	Пембролизумаб против плацебо	ВБП и ОВ
JUPITER 04 (РКИ)	NCT03859128	РП R0, факторы высокого риска рецидива	Торипалимаб против плацебо	ВБП
Нет (РКИ)	NCT05489289	РП, факторы высокого риска рецидива	АК104 (анти-PD1/ CTLA-4) по сравнению с плацебо	ВБП
Нет (РКИ)	NCT05240404	Рецидивирующий ГЦК и полученная термическая абляция	Торипалимаб против плацебо	ВБП
EMERALD-2 (РКИ)	NCT03847428	Лечебная РП или абляция	Дурвалумаб + бевацизумаб против дурвалумаба + плацебо против плацебо	ВБП
IMbrave050 (РКИ)	NCT04102098	РП или абляцию, факторы высокого риска рецидива	Атезолизумаб + бевацизумаб в сравне- нии с отсутствием вмешательства	ВБП
A-TACE/S-HCC (РКИ)	NCT02436902	РП	Сорафениб + ТАХЭ против отсутствия вмешательства	ОВ
РКИ	NCT04143191	РП с резектабельным распространенным ГЦК	Сорафениб + ТАХЭ против сорафениба	ВБП
РКИ	NCT04682210	РП, факторы высокого риска рецидива	Синтилимаб + бевацизумаб в сравнении с отсутствием вмешательства	ВБП
Нет (РКИ)	NCT04639180	РП или абляция, факторы высокого риска рецидива	Камрелизумаб + апатиниб против отсутствия вмешательства	ВБП
Нет (РКИ)	NCT05367687	РП или абляция, факторы высокого риска рецидива	Камрелизумаб + апатиниб против камрелизумаба	ВБП
Нет (РКИ)	NCT05161143	РП и факторы высокого риска рецидива	Донафениб + ТАХЭ против донафениба	ВБП
Нет (РКИ)	NCT03839550	РП, факторы высокого риска рецидива	Камрелизумаб + апатиниб против НАИС	ВБП
Нет (РКИ)	NCT05564338	РП, факторы высокого риска рецидива	Ситраватиниб + тислелизумаб или плацебо + тислелизумаб по сравнению с плацебо	ВБП

Таблица 2 (продолжение). Клинические испытания адъювантной иммунотерапии после резекции/абляции при гепатоцеллюлярной карциноме [56]

Table 2 (continuation). Clinical trial of adjuvant immunotherapy after resection/ablation for hepatocellular carcinoma [56]

Идентификатор/ тип исследования	Идентификатор Clinicaltrials.gov	Предшествующее лечение	Вмешательства	Первичная конечная точка
LANCE (не РКИ)	NCT03838796	РП, факторы высокого риска рецидива	Ленватиниб + ТАХЭ против ТАХЭ	ВБП
Y-D202001-0289 (не РКИ)	NCT05307926	РП, факторы высокого риска рецидива	Синтилимаб + ленва- тиниб или синтилимаб против ТАХЭ	ВБП
Нет (один рукав)	NCT04962958	РП, факторы высокого риска рецидива	Донафениб + HAIC	ВБП
Нет (один рукав)	NCT05161143	РП, факторы высокого риска рецидива	Донафениб + ТАХЭ	ВБП
ICMJE A (один рукав)	NCT04981665	РП, факторы высокого риска рецидива	Тислелизумаб + ТАХЭ	ВБП
EMPHASIS (один рукав)	NCT05516628	РП R0 и факторы высоко- го риска рецидива	Атезолизумаб + бевацизумаб	ВБП
CISLD-8 (один рукав)	NCT04418401	РП, факторы высокого риска рецидива	Донафениб + антитело анти-PD-1	ВБП
ALTER-H006 (один рукав)	NCT05111366	РП R0, факторы высокого риска рецидива	TQB2450(PD L-1) + анлотиниб	ВБП
Нет (один рукав)	NCT05545124	РП R0, факторы высокого риска рецидива	Донафениб + Тислелизумаб	ВБП
Нет (один рукав)	NCT05311319	РП, факторы высокого риска рецидива	Анлотиниб + HAIC+ TQB2450	ВБП

Примечание: РП — резекция печени; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без болезней; PD-1 — ингибиторы белка запрограммированной смерти 1; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; HAIC — инфузионная химиотерапия печеночной артерии.

Note: РП — liver resection; ОВ — overall survival; ВБП — disease-free survival; PD—1 — inhibitors of programmed death protein 1; ТАХЭ — transarterial chemoembolization; РКИ — randomized controlled trials; HAIC - infusion chemotherapy of the hepatic artery.

ного до иммунопермиссивного даже для адъювантной терапии [63]. Данный подход также рассмотрен в исследовании IMbrave 050, рандомизированном открытом исследовании фазы III, в котором изучались пациенты с ГЦК после радикальной резекции или РЧА и сравнивалась комбинация атезолизумаб с бевацизумабом с активным мониторингом. Адъювантная терапия атезолизумаба с бевацизумабом связана со значительным улучшением безрецидивной выживаемости (медиана — не поддается оценке (NE); 95% ДИ 22,1 —

NE) в сравнении с активным наблюдением (медиана — NE [21,4 — NE]); ОР = 0,72 (скорректированный 95% ДИ 0,53–0,98; $p = 0,012$) [64].

Кроме того, исследования фазы III EMERALD-1 и EMERALD-2 сравнивают дурвалумаб с бевацизумабом или без него с плацебо для пациентов с промежуточной стадией ГЦК, которым проводили ТАХЭ или РЧА. Итоги работы выявили, что комбинация приводит к статистически значимому улучшению ВБП относительно ТАХЭ в монорежиме. Данный факт указывает на положительные

результаты исследования. При окончательном анализе ВБП достигнута основная цель: ВБП значительно улучшилась для комбинированной группы по сравнению с ТАХЭ (медиана ВБП — 15 месяцев против 8,2 месяца; ОР = 0,77; 95% ДИ 0,61–0,98; $p = 0,032$). Частота объективного ответа составила 43,6% при использовании дурвалумаба / бевацизумаба плюс ТАХЭ по сравнению с 29,6% при использовании плацебо плюс ТАХЭ (коэффициент шансов 1,87; 95% ДИ [1,24, 2,84]), а медианная продолжительность ответа — 22,1 и 16,4 месяца соответственно. В других вторичных конечных точках медианное время до прогрессирования выросло на 12 месяцев при комбинированном применении: с 10 месяцев при применении плацебо плюс ТАХЭ до 22 месяцев при применении дурвалумаба / бевацизумаба плюс ТАХЭ (ОР = 0,63; 95% ДИ [0,48, 0,82]) [65].

Таким образом, сочетание локорегионарной терапии с ИКТ может стать важным достижением в лечении ГЦК, а также значительно улучшить прогноз для этих пациентов.

Заключение

Заболееваемость ГЦК в мире быстро растет, смертность остается на высоком уровне. Лучшим способом снижения является ранний скрининг и своевременная диагностика. Пациентам с данным диагнозом необходимо наблюдаться в специализированных центрах, где применяется междисциплинарный подход.

Следует отметить, что достижения в профилактике, выявлении и лечении привели к улучшению выживаемости пациентов при ГЦК, которая до недавнего времени считалась неизлечимой. Применение комбинированной терапии позволит персонализировать лечение, одновременно улучшая уход за пациентами.

Активные разработки направлены на то, чтобы лучше понять механизмы внутрен-

ней и приобретенной резистентности к имеющимся схемам, а в дальнейшем определять направления исследований следующего поколения. Уже проведен анализ, на ранней стадии оценивающий новые «тройные» схемы лечения первой линии, а также изучены новые молекулярные мишени второй линии с целью обратить вспять резистентность к ИКТ. Терапия на основе ИКТ может повысить эффективность локорегионарных и радикальных методов лечения ГЦК. Ожидаются результаты текущих исследований III фазы, включающих иммунные комбинации в более ранние линии терапии, и, если они будут положительными, будет меняться практика. В целом, включение комбинаций иммунотерапии в картину лечения ГЦК меняет естественное течение заболевания. Важно подчеркнуть, что иммунотерапия является многообещающим направлением в лечении ГЦК и в настоящее время разрабатывается множество новых комбинаций.

Использование иммунотерапии позволяет добиваться высоких показателей локального ответа на лечение. На сегодняшний день накоплен достаточный опыт для констатации факта, что иммунотерапия является безопасным и эффективным методом терапии ГЦК. Однако требуется проведение дальнейших исследований для более детальной оценки отдаленных результатов лечения, а также по выявлению оптимальных сочетаний препаратов и последовательности их использования в различных клинических ситуациях.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A. et al. Hepatocellular carcinoma // *Nat. Rev. Dis. Prim.* — 2021. — V. 7 (1). — P. 6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2022. — 252 с.
3. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359. — P. 378–390.
4. Kudo M., Finn R.S., Qin S. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* — 2018. — V. 391. — P. 1163–1173.
5. Bruix J., Qin S., Merle P. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* — 2017. — V. 389. — P. 56–66.
6. Zitvogel L., Ayyoub M., Routy B., Kroemer G. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — V. 366 (26). — P. 2443–2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690
7. Zitvogel L., Pitt J.M., Daillère R., Smyth M.J., Kroemer G. Microbiome and anticancer immunosurveillance // *Cell.* — 2016. — V. 165 (2). — P. 276–287. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.001
8. Zitvogel L., Pitt J.M., Daillère R. et al. Mouse models in oncoimmunology // *Nat. Rev. Cancer.* — 2016. — V. 16 (12). — P. 759–773. doi: 10.1038/nrc.2016.91
9. Amin A., Hammes H. The evolving landscape of immunotherapy-based combinations for frontline treatment of advanced renal cell carcinoma // *Front. Immunol.* — 2018. — V. 9. — P. 3120. doi: 10.3389/fimmu.2018.03120
10. Mazieres J., Drilon A., Lusque A. et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry // *Ann. Oncol.* — 2019. — V. 30 (8). — P. 1321–1328. doi: 10.1093/annonc/mdz167
11. Llovet J.M., Castet F., Heikenwalder M. et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2021. — V. 19 (3). — P. 151–172. doi: 10.1038/s41571-021-00573-2
12. Finn R.S., Qin S., Ikeda M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — V. 382. — P. 1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745
13. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2018. — V. 19 (7). — P. 940–952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6
14. Yau T., Kang Y.-K., Kim T.-Y. et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* — 2020. — V. 6 (11). — P. 204564. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4564
15. Llovet J.M., Baere T.D., Kulik L. et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2021. — V. 18. — P. 293–313.
16. Makarova-Rusher O.V., Medina-Echeverez J., Duffy A.G. et al. The yin and yang of evasion and immune activation in HCC // *J. Hepatol.* — 2015. — V. 62. — P. 1420–1429.
17. Shi F., Shi M., Zeng Z. et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients // *Int. J. Cancer.* — 2011. — V. 128. — P. 887–889.
18. Li H., Wu K., Tao K. et al. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2012. — V. 56. — P. 1342–1351.
19. Liu Y., Gao L.F., Liang X.H. et al. Role of Tim-3 in hepatitis B virus infection: an overview // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — V. 22. — P. 2294–2303.
20. Korangy F., Ormandy L.A., Bleck J.S. et al. Grit-1/TFSpontaneous tumor-specific humoral and cellular immune responses to NY-ESO-1 in hepatocellular carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — V. 10. — P. 4332–4341.
21. Flecken T., Schmidt N., Hild S. et al. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8+ T-cell responses in hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2014. — V. 59 (4). — P. 1415–1426.
22. Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // *Nature.* — 2014. — V. 515. — P. 568–571. doi: 10.1038/nature13954
23. Iñarrairaegui M., Melero I., Sangro B. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: facts and hopes // *Clin. Cancer Res.* — 2018. — V. 24 (7). — P. 1518–1524. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0289
24. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial // *Lancet.* — 2017. — V. 389. — P. 2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2

