

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: 10.32000/2078-1466-2023-3

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

## 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

## АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

## FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

## 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

## ИЗДАТЕЛЬ:

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

## PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika  
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

## 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

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,  
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14  
Подписано в печать: 05.10.2023  
Дата выхода: 07.10.2023  
Свободная цена  
Тираж: 2 000 экз.



Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation  
Passed for printing: 5 October May 2023  
Date of issue: 7 October 2023  
Free price  
Number of copies: 2 000

**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 рентгенохирургических 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** — 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 РТ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

**Бурмистров Михаил Владимирович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО КФУ, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 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 с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО 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)

**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** — 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, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (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 (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 пост-дипломного образования КФУ, 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)

**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 рентгенорадиологии Росмедтехнологий» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

**Суконко Олег Григорьевич** — кандидат медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Лесной, Республика Беларусь)

**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» (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 (Нижний Новгород, Россия)

**Чичеватов Дмитрий Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

**Чойнзонов Евгений Лхаматирович** — 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  
**Смирнов Владимир Викторович** (Ульяновск)  
**Вертянкин Сергей Викторович** (Саратов)  
**Гамаюнов Сергей Викторович** (Нижний Новгород)  
**Измайлов Аделя Альбертович** (Уфа)  
**Кудяков Лев Александрович** (Оренбург)  
**Бакин Сергей Анатольевич** (Киров)  
**Акишина Зинаида Васильевна** (Пермь)

**Морозов Михаил Юрьевич** (Саранск)  
**Вазанов Андрей Аткивович** (Чебоксары)  
**Орлов Андрей Евгеньевич** (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** — 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. Boychuk** — 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), Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 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, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, Russia)

**Georgiy Chernev** — 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 with courses of Oncology and Pathological Anatomy 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)

**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. Imyanitov** — 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), 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 (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 (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 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)

**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)

**Oleg G. Sukonko** — PhD (Medicine), Professor, Director of the Republic Scientific-Practical Center for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov (Lesnoy, Belarus)

**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 (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 (Nizhny Novgorod, Russia)

**Dmitriy A. Chichevatov** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University

**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 NRMС 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

**Vladimir V. Smirnov** (Ulyanovsk)

**Sergey V. Vertyankin** (Saratov)

**Sergey V. Gamayunov** (Nizhny Novgorod)

**Adel A. Izmailov** (Ufa)

**Lev A. Kudryakov** (Orenburg)

**Sergey A. Bakin** (Kirov)

**Zinaida V. Akishina** (Perm)

**Mikhail Yu. Morozov** (Saransk)

**Andrey A. Vazanov** (Cheboksary)

**Andrey E. Orlov** (Samara)

**Alexander S. Frolov** (Tolyatti)

**Anton A. Stolyarov** (Penza)

**Viktor G. Zavarzin** (Izhevsk)

**Alexander N. Printsev** (Yoshkar-Ola)

## **Содержание**

### **Клинические исследования и опыт в онкологии**

*В.В. Лозовая, О.А. Малихова, А.О. Туманян, О.А. Гусарова*  
**Осложнения после перенесенной чрескожной эндоскопической гастростомии PUSH- и PULL- методами у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации.....8**

*I.A. Bogomolova, D.R. Dolgova, I.O. Kolodiy, I.I. Antoneeva*  
**Прогноз чувствительности пациентов с колоректальным раком к химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX на основании индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам.....17**

*Л.М. Забегина, М.А. Беляев, К.Е. Кацуба, А.В. Шалаев, Д.С. Плевако, А.Ю. Гаранин, Л.А. Логвин, А.А. Свечкова, В.В. Шаройко, А.В. Малек*  
**Количественный анализ внеклеточных нановезикул с помощью AuNP-аптасенсора: новые возможности диагностики рака желудка.....26**

*О.Ю. Карпунхин, Р.Р. Шакиров, М.А. Назмеев, Р.А. Храмов*  
**Опыт эндоскопической дилатации толстой кишки при стриктурах различной этиологии.....41**

*И.С. Малков, В.Н. Коробков, В.А. Филиппов, М.Р. Тагиров, И.Н. Ярмушов, А.М. Зайнутдинов, Х.М. Халилов, Е.А. Симуризин*  
**Особенности диагностики и хирургического лечения болезни Крона.....48**

*О.В. Моров, Р.Ш. Хасанов, Т.М. Сафуллин*  
**Брахитерапия низкой мощности дозы локализованного рака предстательной железы: отдаленные результаты лечения 498 пациентов.....59**

*Н.Х. Зейналова*  
**Заболеваемость и смертность от рака ободочной кишки в Азербайджанской Республике в 2022 году.....71**