25. Yau T., Park J.W., Finn R.S. et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // *Lancet. Oncol.* — 2022. — V. 23 (1). — P. 77–90. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5
26. Zhu A.X., Finn R.S., Cattani S. KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — V. 36 (4S). — P. 209.
27. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P. et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind. Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — V. 38. — P. 193–202.
28. Stein S., Pishvaian M.J., Lee M.S. et al. Safety and clinical activity of 1L atezolizumab + bevacizumab in a phase Ib study in hepatocellular carcinoma (HCC) // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — V. 36. — P. 4074. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4074
29. Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B.Y. et al. LBA26 Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC) // *Ann. Oncol.* — 2018. — V. 29. — P. 718–719. doi: 10.1093/annonc/mdy424.028
30. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В. и др. Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата бевацизумаб (Авегра®, Биокад) у пациентов метастатическим колоректальным раком в рутинной клинической практике: Аполлон-11 и Союз-Аполлон//*Современная онкология.*—2021.— Т. 23, № 4. — С. 695–702.
31. Finn R.S., Qin S., Ikeda M. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — V. 39 (3). — P. 267. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267
32. Lee M., Ryoo B.Y., Hsu C.H. et al. LBA39-Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) // *Ann. Oncol.* — 2019. — V. 30. — P. 875. doi: 10.1093/annonc/mdz394.030
33. Ren Z., Xu J., Bai Y. et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2–3 study // *Lancet. Oncol.* — 2021. — V. 22. — P. 977–990.
34. Kelley R.K., Oliver W., Hazra S. et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab versus sorafenib in treatment-naïve advanced hepatocellular carcinoma: COSMIC-312 phase III study design // *Future Oncol.* — 2020. — V. 16. — P. 1525–1536.
35. Kelley R.K., Rimassa L., Cheng A.L. et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2022. — V. 23. — P. 995–1008.
36. Powles T., Drakaki A., Teoh J.Y.-C. et al. A phase 3, randomized, open-label, multicenter, global study of the efficacy and safety of durvalumab (D) + tremelimumab (T) + enfortumab vedotin (EV) or D + EV for neoadjuvant treatment in cisplatin-ineligible muscle-invasive bladder cancer (MIBC) (VOLGA) // *J. Clin. Oncol.* — 2022. — V. 40 (6). — P. 579.
37. Galsky M.D., Necchi A., Sridhar S.S. et al. A phase III, randomized, open-label, multicenter, global study of first-line durvalumab plus standard of care (SoC) chemotherapy and durvalumab plus tremelimumab, and SoC chemotherapy versus SoC chemotherapy alone in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer (NILE) // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — V. 39 (6). — P. 504.
38. Kaseb A.O., Hasanov E., Cao H.S.T. et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2022. — V. 7 (7). — P. 208–218. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00427-1
39. Duffy A.G., Ulahannan S.V., Makorova-Rusher O. et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* — 2017. — V. 66. — P. 545–551. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.029
40. Pinter M., Peck-Radosavljevic M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2018. — V. 48. — P. 598–609. doi: 10.1111/apt.14913
41. Xie Y., Xiang Y., Sheng J. et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current advances and future expectations // *J. Immunol. Res.* — 2018. — P. 8740976. doi: 10.1155/2018/8740976
42. Abou-Alfa G.K., Lau G., Kudo M. et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma // *NEJM Evid.* — 2022. — V. 1 (8). doi: 10.1056/EVIDoa2100070
43. Kelley R.K., Sangro B., Harris W. et al. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a phase I/II study // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — V. 39. — P. 2991–3001.
44. Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy // *Blood.* —

2018. — V. 131 (1). — P. 58–67.
doi: 10.1182/blood-2017-06-741033
45. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — V. 373. — P. 23–34.
46. Yan W., Liu X., Ma H. et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF-beta-mediated alternative activation of macrophages // *Gut.* — 2015. — V. 64. — P. 1593–1604.
47. Li Z., Li N., Li F. et al. Immune checkpoint proteins PD-1 and TIM-3 are both highly expressed in liver tissues and correlate with their gene polymorphisms in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma // *Medicine (Baltimore).* — 2016. — V. 95. — P. 5749.
48. Chen Y., Chang-Yong E., Gong Z.W. et al. Chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy for liver cancer // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2018. — V. 17. — P. 301–309. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.05.005.
49. Met Ö., Jensen K.M., Chamberlain C.A. et al. Principles of adoptive T cell therapy in cancer // *Semin. Immunopathol.* — 2019. — V. 41. — P. 49–58.
doi: 10.1007/s00281-018-0703-z
50. Yakoub-Agha I., Moreau A.S., Ahmad I. et al. Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant: recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC)] // *Bull. Cancer.* — 2019. — V. 106. — P. 102–109. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.12.001
51. Guo X., Jiang H., Shi B. et al. Disruption of PD-1 enhanced the anti-tumor activity of chimeric antigen receptor T cells against hepatocellular carcinoma // *Front Pharmacol.* — 2018. — V. 9. — P. 1118.
doi: 10.3389/fphar.2018.01118
52. Okita K., Izumi N., Matsui O. et al. Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study // *J. Gastroenterol.* — 2015. — V. 50. — P. 191–202. doi: 10.1007/s00535-014-0956-9
53. Bruix J., Takayama T., Mazzaferro V. et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2015. — V. 16. — P. 1344–1354.
doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9
54. Shang J., Xu S., Zhang J. et al. Efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma after resection: a meta-analysis // *Oncotarget.* — 2017. — V. 8. — P. 109723–109731.
55. Li J., Hou Y., Cai X.B., Liu B. Sorafenib after resection improves the outcome of BCLC stage C hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — V. 22. — P. 4034–4040.
56. Chen J.H., Lu L., Wen T.F. et al. Adjuvant lenvatinib in combination with TACE for hepatocellular carcinoma patients with high risk of postoperative relapse (LANCER): Interim results from a multicenter prospective cohort study // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — V. 38 (15). — P. 4580–4580.
57. Kudo M., Ueshima K., Nakahira S. et al. Adjuvant nivolumab for hepatocellular carcinoma (HCC) after surgical resection (SR) or radiofrequency ablation (RFA) (NIVOLVE): a phase 2 prospective multicenter single-arm trial and exploratory biomarker analysis 2021 // *ASCO Annual Meeting.* — 2021. Abstr #4070.
58. Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J. et al. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies // *Clin. Cancer Res.* — 2019. — V. 25. — P. 2116–2126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2293
59. Morita M., Nishida N., Sakai K. et al. Immunological microenvironment predicts the survival of the patients with hepatocellular carcinoma treated with anti-PD-1 antibody // *Liver Cancer.* — 2021. — V. 10. — P. 380–393.
60. Hack S.P., Spahn J., Chen M. et al. IMbrave 050: a Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation // *Future Oncol.* — 2020. — V. 16. — P. 975–989. doi: 10.2217/fon-2020-0162
61. Sia D., Jiao Y., Martinez-Quetglas I. et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features // *Gastroenterology.* — 2017. — V. 153. — P. 812–826.
doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.007
62. Lee M., Ryoo B.-Y., Hsu C.-H. et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) // *Ann. Oncol.* — 2019. — V. 30. — P. 875.
doi: 10.1093/annonc/mdz394.030
63. Kudo M. Adjuvant immunotherapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma // *Liver Cancer.* — 2021. — V. 10 (5). — P. 399–403.
doi: 10.1159/000518584
64. Qin S., Chen M., Cheng A.L. et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet.* — 2023. — V. 402 (10415). — P. 1835–1847.
doi: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8

65. Lencioni R., Kudo M., Erinjeri J. et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization // J. Clin. Oncol. — 2024. — V. 42 (3). — P. LBA432-LBA432. Doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA432

© И.Н. Ахметов, Рим.А. Гильфанова, Рид.А. Гильфанова, Р.А. Зефирова, С.И. Спиридонов, 2025
УДК 617.553 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-101-109

ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ АССИСТИРОВАННОЕ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ КАК СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.Н. Ахметов¹, Рим.А. Гильфанова^{1,3}, Рид.А. Гильфанова^{1,3}, Р.А. Зефирова^{1,2}, С.И. Спиридонов¹

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань

³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

VIDEO-ENDOSCOPIC ASSISTED RETROPERITONEAL DRAINAGE AS A TREATMENT FOR INFECTED PANCREATONECROSIS: A CLINICAL CASE

I.N. Akhmetov¹, Rim.A. Gilfanova^{1,3}, Reed.A. Gilfanova^{1,3}, R.A. Zefirov^{1,2}, S.I. Spiridonov¹

¹Republican Clinical Hospital, Kazan

²Kazan State Medical University, Kazan

³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Ахметов Ирек Насихович — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, тел.: +7-917-873 79 43, e-mail: irek456@yandex.ru

SPIN-код: 2352-6248, ORCID ID: 0000-0002-5771-9572

Akhmetov Irek Nasikhovich — head of department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment 2, doctor for X-ray endoscopic diagnosis and treatment SAHI «Republican Clinical Hospital» of the Ministry of Health

420064, Kazan, Orenburg Tract str., b.n. 138, tel.: + 7-917-873 79 43, e-mail: irek456@yandex.ru

SPIN Code: 2352-6248, ORCID ID: 0000-0002-5771-9572

Реферат. Уровень заболеваемости острым панкреатитом (ОП) варьируется в разных странах и регионах мира, и в последние десятилетия наблюдается тенденция к его увеличению. Это связано с рядом факторов, включая изменения в образе жизни, питании, а также улучшения диагностики и учета случаев заболевания.

Успешное лечение в случаях инфицированного панкреонекроза (ИНП) зависит от своевременного хирургического вмешательства. Подходы к лечению острого панкреатита изменились с внедрением стратегии step-up, что указывает на переход к минимально инвазивным методам.

Преимущества модифицированного этапного подхода step-up при ИНП заключаются в улучшении исходов лечения и снижении рисков, связанных с этой тяжелой патологией. Ключевые аспекты, которые делают этот подход эффективным, — применение минимально-инвазивных методов на начальных стадиях лечения. Это может включать пункции и эндоскопические методы, которые позволяют уменьшить воспаление и инфицирование с меньшими травмами для организма пациента. Подход включает систематическое планирование (этапность лечения) и проведение нескольких этапов вмешательств, начиная с наименее инвазивных. Это позволяет адаптировать тактику лечения в зависимости от реакций пациента и динамики заболевания, обеспечивая гибкость в выборе следующего этапа. Благодаря постепенному увеличению инвазивности процедур и первоначальной ориентации на минимально инвазивные методы, общая хирургическая травма значительно снижается. Это особенно важно у тяжелобольных пациентов, для которых классические обширные операции могут быть слишком рискованными. Модифицированный подход позволяет более эффективно управлять инфекцией, предотвращая ее распространение и улучшая удаление некротизированных тканей. Это способствует снижению общей бактериальной нагрузки и помогает организму быстрее восстановиться. Этапное лечение благодаря постепенному удалению поврежденных тканей и контролю инфекции ассоциируется с улучшенными показателями выживаемости пациентов. Этот подход предоставляет время для стабилизации состояния пациента и позволяет избежать ненужных осложнений. Гибкость данного подхода позволяет адаптировать план лечения под конкретные нужды и состояние пациента, учитывая индивидуальные особенности течения болезни.

Эти аспекты делают модифицированный этапный подход более предпочтительным в лечении ИНП, позволяя улучшить качество медицинской помощи и повысить шансы на успешное выздоровление.

Наша цель заключается в определении эффективности и безопасности метода видеоассистированной ретроперитонеоскопической секвестрэктомии (videoscopic assisted retroperitoneal debridemen — VARD) при лечении инфицированного панкреонекроза.

Ключевые слова: Острый некротический панкреатит, инфицированный панкреонекроз, видеоассистированная ретроперитонеоскопическая секвестрэктомия, поэтапный подход, step-up.

Abstracts. The incidence of acute pancreatitis (AP) varies in different countries and regions of the world and has shown an increasing trend in recent decades. This is due to a number of factors, including changes in lifestyle, diet, and improved diagnosis and case reporting.

Successful treatment in cases of infected pancreonecrosis (IP) depends on timely surgical intervention. Approaches to the management of acute pancreatitis have changed with the introduction of the step-up strategy, indicating a shift towards minimally invasive techniques.

The advantages of the modified step-up approach in IPN are to improve treatment outcomes and reduce the risks associated with this severe pathology. The key aspects that make this approach effective are: the use of minimally invasive techniques in the initial stages of treatment. This may include puncture and endoscopic techniques that reduce inflammation and infection with less trauma to the patient's body. The approach involves systematic planning (treatment staging) and performing several stages of interventions, starting with the least invasive. This allows treatment tactics to be adapted depending on the patient's response and the dynamics of the disease, providing flexibility in the choice of the next stage. By gradually increasing the invasiveness of procedures and initially focusing on minimally invasive techniques, overall surgical trauma is significantly reduced.

This is particularly important in critically ill patients for whom classic extensive surgery may be too risky. The modified approach allows a more effective management of infection, preventing its spread and improving the removal of necrotized tissue. This helps to reduce the overall bacterial load and helps the body to recover faster. Staged treatment, through gradual removal of damaged tissue and control of infection, is associated with improved patient survival rates. This approach allows time for the patient to stabilize and avoids unnecessary complications. The flexibility of this approach allows the treatment plan to be tailored to the specific needs and condition of the patient, taking into account the individualized course of the disease.

These aspects make the modified staged approach more preferable in the treatment of UTIs, allowing for improved quality of care and a better chance of successful recovery.

Our aim is to determine the efficacy and safety of video-assisted retroperitoneoscopic assisted retroperitoneal debridemen (VARD) in the treatment of infected pancreonecrosis.

Key words: Acute necrotizing pancreatitis, infected pancreonecrosis, video-assisted retroperitoneoscopic sequestrectomy, step-by-step approach, step-up.

Введение

Уровень заболеваемости ОП значительно варьируется между различными исследованиями из-за географических и этиологических факторов. Наблюдаются тенденции к увеличению заболеваемости, в некоторых случаях достигающей более 70 случаев на 100 тыс. человек в год [1].

Эффективное лечение такого сложного и комплексного заболевания, как тяжелый острый панкреатит, определяется знанием патогенетических механизмов, лежащих в основе его осложнений.

Тяжелый острый панкреатит, обозначаемый как персистирующая органная недостаточность, продолжающаяся более 48 ч, согласно пересмотренной классификации Атланты является самой серьезной формой ОП, при этом в пределах 20–40% случаев связаны с некротическими инфекциями [2–6]. Инфицированный панкреонекроз является важным фактором, определяющим степень тяжести панкреатита [7]. Пациенты, у которых развивается ИПН, имеют значительно более высокий уровень смертности по сравнению с теми, у кого такие инфекции отсутствуют, и этот показатель колеблется от 14 до 69% в разных исследованиях [8].

Инфицированный панкреонекроз приводит к более высоким показателям летальности по сравнению с другими формами панкреатита [9, 10].

При панкреонекрозе с инфекцией требуется не столько стремительное, сколько тщательно спланированное хирургическое вмешательство, и в этом случае первостепенное значение имеют миниинвазивные методы [11].

В последние годы подходы к лечению ОП претерпели значительные изменения. Если ранее основным методом вмешательства являлась открытая хирургическая санация или некрэктомия, нередко сопровождавшиеся высоким уровнем летальности и тяжелыми осложнениями, то сегодня медицина предлагает более щадящие и эффективные альтернативы [11].

Способы проведения некрэктомии при ОП разнообразны. Современный подход отдает предпочтение поэтапной стратегии step-up, акцентирующей внимание на минимально инвазивных методах, таких как чрескожное катетерное дренирование, эндоскопическая транслюминальная санация или некрэктомия, видеоассистированная ретроперитонеоскопическая секвестрэктомия [3, 7–10, 12–15].

На первом этапе осуществляется чрескожное или эндоскопическое дренирование [4, 6, 10, 11, 16–19]. Когда малоинвазивные или эндоскопические подходы оказались неэффективными, видеоассистированная ретроперитонеоскопическая секвестрэктомия заменила стандартную переднюю открытую некрэктомию. Процедура VARD завершает поэтапный малоинвазивный подход. Достоинства последовательного метода для пациентов с ИПН были доказаны в рандомизированном контролируемом исследовании van Santvoort H.C. et al. (2010), где процедура VARD сравнивалась с традиционной передней открытой некрэктомией [10]. В этом исследовании пациенты, прошедшие лечение методом step-up, демонстрировали более низкие показатели органной недостаточности, формирование сахарного диабета и послеоперационных грыж [10].

Комплексное лечение острого панкреатита проходит через серию трансформационных изменений и до сих пор остается актуальным как проблема. Анализ заболеваемости, клинических проявлений, патофизиологии панкреонекроза и факторов смертности ведет к постоянному поиску более точных и эффективных подходов к лечению этого сложного заболевания.

Поэтому мы приводим, как пример, случай 58-летнего пациента, которому была проведена видеоассистированная ретроперитонеоскопическая секвестрэктомия с помощью гибридной методики с использованием двух портов доступа.

Материал и методы

Мужчина, 58 лет, находился на стационарном лечении в медицинском учреждении ГАУЗ «Нижекамская центральная районная многопрофильная больница» с 07.06.2026 в течение четырех дней с диагнозом «Панкреонекроз, осложненный гнойно-септическим процессом». В первый день госпитализации ему провели лапароскопическое дренирование абсцесса в области поджелудочной железы, после чего 11.06.2024 он был переведен в отделение ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РФ в г. Казани.

При первичном обращении больной жаловался на постоянные боли в левом подреберье, иррадиирующие в поясничную область, и повышение температуры тела до 38 °С. Больным себя считает в течение 11 дней до первичной госпитализации, находился дома и не обращался за медицинской помощью. Свое заболевание связывает с нарушением диеты. В день поступления Нижнекамскую центральную районную многопрофильную больницу под контролем ультразвука было выполнено чрескожное дренирование жидкостного скопления в паракольном пространстве справа методом типа Сельдингера.

При поступлении в Республиканскую клиническую больницу анализ крови показал: содержание лейкоцитов $5,06 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов 71,1%, лимфоцитов 23,1%, гемоглобин 87 г/л, гематокрит 26,0%, тромбоциты $259\,000\text{ г}/\text{мм}^3$, креатинин 0,65 мг/дл, С-реактивный белок 164,5 мг/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 36 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 59 Ед/л, общий билирубин 8,7 мкмоль/л, прямой билирубин 2,9 мкмоль/л и амилаза 375 Ед/л. Проведенное ультразвуковое исследование показало увеличенную печень с продольным размером 178 мм и умеренно диффузное повышение эхогенности из-за жировой инфильтрации; желчный пузырь имел размеры $105 \times 33\text{ мм}$, с нормальной толщиной

стенок и без наличия камней внутри; симптом Мерфи отрицательный; поджелудочная железа на ультразвуковом исследовании не визуализировалась, внутривенные желчные протоки не были расширены, в брюшной полости свободная жидкость не определялась.

Для окончательной оценки рисков были проведены дополнительные анализы, назначено компьютерное томографическое (КТ) исследование брюшной полости. Результаты КТ выявили признаки, характерные для инфицированного панкреонекроза. Были отмечены значительные диффузные воспалительные изменения в поджелудочной железе, но без признаков обструкции панкреатического протока. Наблюдались паранекротические скопления гноя по всей длине, наибольшая концентрация которых была зафиксирована в области головки и тела железы толщиной до 63 мм, у ворот селезенки до 49 мм, ретроперитонеально справа до малого таза толщиной до 57 мм. Справа в забрюшинной области был установлен дренаж, частично дренирующий абсцесс, некротические изменения присутствовали в области тела и хвоста поджелудочной железы (рис. 1).

Пациенту был поставлен диагноз инфицированного панкреонекроза с результатами 4 балла по шкале Balthazar на основе данных контрастно усиленной КТ. Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение.

На следующий день после госпитализации под контролем ультразвука пациенту установили четыре дренажных катетера Dawson-Mueller диаметром 12 Fr по одноэтапной методике. Два катетера были помещены в область хвоста поджелудочной железы, один — в проекцию головки поджелудочной железы, а четвертый — ретроперитонеально справа.

После установки дренажей было диагностировано инфицирование, вызванное *Escherichia coli*, устойчивой к IRT (inhibitor-resistant TEM — IRT). В связи с этим была на-



Рис. 1. Изображение компьютерной томографии области поджелудочной железы. На снимке визуализируется увеличение поджелудочной железы, изменения в виде исчерченности жировой клетчатки вокруг железы, скопление свободной жидкости. Ткань железы прослеживается не полностью, определяется инфильтрация, что в совокупности может указывать на формирование парапанкреатического абсцесса

Fig. 1. Computed tomography image of the pancreas area. The image shows an enlargement of the pancreas, changes in the form of striated fatty tissue around the gland, and accumulation of free fluid. The gland tissue is not completely traced, infiltration is determined, which together may indicate the formation of a parapaneatric abscess

чата целенаправленная антибиотикотерапия под наблюдением клинического фармаколога. Для лечения были назначены меропенем и флуконазол.

У пациента отмечалось нарастающее ухудшение состояния, проявлявшееся колебаниями температуры: субфебрильной по утрам и фебрильной по вечерам в сочетании с повышением уровня воспалительных маркеров: повышение С-реактивного белка до 210 мг/л, СОЭ до 58 мм/ч.

17.06.2024 пациенту провели повторное КТ брюшной полости, которое подтвердило наличие признаков инфицированного панкреонекроза с сохраняющимися скоплениями вокруг поджелудочной железы с установленными ранее дренажами, самое крупное из

которых имело размеры 72 мм и прилегал к головке и телу поджелудочной железы, в воротах селезенки 41 мм, ретроперитонеально справа до малого таза толщиной до 35 мм, состояние после дренирования (рис. 2). Эти результаты были обсуждены, принято решение продолжать наблюдение с помощью дополнительных КТ-исследований брюшной полости в динамике. Еще одно КТ, проведенное 21.06.2024, выявило значительное образование фрагментов некротических тканей с признаками местной инфекции, главным образом локализованное между телом и хвостом поджелудочной железы.

Также 21.06.2024 выделили еще одну зону некроза у головки железы, которая не связана с основным очагом.



Рис. 2. Компьютерная томография демонстрирует нечеткие образования, окружающие поджелудочную железу. Визуализируются крупные скопления в области головки и тела (максимальный размер 72 мм). В хвостовой части поджелудочной железы определяются множественные скопления меньшего размера (максимальный размер 56 мм)

Fig. 2. Computed tomography shows fuzzy formations surrounding the pancreas. Large clusters are visualized in the area of the head and body (the maximum size is 72 mm). Multiple smaller clusters are detected in the caudal part of the pancreas (the maximum size is 56 mm)

Пассивная санация зон скопления некротической ткани путем постоянного или фракционного промывания через дренажи, к сожалению, не позволила эффективно удалять большие плотные секвестры. Также дренажные трубки могут быть закупорены большими фрагментами некротической ткани. В связи с этим была предложена альтернативная методика, направленная на более эффективное устранение данных патологических образований, — видеоассистированная ретроперитонеоскопическая секвестрэктомия.

Осмотр забрюшинного пространства проведен с использованием гибридного видео-

ассистированного доступа, включая выполнение некрэктомии.

С учетом расположения дренажей и предварительных данных о местоположении некротических изменений на КТ-снимках органов брюшной полости был осуществлен доступ к патологическому очагу через левую забрюшинную область, что оказалось наиболее близким доступом к зоне некроза. На начальном этапе был выполнен вертикальный мини-разрез длиной около 3–4 см в области левой поясницы, проходящий по средней подмышечной линии. Проведена диссекция тканей до обнажения поперечной мышцы живота. После этого рассечение продолжалось



Рис. 3. Результаты лечения с использованием метода VARD в комбинации с чрескожным дренированием, визуализируются на компьютерной томографии. Отсутствуют признаки некроза тканей и скопления жидкостей в области поджелудочной железы, что свидетельствует об эффективности данного подхода

Fig. 3. The results of treatment using the VARD method in combination with percutaneous drainage are visualized on computed tomography. There are no signs of tissue necrosis and accumulation of fluids in the pancreas, which indicates the effectiveness of this approach

до обнажения забрюшинной клетчатки, затем доступ расширялся пальцевым методом, чтобы выйти на траекторию катетерного дренижа, проходящего между селезенкой и левой почкой через забрюшинную клетчатку.

Тупой метод рассечения помогал добрать-ся до некротизированных областей некроза, ориентируясь на направление дренижа. С помощью коагуляционного инструмента была вскрыта стенка некротической полости, после чего в нее вводили 10-миллиметровую камеру и лапароскоп с углом обзора 30°. С использованием оптического троакара была идентифицирована полость с некротическими тканями вокруг поджелудочной желе-

зы. Некротические массы распространялись на области, включая малый сальник (оментальную сумку) позади желудка, что является потенциальной зоной скопления некротических материалов и жидкостей; забрюшинное пространство, где некротический процесс продвинулся к задней поверхности поджелудочной железы, и переднепанкреатическое пространство с примесью геморрагического и гнойного содержимого.

При визуальном осмотре жидкий компонент некроза орошали, а полутвердые массы удалялись с помощью зажимов. Далее некротический материал промывали раствором перекиси водорода 3% концентрации, за ко-

торым следовало промывание 0,9% физиологическим раствором и аспирация. После достижения надлежащего гемостаза в полость некроза вводились две 24-Fr силиконовые трубки с одним каналом, которые объединялись и размещались рядом с хвостом поджелудочной железы, одна служила входным, а другая выходным каналом для послеоперационного промывания.

Повторное КТ брюшной полости 26.06.2024 показало уменьшение размеров скоплений перипанкреатической жидкости. Также на КТ были видны два дренажа в проекции, примыкающей к телу и хвосту поджелудочной железы. Наличие дренажей обычно используется для удаления избыточной жидкости или гноя, что также способствует уменьшению воспаления и снижению риска возможных осложнений. Все эти факты говорят о положительной динамике в восстановлении пациента.

Пациент был выписан через 26 дней после госпитализации. Через 21 день после выписки на контрольном осмотре дренажи были удалены. Операция оказалась успешной, обеспечив быстрое восстановление, и пациент вернулся к обычной жизни. Осложнений в ходе последующих осмотров через три, шесть месяцев не обнаружено.

Заключение

Быстрое развитие лечения острого панкреатита акцентирует своевременное вмешательство, особенно при инфицировании. Малоинвазивные дренирующие методы не заменяют секвестрэктомию, выполняемую при VARD. Стратегия «поэтапного подхода» подчеркивает преимущество минимально инвазивных процедур. VARD остается ключевым методом в современной хирургии для эффективного и безопасного лечения гнойно-воспалительных процессов в забрюшинном пространстве.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки. Информация по проведенному лечению в клиниках по месту жительства не подтверждена выписками из медицинских карт стационарного больного.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация по проведенному лечению в клиниках по месту жительства не подтверждена выписками из медицинских карт стационарного больного.

Литература

1. Zheng Z., Ding Y.-X., Qu Y.-X., Cao F., Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management // *Ann. Transl. Med.* — 2021. — V. 9 (1).
2. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // *Gut.* — 2013. — V. 62. — P. 102–111.
3. Leppaniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis // *World J. Emerg. Surg.* — 2019. — V. 14. — P. 27.
4. Boxhoorn L., Voermans R.P., Bouwense S.A., Bruno M.J., Verdonk R.C., Boermeester M.A. et al. Acute pancreatitis // *Lancet.* — 2020. — V. 396 (10252). — P. 726–734.
5. Wei W., Tang Y., Peng Z. et al. Minimal-access video-assisted retroperitoneal and/or transperitoneal debridement (VARTD) in the management of infected walled-off pancreatic necrosis with deep extension: initial experience from a prospective single-arm study // *Eur. J. Med. Res.* — 2023. — V. 28. — P. 72. doi: 10.1186/s40001-023-01030-9
6. Husu H.L., Kuronen J.A., Leppaniemi A.K., Mentula P.J. Open necrosectomy in acute pancreatitis-obsolete or still useful? // *World J. Emerg. Surg.* — 2020. — V. 15 (1). — P. 21.
7. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Layer P. et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation // *Ann. Surg.* — 2012. — V. 256. — P. 875–880.

8. Tenner S., Baillie J., DeWitt J. et al. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — V. 1416. — P. 1400–1415.
9. Wei W., Tang Y., Peng Z. et al. Minimal-access video-assisted retroperitoneal and/or transperitoneal debridement (VARTD) in the management of infected walled-off pancreatic necrosis with deep extension: initial experience from a prospective single-arm study // *Eur. J. Med. Res.* — 2023. — V. 28. — P. 72. doi: 10.1186/s40001-023-01030-9
10. van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., Hofker H.S., Boermeester M.A., Dejong C.H. et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — V. 362 (16). — P. 1491–1502.
11. Husu H.L., Kuronen J.A., Leppaniemi A.K., Mentula P.J. Open necrosectomy in acute pancreatitis-obsolete or still useful? // *World J. Emerg. Surg.* — 2020. — V. 15 (1). — P. 21.
12. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology.* — 2013. — V. 13. — P. e1–e15.
13. Bakker O.J., van Santvoort H.C., van Brunschot S. et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial // *JAMA.* — 2012. — V. 307. — P. 1053–1061.
14. van Brunschot S., Fockens P., Bakker O.J. et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review // *Surg. Endosc.* — 2014. — V. 28. — P. 1425–1438.
15. Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y. et al. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis // *Gastroenterology.* — 2020. — V. 158. — P. 67–75.
16. Wu C.C., Martin D.T., Bauman B.D., Amateau S.K., Azeem N., Harmon J.V. Video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic necrosis: a single center series // *Int. J. Surg. Case Rep.* — 2022. — V. 95(107254). — 107254.
17. Marmolejo A., Romero J.A., Farell J., Ruiz-Funes A.P. Minimally invasive retroperitoneal necrosectomy: how do we do it? // *AME Surg. J.* — 2023. — V. 3. — P. 8.
18. Sohrabi C., Mathew G., Maria N., Kerwan A., Franchi T., Agha R.A. The SCARE 2023 guideline: updating consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines // *Int. J. Surg. Lond. Engl.* — 2023. — V. 109 (5). — P. 1136.
19. Rey C., Conde D., Girón F., Ayala D., Gonzalez J., Melo D. et al. Trans-gastric and trans-abdominal percutaneous drainage of acute peripancreatic fluid infected collections: a retrospective analysis // *Ann. Med. Surg. (Lond).* — 2022. — P. 79. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104080

© М.В. Бурмистров, В.А. Попов, В.Ю. Матвеев, М.А. Назмеев, Б.А. Магомедов, Р.Р. Гайсин, Р.А. Храмов, А.И. Кукушкин, 2025
УДК 616.329-072.1 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-110-119

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СПОНТАННОМ РАЗРЫВЕ ПИЩЕВОДА — СИНДРОМЕ БУРХАВЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.В. Бурмистров^{1,2}, В.А. Попов¹, В.Ю. Матвеев^{1,3}, М.А. Назмеев¹, Б.А. Магомедов¹, Р.Р. Гайсин¹,
Р.А. Храмов¹, А.И. Кукушкин¹

¹ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

²ФГАОУ ВО «Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета», г. Казань

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

USE OF ENDOSCOPIC VACUUM THERAPY FOR SPONTANEOUS ESOPHAGEAL RUPTURE — BOERHAAVE SYNDROME (CASE REPORT)

M.V. Burmistrov^{1,2}, V.A. Popov¹, V.Y. Matveev^{1,3}, M.A. Nazmееv¹, B.A. Magomedov¹, R.R. Gaisin¹,
R.A. Hramov¹, A.I. Kukushkin¹

¹State autonomous healthcare institution Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Health, Kazan

²Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Kazan

³Kazan State Medical University, Kazan

Попов Владимир Альбертович — врач-эндоскопист отделения эндоскопии, научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ

420000, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, тел.: +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru

Popov Vladimir A. — endoscopist of the endoscopy department, research fellow of the research department Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Health

138 Orenburgsky tract, Kazan, 420000, Russian Federation, tel.: +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru

Реферат. Эндоскопическая вакуумная терапия (ЭВТ) — новый и эффективный метод эндоскопического малоинвазивного лечения полнослойных дефектов пищевода и пищеводных анастомозов. Метод показал изначально успешные результаты после операций на прямой кишке в лечении параректальных абсцессов при несостоятельности анастомозов. Далее последовательно метод успешно начал использоваться при несостоятельности внутригрудных пищеводных анастомозов, а позже при острых перфорациях пищевода, включая синдром Бурхава. Считается, что ранняя диагностика (в течение первых суток) остро возникших полнослойных дефектов пищевода является решающим прогностическим фактором в выборе и результате проводимого лечения. Однако ЭВТ может быть применима и в отдаленных сроках с момента выявления перфорации. В данной статье представлен клинический случай успешного лечения при помощи ЭВТ синдрома Бурхава, который был диагностирован в поздние сроки.

Ключевые слова: эндоскопическая вакуумная терапия, синдром Бурхава, перфорация, пищевод.

Abstract. Endoscopic vacuum therapy (EVT) is a new and effective method of endoscopic minimally invasive treatment of full-thickness defects of the esophagus and esophageal anastomoses. The method showed initially successful results in rectal surgery in the treatment of pararectal abscesses in case of anastomotic failures. Subsequently, this method began to be successfully used for failures of intrathoracic esophageal anastomoses, and later for acute perforations of the esophagus, including Boerhaave syndrome. It is believed that early diagnosis (within the first day) of acutely occurring full-thickness defects of the esophagus is a decisive prognostic factor in the choice and outcome of treatment. This article presents a clinical case of successful treatment with EVT of Boerhaave syndrome, which was diagnosed at a late stage.

Key words: endoscopic vacuum therapy, Boerhaave syndrome, perforation, oesophagus.

Введение

Спонтанный разрыв пищевода (СРП), известный как синдром Бурхава, впервые был описан в 1724 г. голландским врачом Hermann Boerhaave (1668–1738), который диагностировал разрыв нижней трети пищевода при вскрытии тела гранд-адмирала голландского флота Jan Gerrit Wassenaer, умершего от медиастинита. V. Myers в 1858 г. впервые при жизни пациента диагностировал СРП, а N.W. Fink в 1947 г. сообщил о первом случае излечения СРП методом дренирования плевральной полости. Механизм возникновения синдрома Бурхава объясняется внезапным повышением внутрипищеводного давления в момент рвотных движений до 150–200 мм рт. ст. при возникшем спазме крико-эзофагеального сфинктера [1].

СРП (синдром Бурхава) имеет крайне высокую частоту смертности в 36% (до 72%) [2, 3]. Редкость этого состояния и разнообразие клинических, а также неспецифических проявлений затрудняют своевременную диагностику, которая является основным прогностическим фактором. Благоприятный прогноз исхода заболевания существенно ухудшается в следствии возникновения сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности. По данным ряда авторов, смертность от перфорации пищевода варьируется от 40 до 60%, если лечение начато спустя сутки с момента возникновения [4, 5]. Между тем хирургические способы лечения синдрома Бурхава сопряжены с высокой частотой летальности, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Показатели смертности при открытых хирургических вмешательствах достигают 30% [6]. При этом у многих пациентов требуется (до 40%) выполнение дополнительных оперативных процедур, тем самым увеличивая частоту возможных осложнений и продолжительность лечения [7]. Следует отметить, что хирургическая тактика лечения СРП до сих пор не определена, отсутствуют единые подходы [8–12].

Исходя из изложенного следует, что необходимость в поиске менее инвазивных процедур привели к разработке и внедрению новых эндоскопических технологий. Одним из перспективных направлений следует считать развитие методик внутрипросветного вакуумного эндоскопического закрытия дефекта пищевода. Эндоскопическая вакуумная терапия (ЭВТ) — новый и эффективный метод эндоскопического малоинвазивного лечения полнослойных дефектов пищевода и пищеводных анастомозов. Во всем мире имеется небольшой опыт применения ЭВТ при лечении СРП, перфорации пищевода, при диагностических исследованиях и бужировании стриктур различной этиологии, несостоятельности анастомозов после эзофагэктомии и резекции желудка, бариатрических вмешательств, фистулах после эндоскопического лечения дивертикула Ценкера [13].

ЭВТ изначально была предложена хирургами как вариант лечения хронических, инфицированных и ишемических ран [14]. Его основной принцип заключается в том, что отрицательное давление, который формирует вакуумный аспиратор через пористую губчатую систему, подсоединенную через дренажную трубку, ускоряет процесс заживления интимно прилегаемой к губке раны [15]. Показатели успеха применения ЭВТ при несостоялностях пищеводных анастомозов составляют от 78 до 100% [16–19]. Mennigen R. и соавт. [20] обобщили опыт лечения 45 пациентов с несостоятельностью анастомоза после эзофагэктомии: в группе стентированных больных ($n = 30$) эффективность получена у 63,3% пациентов; в группе пациентов с применением вакуумной терапии ($n = 15$) несостоятельность анастомоза удалось ликвидировать в 93,3% наблюдений. Ранние данные по использованию ЭВТ при ятрогенных перфорациях и синдроме Бурхава также показали очень высокий уровень успеха — до 100% при минимальной продолжительности лечения. Но эти результаты основаны на небольшом количестве случаев,

поскольку в большинстве учреждений Европы основным методом лечения перфораций пищевода является клипирование и стентирование [21–23].

Цель исследования — демонстрация клинического случая успешного внутриспросветного эндоскопического применения вакуумной системы в сочетании с видеоторакоскопической операцией при позднем выявлении синдрома Бурхаве.

Материалы и методы

В данной статье представлен клинический случай лечения пациента с синдромом Бурхаве с помощью внутриспросветной эндоскопической вакуумной системы. Особенностью данного случая является то, что с момента возникновения полнослойного разрыва пищевода до момента применения ЭВТ прошел длительный промежуток времени. Также представлена усовершенствованная модель проведения вакуумной губки в пищевод.

Клинический случай

Пациент М., 45 лет, поступил в торакальное отделение № 1 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ 23.03.2024 с жалобами на боли в правой половине грудной клетки при глубоком вдохе. Из анамнеза известно, что 19.03.2024 после возвращения с работы возникла рвота съеденной пищей с прожилками алой крови и выраженный болевой синдром в проекции эпигастрия. Бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в одну из городской больниц г. Казани, где находился на лечении с 20.03 по 23.03.2024 с диагнозом «Язвенная болезнь ДПК, осложненная состоявшимся кровотечением. Левосторонний гидропневмоторакс. Пневмомедиастенум». 21.03.2024 с целью исключения прободения полого органа была проведена видеолапароскопия. Выполнено дренирование левой плевральной полости. По согласованию с заведующим отделением

торакальной хирургии № 1 переведен в Республиканскую клиническую больницу МЗ РТ на дальнейшее лечение. При поступлении состояние пациента было оценено как средней степени тяжести. Гемодинамика стабильная, сатурация крови 95%, температура тела 36,6 °С. По данным РКТ без контрастирования выявлены признаки левосторонней нижнедолевой пневмонии, двусторонний плевральный выпот (слева с пневмотораксом на фоне дренажей).

25.03.2024 в плановом порядке выполнена эзофагогастродуоденоскопия. В ходе выполнения в нижней трети пищевода отмечалась синюшность слизистой оболочки, сморщенность складок и недостаточное расправление стенок пищевода при инсуффляции воздухом. Во время осмотра на 35 см от передних резцов в нижней трети пищевода при расправлении складок путем активной подачи воздуха по левой стенке обнаружен полнослойный линейный дефект протяженностью 1,5 см (рис. 1).

Выполнено РКТ органов грудной клетки с водорастворимым контрастированием per os: выявлены признаки затека контраста в средостение и левую плевральную полость, абсцесса средостения, гидропневмоторакса слева и гидроторакса справа; ателектаза нижней доли слева, базальных сегментов нижней доли правого легкого (рис. 2, 3).

Учитывая наличие признаков эмпиемы плевры (рис. 4, 5), пациенту в экстренном порядке под эндотрахеальным наркозом с раздельной интубацией бронхов выполнена видеоторакоскопия слева, медиастиномия, санация и дренирование плевральной полости, заднего средостения с установкой протоочно-промывной системы.

Ход операции

После обработки операционного поля растворами антисептиков в 5 межреберье слева по переднеаксиллярной линии установлен торакопорт 10 мм, 2-й и 3-й 10 мм торакопорт — в 7 и 9 межреберье по задне-

аксиллярной линии. Ревизия органов грудной клетки: в плевральной полости имеется мутная серозно-фибринозная жидкость в объеме до 200 мл. Взят бак посев. Содержимое эвакуировано с помощью электроотсоса. Проведено промывание плевральной полости 0,02% водным раствором хлоргексидина. Легкое в средних и в верхних отделах сращено с грудной стенкой. Нижняя доля в состоянии гиповентиляции, ее поверхность покрыта напластованиями фибрина толщиной до 2 мм. Parietalная плевра отечная, покрыта серо-грязным налетом толщиной до 2–3 мм. Выполнен пневмоллиз. Медиастинальная плевра имеет рассечена, вскрыто заднее нижнее средостение в проекции нижней трети пищевода. Клетчатка средостения пропитана гнойно-некротическими массами, грязно-серого цвета. С помощью электроотсоса и эндоскопических инструментов фибринозная жидкость с фибриновыми массами из плевральной полости эвакуированы. С поверхности нижней

доли фибриновые напластования удалены. Плевральная полость и заднее средостение промыты растворами антисептиков. Контроль на инородное тело, на гемостаз и аэростаз. Легкое полностью расправляется. Выполнено дренирование плевральной полости двумя трубчатыми дренажами, дренирование заднего средостения одним трубчатым дренажом типа Саратоги № 27. Затем последовательно после проведенной



Рис. 1. Концептуальная схема разработки дизайна ДКИ
Fig. 1. Conceptual diagram of the development of the DCI design

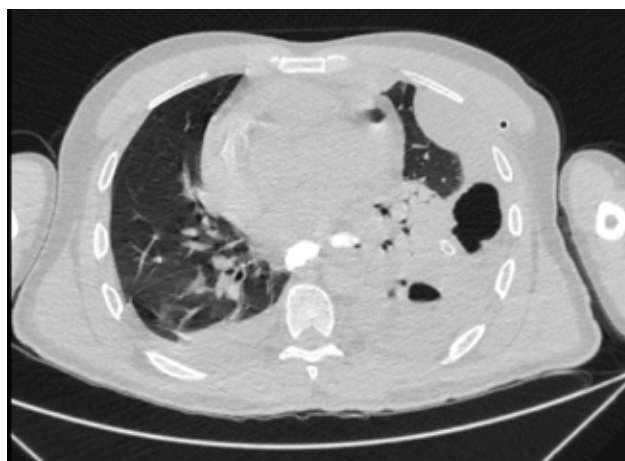


Рис. 2, 3. Ртек контрастного вещества в средостение и левую плевральную полость. РКТ признаки абсцесса средостения, гидропневмоторакса слева и гидроторакса справа; ателектаза нижней доли слева, базальных сегментов нижней доли правого легкого (компьютерные томограммы органов грудной клетки с контрастированием)

Fig. 2, 3. Leakage of contrast agent into the mediastinum and left pleural cavity. CT signs of mediastinal abscess, hydropneumothorax on the left and hydrothorax on the right; atelectasis of the lower lobe on the left, basal segments of the lower lobe of the right lung (computer tomograms of the chest organs with contrast)

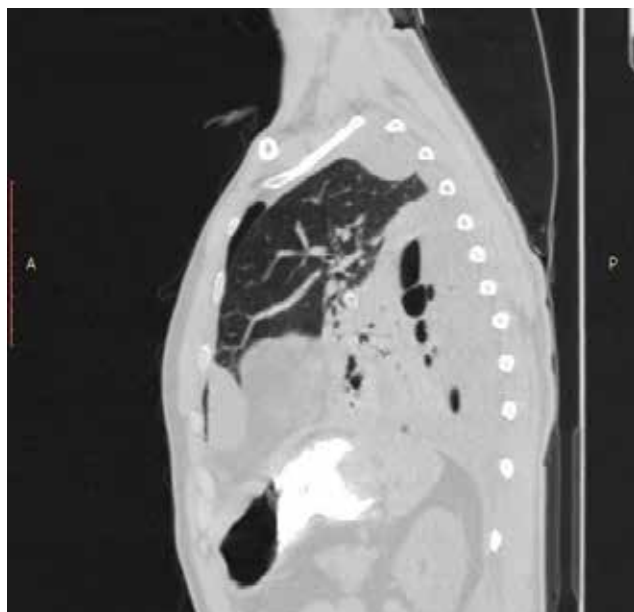


Рис. 4, 5. Эмпиема плевры (компьютерные томограммы органов грудной клетки с контрастированием)

Fig. 4, 5. Pleural empyema (computer tomograms of the chest organs with contrast)



Рис. 6. Вакуумная система
Fig. 6. Vacuum system



Рис. 7. Вакуумная система с резиновой оболочкой
Fig. 7. Vacuum system with a rubber sheath

операции выполнена повторная эзофагогастродуоденоскопия с целью определения точных размеров и локализации дефекта, установки назоинтестинального зонда в двенадцатиперстную кишку через струну-проводник для энтерального питания и установки внутриспросветной вакуумной системы. Выполнено моделирование формы и длины пористой губки таким образом, чтобы губка плотно прилегала к стенкам пищевода и перекрывала края раны на 3 см с обеих сторон. В нашем случае длина пористой губки составила 7 см (рис. 6). Затем через центральную часть губки по всей длине сформирован тоннель, в который проведена дренажная трубка с перфорационными отверстиями. Следующим шагом с помощью нити и иглы прошиты дистальный и проксимальный края губки к дренажной трубке. На дистальном крае из нити сформировано лассо для захвата эндоскопическими щипцами и продвижения вакуумной системы с помощью эндоскопа к зоне интереса.

Часто у эндоскопистов возникают сложности при проведении весьма массивной губки и эндоскопа через верхний пищеводный сфинктер. Параллельное введение губки и эндоскопа ограничивает поле зрения и может увеличить риск травмы, особенно при

проведении через глоточно-пищеводное соустье. Для предотвращения подобных технических сложностей мы предпринимаем следующий метод. После обильного смачивания губки водой на нее натягивается отрезанный кусок медицинской перчатки, смазанный вазелином (рис. 7), который при введении губки в желудок удаляется с помощью эндоскопических щипцов. Таким образом, губка при проведении становится значительно меньшего диаметра, а обработанная вазелином резиновая поверхность облегчает ее проведение.

Немаловажным аспектом является использование дистального колпачка на эндоскопе, так как это создает видимость просвета при продвижении через устье пищевода, что снижает риски травматизации. После захвата изготовленного устройства вакуумная система параллельно с эндоскопом была проведена в антральный отдел желудка, затем выполняется сбрасывание лассо, и проводится снятие освобожденными щипцами резиновой перчатки путем захвата за проксимальный край и стягивания с пористой губки. После извлечения перчатки выполняется визуальный контроль положения вакуумной системы, и дальнейшим этапом проводится подтягивание устройства к зоне интереса (рис. 8).



Рис. 8. Эндоскопическая установка вакуумной системы (эндофото)

Fig. 8. Endoscopic installation of the vacuum system (endophoto)



Рис. 9. Эпителизация краев полнослойного дефекта пищевода (эндофото)

Fig. 9. Epithelialization of the edges of a full-thickness defect of the esophagus (endophoto)

В данном случае, учитывая расположение дефекта на расстоянии от 35 до 36 см от передних резцов, губка была подтянута до 32 см таким образом, чтобы она могла перекрыть края дефекта на 3 см дистальнее и проксимальнее. Последующие замены эндоскопических вакуумных систем проводились с интервалом в три дня под эндотрахеальным наркозом. В послеоперационном периоде пациенту проводилась антибактериальная терапия широкого спектра действия. В динамике через каждые три дня осуществлялся рентгенологический контроль и раз в неделю выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки. На 10 сутки с момента оперативного вмешательства были удалены дренажи с плевральной полости и заднего средостения. Всего было выполнено три замены VAC-системы с положительным эффектом в виде активной эпителизации краев полнослойного дефекта пищевода и его закрытия (рис. 9).

На 12 сутки ВАК-аспиратор удален, выполнена эзофагоскопия: область дефекта в нижней трети пищевода полностью эпителизировалась, определяются свежие грануляции (рис. 10).

На следующий день выполнено РКТ органов грудной клетки с водорастворимым контрастированием *per os*, по данным которой признаков затека рентгеноконтрастного вещества не выявлено (рис. 11).

На рентгенологическом снимке определяются пневмофиброзные изменения в левом легком и незначительный осумкованный выпот (рис. 12).

Учитывая сохраняющийся лейкоцитоз и высокие значения С-реактивного белка, пациент находился на лечении в торакальном отделении и был выписан на 36 день после нормализации показателей анализов крови и температуры тела, а также выполнения контрольной рентгеноскопии (рис. 13, 14).

Обсуждение

Как описывалось ранее, наиболее важным прогностическим фактором при пол-

нослойных разрывах пищевода является временной интервал между его возникновением и оказанием медицинской помощи. Вариабельность клинических симптомов создает существенные сложности при диагностике синдрома Бурхава. В приведенном случае у пациента при первичном поступлении в лечебное учреждение присутствовала клиника острого живота, что потребовало выполнения лапароскопии в другом учреждении. И одновременно отсутствовали патогномичные симптомы перфорации пищевода. Немаловажным критерием для постановки правильного диагноза является сбор анамнеза. И здесь следует упомянуть, что пациент не сообщил о том, что в течение недели злоупотреблял алкоголем, после чего возникали многократные приступы рвоты. Об этом стало известно лишь в послеоперационном периоде, поэтому на догоспитальном уровне не была проведена компьютерная томография с пероральным контрастированием и эзофагоскопическая. Перфорация пищевода была диагностирована только на 5 сутки.

Другими вариантами эндоскопического закрытия дефекта являются стентирование саморасправляющимися стентами и сведение раны эндоскопическими клипсами. Использование стента в данной конкретной ситуации однозначно привело бы к его дальнейшей миграции и разгерметизации дефекта, так как у пациента отсутствовал в просвете пищевода экзофитный компонент в виде доброкачественного или злокачественного сужения, который обычно служит «якорем» для фиксации стента. Но иногда в подобных ситуациях возможно прикрепление к проксимальной воронке стента лигатур аналогично технологии Shim, представленных в стентах Mi-Tech, которые после установки стента выводятся через носовые ходы и фиксируются вокруг головы пациента, таким образом снижая риски миграции стента. Однако в нашем случае дефект располагался вблизи к пищеводно-желудочному переходу,



Рис. 10. Полная эпителизация дефекта, очаги свежих грануляций (эндифото)

Fig. 10. Complete epithelialization of the defect, foci of fresh granulation (endophoto)

что могло спровоцировать смещение стента в проксимальном направлении при рвотных позывах. Кроме того, зачастую после удаления стента в краях стента образуются циркулярные грануляции, которые в последующем могли привести к рубцовому сужению пищевода. И немаловажным фактором является непомерно высокая стоимость стентов в сравнении с ЭВТ. Другим способом эндоскопической герметизации дефекта является клипирование, но в данной ситуации, учитывая поздние сроки обнаружения дефекта, наложение эндоскопических клипс несомненно привело бы к несостоятельности шовной линии.

Заклучение

Таким образом, представленный клинический случай показывает, что использование гибридных эндоскопических технологий при поздних сроках выявления синдрома Бурхаве, который представляет собой сочетание применения ВТС с санацией и дренированием плевральных полостей и средостения с последующей установкой внутрипросветной VAC-системы по месту дефекта пищевода, является высокоэффективной технологией при спонтанном разрыве

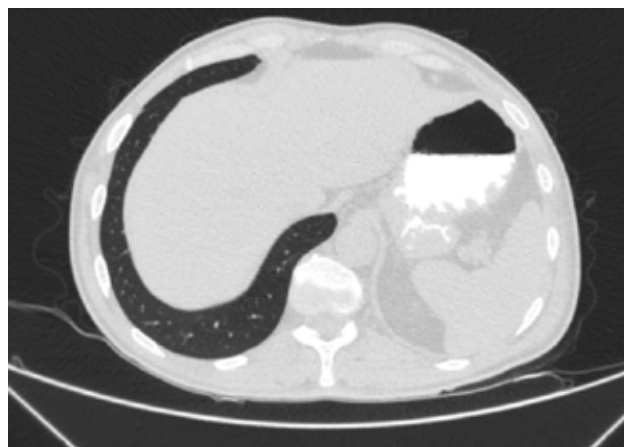


Рис. 11. Отсутствие затеков контрастного вещества (компьютерная томограмма органов грудной клетки с контрастированием)

Fig. 11. No contrast agent leaks (CT scan of chest organs with contrast)



Рис. 12. Пневмофиброзные изменения в левом легком и незначительный осумкованный выпот (рентгенологический снимок)

Fig. 12. Pneumofibrous changes in the left lung and minor encapsulated effusion (X-ray image)

пищевода. Использование ЭВТ при лечении синдрома Бурхаве является современным, органосохраняющим и перспективным методом лечения, позволяющим избежать объемных хирургических операций на пищеводе, уменьшить риск прогрессирования тяжелых гнойных осложнений, а в условиях развивающегося сепсиса минимизировать хирургическую травму, что может способ-

ствовать благоприятному исходу заболевания. Учитывая редкость возникновения спонтанных разрывов пищевода и отсутствие на сегодняшний день больших клинических исследований применения ЭВТ с обобщающими выводами, необходимо дальнейшее накопление опыта и изучение эффективности ЭВТ при синдроме Бурхава.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Кочуков В.П. Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхава) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2012. — Т. 7. — С. 83–84.
2. Gupta N.M., Kaman L. Personal management of 57 consecutive patients with esophageal perforation // Am. J. Surg. — 2004. — V. 187 (1). — P. 58–63. doi: 10.1016/j.amjsurg.2002.11.004
3. Eroglu A., Turkyilmaz A., Aydin Y., Yekeler E., Karaoglanoglu N. Current management of esophageal perforation: 20 years' experience // Dis. Esophagus. — 2009. — V. 22 (4). — P. 374–380. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00918.x
4. Jones W.G., Ginsberg R.J. Esophageal perforation: a continuing challenge // Ann. Thorac. Surg. — 1992. — V. 53 (3). — P. 534–543. doi: 10.1016/0003-4975(92)90294-E
5. Bladergroen M.R., Lowe J.E., Postlethwait R.W. Diagnosis and recommended management of esophageal perforation and rupture // Ann. Thorac. Surg. — 1986. — V. 42 (3). — P. 235–239. doi: 10.1016/S0003-4975(10)62725-7
6. Attar S., Hankins J.R., Suter C.M., Coughlin T.R., Sequeira A., McLaughlin J.S. Esophageal perforation // Ann. Thorac. Surg. — 1990. — V. 50. — P. 45–49. doi: 10.1016/0003-4975(90)90082-h
7. Brinster C.J., Singhal S., Lee L., Marshall M.B., Kaiser L.R., Kucharczuk J.C. Evolving options in the management of esophageal perforation // Ann. Thorac. Surg. — 2004. — V. 77 (4). — P. 1475–1483. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2003.08.037
8. Рабаданов К.М. Спонтанный разрыв пищевода // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2014. — Т. 6. — С. 81–83.
9. Субботин В.М., Плаксин С.А., Щеткина И.Н. Спонтанный разрыв пищевода. Клиника, диагностика, лечение // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2013. — № 2. — С. 30–34.
10. Тимербулатов В.М., Нартайлаков М.А., Авзалетдинов А.М., Тимербулатов Ш.В. Спонтанный разрыв пищевода // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2009. — Т. 2. — С. 34–37.
11. Anwuzia-Iwegby C., Al Omran Y., Heaford A. Against all odds. Conservative management of Boerhaave's syndrome // BMJ Case Rep. — 2014. — V. 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-200485
12. Gupta R.K., Sah P.L., Sapkota S. Atypical presentation of Boerhaave's syndrome // BMJ Case Rep. — 2012. — V. 2012. doi: 10.1136/bcr-2012-006368
13. Mennigen R., Harting C., Lindner K. et al. Comparison of endoscopic vacuum therapy versus stent for anastomotic leak after esophagectomy // J. Gastrointest. Surg. — 2015. — V. 19 (7). — P. 1229–1235. doi: 10.1007/s11605-015-2847-7
14. Argenta L.C., Morykwas M.J. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience // Ann. Plast. Surg. — 1997. — V. 38. — P. 563–576.
15. Glass G.E., Murphy G.F., Esmaeili A., Lai L.M., Nanchahal J. Systematic review of molecular mechanism of action of negative-pressure wound therapy // Br. J. Surg. — 2014. — V. 101. — P. 1627–1636.
16. Loske G., Schorsch T., Müller C. Endoscopic vacuum sponge therapy for esophageal defects // Surg. Endosc. — 2010. — V. 24. — P. 2531–2535.
17. Bludau M., Fuchs H.F., Herbold T., Maus M.K.H., Alakus H., Popp F. et al. Results of endoscopic vacuum-assisted closure device for treatment of upper GI leaks // Surg. Endosc. — 2018. — V. 32. — P. 1906–1914.
18. Kuehn F., Loske G., Schiffmann L., Gock M., Klar E. Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract // Surg. Endosc. — 2017. — V. 31. — P. 3449–3458.
19. Laukoetter M.G., Mennigen R., Neumann P.A., Dhayat S., Horst G., Palmes D. et al. Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (EVT): a prospective cohort study // Surg. Endosc. — 2017. — V. 31. — P. 2687–2696.

20. Mennigen R., Senninger N., Laukoetter M.G. Novel treatment options for perforations of the upper gastrointestinal tract: endoscopic vacuum therapy and over-the-scope clips // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — V. 20 (24). — P. 7767–7776.
21. Loske G., Schorsch T., Dahm C., Martens E., Müller C. Iatrogenic perforation of esophagus successfully treated with endoscopic vacuum therapy (EVT) // *Endosc. Int. Open.* — 2015. — V. 3. — P. E547–E551.
22. Loske G., Schorsch T., van Ackeren V., Schulze W., Müller C.T. Endoscopic vacuum therapy in Boerhaave's syndrome with open-pore polyurethane foam and a new open-pore film drainage // *Endoscopy.* — 2015. — V. 47 (1). — P. E410–E411.
23. Loske G., Schorsch T. Endoscopic vacuum therapy for Boerhaave's syndrome // *Chirurg.* — 2016. — V. 87. — P. 676–682.

© В.П. Нефедов, В.П. Давыдов, 2025
УДК 616.329-072.1 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-1-120-124

К ИСТОРИИ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КАЗАНСКОГО ГИДУВА (КГМА)

В.П. Нефедов, В.П. Давыдов

Патологоанатомическое отделение МСЧ ФГАОУ К(П)ФУ, Казань

ON THE HISTORY OF THE PATHOLOGY DEPARTMENT OF THE KAZAN INSTITUTE FOR ADVANCED TRAINING OF DOCTORS (KGMA)

V.P. Nefedov, B.P. Davidov

Patologoanatomicheskoye otdeleniye Kazan federal university, Kazan

Давыдов Виталий Павлович — заведующий патологоанатомическим отделением МСЧ ФГАОУ К(П)ФУ 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 13, тел.: +7-905-376-51-58, e-mail: vitaliy.davydov1972@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0151-353X

Davydov Vitaly Pavlovich — Head of the pathoanatomical department of the Kazan federal university 420012, Kazan, Mushtari str., 13, tel.: +7-905-376-51-58, e-mail: vitaliy.davydov1972@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0151-353X

Реферат. Описана судьба патологоанатомического отделения Казанского ГИДУВа (КГМА), наследником которого стало патологоанатомическое отделение Казанского федерального университета. Проанализирована деятельность четырех заведующих ПАО (И.П. Васильев, Н.А. Ибрагимова, Т.Г. Грицких, В.П. Нефедов) в 1923–2012 гг.

Целью данного исследования явилась необходимость сохранить в анналах казанской медицины сведения о патологоанатомическом отделении Казанского ГИДУВа (КГМА), которое просуществовало 90 лет и оставило яркий след в истории патологоанатомической службы.

Ключевые слова: патологоанатомическое отделение, Казанский ГИДУВ (КГМА).

Abstract. The fate of the pathoanatomical department of the Kazan Institute for Advanced Training of Doctors (KGMA), the heir of which was the pathoanatomical department of the Kazan Federal University, is described. The activity of four heads of PJSC (I.P. Vasiliev, N.A. Ibragimova, T.G. Gretsikh, V.P. Nefedov) in 1923–2012 was analyzed.

The purpose of this study was the need to preserve in the annals of Kazan medicine information about the pathoanatomical department of the Kazan Institute for Advanced Training of Doctors (KGMA), which existed for 90 years and left a bright mark in the history of the pathoanatomical service of Kazan.

Key words: pathology Department, Kazan Institute for Advanced Training of Doctors (KGMA).

Патологоанатомическое отделение (ПАО) и морг Казанского ГИДУВа начали свою трудовую деятельность в начале 20-х гг. прошлого века в связи с организацией клиник этого авторитетнейшего института. Адрес отделения менялся с годами (он был на ул. Комлева, Большой Красной, Волкова). А морг располагался (и сейчас там находится) по адресу: Бутлерова, 43, в глубине двора. Морг представлен секционным, траурным залами (для прощания родственников с покойным), кабинетом врача и холодильной камерой. Многократные проверки санэпиднадзора показали высокое качество работы сотрудников морга.

Первыми сотрудниками отделения были в довоенные годы проф. К.Г. Боль и И.П. Васильев [1]. Будучи заведующим ПАО в 1930–1949 гг., И.П. Васильев (рис. 1) уделял большое внимание качеству патологоанатомических вскрытий. Он ввел в практику проведение городских клиничко-патологоанатомических конференций. Они пользовались огромной популярностью среди врачей. По воспоминаниям одного из авторов этой статьи, в 60-х гг. прошлого столетия аудитория конференций, проводимых учеником проф. И.П. Васильева проф. Г.Г. Непряхиным во 2 корпусе КГМИ по ул. Толстого, была всегда переполнена. Такие конференции служили школой усовершенствования и повышения знаний для врачей, которые внимательно слушали выступления маститых профессоров-клиницистов во время горячих дискуссий. Среди учеников Ивана Петровича были также ведущие патологи города доценты Н.И. Вылегжанин, Н.А. Ибрагимова, Н.Ф. Порываев, Н.С. Подольский. Профессор И.П. Васильев заслуженно получил звание «Заслуженный деятель науки Татарской АССР», а спустя 4 месяца — «Заслуженный деятель науки РСФСР».

И.П. Васильев защитил докторскую диссертацию на тему «Облитерирующая пневмония и ее происхождение в связи с учением об облитерирующем бронхите» в 1913 г.

в Саратовском университете. Проф. И.В. Васильевым опубликованы 33 научные работы (из них одна в центральном журнале «Русский врач в 1915 г., 10 публикаций в «Известиях Саратовского университета» и в журнале «Врачебно-санитарная хроника Саратовского губернского земства» в 1913–1918 гг., 17 статей в «Казанском медицинском журнале» в 1908–1939 гг. Под руководством Ивана Петровича было выполнено 7 докторских и 12 кандидатских диссертаций.

После смерти И.П. Васильева в июне 1949 г. в возрасте 70 лет заведующей кафедрой патанатомии ГИДУВа и патанатомическим отделением стала доцент Н.А. Ибрагимова (рис. 2). За годы работы она провела тысячи вскрытий в морге. В период ВОВ Назига Абдулловна принимала участие во вскрытиях бойцов, умерших в эвакогоспиталях. После окончания аспирантуры у проф. И.П. Васильева она преподавала патологическую анатомию на кафедре патанатомии Казанского ГИДУВа и в Казанской фельдшерско-акушерской школе [2]. Н.А. Ибрагимова проводила большую консультативную работу, помогая сотрудникам ГИДУВа в выполнении кандидатских и докторских диссертаций с оформлением морфологических разделов. Она награждена орденом Знак Почета, значком «Отличнику здравоохранения», медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной Войне 1941–1945 гг.».

Себе на смену Н.А. Ибрагимова (с уходом на пенсию в 1973 г.) подготовила свою ученицу Т.Г. Грицких. Тамара Григорьевна Грицких (рис. 3) возглавляла ПАО с 1970 г., более 30 лет, и осуществляла патоморфологическую диагностику материала не только клиник ГИДУВа, но и из прикрепленных стационаров РКБ № 2, Республиканского туберкулезного диспансера и офтальмологической клиники [3]. Тамаре Григорьевне были присущи высокий профессионализм, эрудиция, скрупулезность в диагностике, большая ответственность в работе, интеллигентность.



Рис. 1. Васильев Иван Петрович
Fig. 1. Vasiliev Ivan Petrovich



Рис. 2. Ибрагимова Назига Абдулловна
Fig. 2. Ibragimova Naziga Abdullova



Рис. 3. Грицких Тамара Григорьевна
Fig. 3. Gretsikh Tamara Grigorievna



Рис. 4. Нефедов Валерий Петрович
Fig. 4. Nefedov Valery Petrovich

После ухода Т.Г. Грицких на пенсию в 2001 г. заведующим ПАО стал доцент В.П. Нефедов (с выходом на пенсию он оставил должность доцента кафедры КЛД Казанской медицинской академии и одновременно должность главного патологоанатома горздравотдела, которую занимал более 20 лет) [4]. Был куратором и заведующим ПАО на протяжении 40 лет, морг стал для Валерия Петровича (рис. 4) базой роста и шлифовки клинического мышления. За эти годы он провел более 100 клинико-анатомических конференций в стенах терапевтического отделения (совместно с проф. Л.А. Лушниковой, И.П. Арлиевским, Р.Г. Сайфутдиновым) и 55 городских таких конференций. [5]. По результатам вскрытий и анализа биопсионного материала им было опубликовано около 30 работ в научных журналах. Он был консультантом морфологических разделов 10 кандидатских и 2 докторских диссертаций. В.П. Нефедов выступал оппонентом 9 раз на заседаниях Ученого Совета Казанского государственного медицинского института на защитах кандидатских диссертаций. О диапазоне научных интересов В.П. Нефедова свидетельствует его книга «Избранное», изданная в 2023 г. и подводящая итог 60-летней научной деятельности автора [6]. В этом сборнике представлены ранее опубликованные статьи, которые распределены по 4 главам: «Экспериментальная патология» (20 статей), «Онкоморфология» (19 статей), «Клиническая патология» (29 статей) и «История медицины» (8 статей). Всего им опубликовано 127 научных работ, из них почти половина в журналах «Архив патологии», «Казанский медицинский журнал», «Акушерство и гинекология», «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Проблемы туберкулеза и болезней легких», «Практическая медицина», «Клиническая стоматология». «Современное искусство медицины», «Военно-медицинский российский вестник», «Поволжский онкологический вестник». Награжден значком «Отличник здравоохранения», медалями «К 1000-летию Казани», «Ветеран труда», ему присвоено звание «Заслуженный врач РТ».

Необходимо вспомнить о рядовых тружениках ПАО, лаборантах — В.Н. Гавриловой, Р.Х. Шахбазовой, Л.И. Хабибуллиной, работа которых была высококачественной и бесценной: изготовление гистологических препаратов является трудоемким и кропотливым трудом.

После отделения клиник от академии патологоанатомическое отделение КГМА реформировалось в ПАО РКБ № 3. Но морг как был, так и продолжает выполнять свои функции на протяжении 100 лет. Следует отметить, что в настоящее время этот морг остался единственным в центре Казани. С карты города исчезли морги больниц № 1, 2, 5, 15, старой клиники РКБ, городского онкодиспансера и железнодорожной больницы.

Следует остановиться на вопросе: почему ПАО и морг Казанского ГИДУВА, прослужившие ему верой и правдой около 90 лет, оказались под юрисдикцией КФУ? История вкратце такова. В 2012 г. происходит слияние РКБ № 2 и РКБ № 3 с последующей ликвидацией бывших клиник ГИДУВа (КГМА), а также патологоанатомического, рентгенологического и фтизиатрического отделений. Следует заметить, что ПАО РКБ № 2 (бывшая спецбольница) было организовано в конце 90-х гг. XX в. (первым заведующим был врач-патологоанатом Ш.Р. Сабиров, после него заведующими отделения были Л.Ю. Зайцева, К.М. Абдрашитов). РКБ № 2 никогда не имела своего морга (вскрытия трупов проводились в морге Казанского ГИДУВа), несмотря на предпринимаемые попытки строительства морга главных врачей больницы Н.И. Чугунова и А.Р. Абашева. В дальнейшем пресловутая модернизация медицины привела в 2016 г. к передаче РКБ № 2 в КФУ, стала МСЧ Казанского федерального университета. Эта метаморфоза не сказалась сильно на работе ПАО, которое возглавил опытный врач-патологоанатом и судебный медик Виталий Павлович Давыдов.

Несмотря на ликвидацию клиник КГМА, нагрузка сотрудников ПАО выросла, так как к РКБ № 2 была присоединена в 2015 г. 6 горбольница с большим объемом хирургических вмешательств. На двух врачей ПАО сейчас приходится огромный вал работы по диагностике аутопсионного, биопсионного, операционного и эндоскопического материалов. В заключение хотелось бы пожелать сотрудникам ПАО дальнейших трудовых успехов, крепкого здоровья и благополучия.

Финансирование

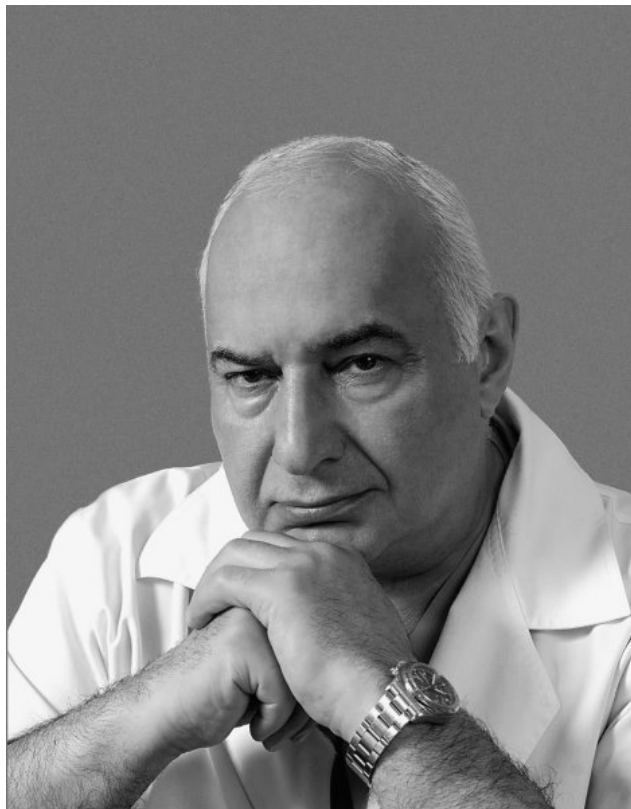
Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Непряхин Г.Г., профессор Иван Петрович Васильев // Казанский гос. мед. институт. — Казань, 1970. — 23 с.
2. Мы — история Казанской государственной медицинской академии / под ред. проф. Р.Ш. Хасанова. — Казань, 2020. — С. 414–415.
3. Нефедов В.П. 80 лет ПАО Казанского ГИДУВа и РКБ № 3 // Казанский медицинский журнал. — 2003. — № 5. — С. 393–394.
4. Нефедов В.П. 50 лет в патологической анатомии // Актуальные вопросы общей патологии. Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 150-летию кафедры патологической анатомии. — Казань, 2015. — С. 35–45.
5. Нефедов В.П., Шакирова А.З. К истории Казанской патологоанатомической службы. — Казань, 2024. — 27 с.
6. Нефедов В.П. Избранное (сборник опубликованных научных работ). — Казань: ИД «МедДок», 2023. — 164 с.



8 февраля 2025 г. после тяжелой и продолжительной болезни скончался академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, экс-директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Михаил Иванович Давыдов.

Михаил Иванович родился 11 октября 1947 г. в Конотопе Сумской области Украинской ССР в семье служащего. Решение стать врачом Михаил Иванович принял будучи взрослым, сформировавшимся человеком. После окончания военного училища Михаил Иванович три года служил в воздушно-десантных войсках, когда понял: его призвание — спасать жизни. По окончании Сеченовского университета вся профессиональная жизнь академика М.И. Давыдова была связана с онкологическим центром им. Н.Н. Блохина. Здесь он прошел путь от ординатора до директора центра. Свою трудовую деятельность Михаил Ивано-

вич начал, когда директором онкологического центра был академик Николай Николаевич Блохин, которого Михаил Иванович считал своим учителем.

Михаил Иванович Давыдов внес огромный вклад в формирование и развитие российской школы онкохирургии, ныне известной во всем мире. Научная и практическая деятельность Михаила Ивановича была посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методов хирургического лечения пациентов с опухолями легких, пищевода, желудка и средостения.

Им внедрены в клиническую практику методики предоперационной системной и внутриартериальной регионарной химиотерапии опухолей желудка.

Совместно с коллегами кардиохирургами Михаил Иванович заложил основы кардиохирургии онкологических пациентов, существенно расширив возможности лечения рака. Михаил Иванович передавал своим многочисленным ученикам не только знания, обучая виртуозной хирургической технике, но и свое уникальное отношение к жизни, профессии и пациентам.

С онкологами Татарстана связывали теплые профессиональные отношения, Приволжский филиал НМИЦ онкологии МЗ РФ им. Н.Н. Блохина более 10 лет работал в РКОД МЗ РТ.

Михаил Давыдов был и будет ярчайшей звездой онкохирургии, изменившей представления об онкологии, еще на один шаг приблизив человечество к победе над раком. Он навсегда останется в сердцах его учеников, соратников, коллег, друзей и тысяч пациентов.

Коллективы кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и РКОД МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала, редколлегия журнала «Поволжский онкологический вестник» выражают глубокие соболезнования родным и близким.

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по следующим специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, базы метаанных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте www.oncovestnik.ru

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Общие требования по предоставлению рукописей

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном виде по адресу ответственного секретаря: klg5@mail.ru, Карпенко Л.Г., +7 987 290 23 36.

В печатном виде — по адресу: 4200126, г. Казань, ул. Бутлерова, 36, а/я 27.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждается, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала.

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала (www.oncovestnik.ru).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта www.oncovestnik.ru.

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

- заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
- статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

3. Требования к соблюдению этических норм

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуется избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо указать, что

в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата A4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате *.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, записанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6х9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуются следующим образом: фамилия первого автора_краткое описание, например: «Петров_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты www.udc.biblio.uspu.ru, www.kod-udk.narod.ru, www.gyrnal.ru > udk/ru/),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);

– сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;

– информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;

– подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие подразделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи.

Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено.

При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translation-services/> (печуся платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу www.amwa.org (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу www.councilscienceeditors.org (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу www.sspnet.org (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимально эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запятые.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

Введение. Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

Материал и методы. В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст

пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

Результаты. В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, проценты), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

Обсуждение. Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

Заключение. В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Приставленный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:

1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы. Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью:

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Оpubл. 10.09.2012. Булл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // J. Clin. Oncol. –2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ. В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Пристатейный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год Месяц Дата; Том (Номер журнала): Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85–94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. J. Clin. Oncol. 2015 Nov 11;33(31):3675–6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6х9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к ри-

сунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате *.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel.

В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

6. Порядок рецензирования и редактирования статей

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала www.oncovestnik.ru и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4 Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентам (см. п. 12).

6.5 Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6 Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубликованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии

подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки/с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке/снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

**Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, а/я 27.
КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Ответственному секретарю журнала «Поволжский онкологический вестник»
Карпенко Луизе Гайнутдиновне
e-mail: klg5@mail.ru
Тел. +7-987-290-23-36**

Уважаемые коллеги!

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).