*В.Н. Журман*  
**Применение алгоритма машинного обучения для прогнозирования выживаемости пациентов с раком яичников.....76**

### **Обзор литературы**

*А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров, А.Н. Чугунов, М.А. Назмеев, Р.Р. Зайнутдинов*  
**Стентирование пищевода (обзор литературы).....88**

### **Клинический случай**

*И.З. Галиев, С.В. Зинченко, Е.Ю. Мингалимова*  
**Интраоперационная идентификация паращитовидных желез у пациента с третичным гиперпаратиреозом (клинический случай).....96**

## **Content**

### **Clinical research and experience in oncology**

*V.V. Lozovaya, O.A. Malikhova, A.O. Tumanyan, O.A. Gusarova*  
**Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy by PUSH- and PULL- methods in patients with malignant tumors of different localization.....8**

*I.A. Bogomolova, D.R. Dolgova, I.O. Kolodiy, I.I. Antoneeva*  
**Prediction of the sensitivity of patients with colorectal cancer to FOLFOX/XELOX chemotherapy based on the neutrophil to lymphocyte ratio index.....17**

*L.M. Zabegina, M.A. Belyaev, K.E. Katsuba, A.V. Shalaev, D.S. Plevako, A.Yu. Garanin, L.A. Logvin, A.A. Svecchkova, V.V. Sharoyko, A.V. Malek*  
**Quantification of small extracellular vesicles by AuNP-aptasensor as innovative approach for gastric cancer diagnosis.....26**

*O.Yu. Karpukhin, R.R. Shakirov, M.A. Nazmееv, R.A. Khramov*  
**Experience of endoscopic dilation of colonic strictures of various etiologies.....41**

*I.S. Malkov, V.N. Korobkov, V.A. Filippov, M.R. Tagirov, I.N. Yarmushov, A.M. Zaynutdinov, Kh.M. Khalilov, E.A. Simurzin*  
**Peculiarities of diagnostics and surgical treatment of Crohn disease.....48**

*O.V. Morov, R.Sh. Khasanov, T.M. Safullin*  
**Low dose rate brachytherapy for localized prostate cancer: long-term outcomes in 498 patients.....59**

*N.H. Zeynalova*  
**Incidence and mortality of colon cancer in the Republic of Azerbaijan in 2022.....71**

*V.N. Zhurman*  
**Application of a machine learning algorithm for survival of patients with ovarian cancer prediction.....76**

### **Literature review**

*A.I. Ivanov, V.A. Popov, M.V. Burmistrov, A.N. Chugunov, M.A. Nazmееv, R.R. Zaynutdinov*  
**Esophageal stenting (literature review).....88**

### **Clinical case**

*I.Z. Galiev, S.V. Zinchenko, E.Yu. Mingalimova*  
**Intraoperative identification of the parathyroid gland in a patient with tertiary hyperparathyroidism (clinical case).....96**

**Содержание**

*В.Ю. Ивашков, А.В. Колсанов, П.Н. Магомедова, С.В. Семенов,  
А.Н. Николаенко, Р.И. Дахкильгова, И. Г. Арутюнов, А.А. Орлов,  
А.С. Байрамова*

**Клинический пример использования аддитивных технологий для индивидуализации микрохирургической реконструкции нижней челюсти.....101**

*И.С. Малков, М.Р. Тагиров, В.А. Филиппов, Б.А. Канаев*  
**Лечебно-диагностическая тактика при инвагинации дивертикула Меккеля. Описание клинического случая.....109**

*М.В. Бурмистров, А.А. Смирнов, М.А. Назмеев*  
**Первый опыт пероральной эндоскопической миотомии в Республике Татарстан.....113**

*К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин,  
И.А. Меньшикова, В.С. Чалов, Н.И. Султанбаева, А.Ш. Резяпова*  
**Акалабрутиниб и возможности терапии хронического лимфолейкоза в последующих линиях у коморбидного пациента. Клиническое наблюдение.....120**

**Правила оформления статей.....131**

**Content**

*V.Yu. Ivashkov, A.V. Kolsanov, P.N. Magomedova, S.V. Semenov,  
A.N. Nikolaenko, R.I. Dakhkilgova, I.G. Arutyunov, A.A. Orlov,  
A.S. Bayramova*

**The use of additive technologies in the individualization of microsurgical mandible reconstruction. Clinical case.....101**

*I.S. Malkov, M.R. Tagirov, V.A. Filippov, B.A. Kanaev*  
**Therapeutic and diagnostic tactics for invagination Meckel's diverticulum. Clinical case report.....109**

*M.V. Burmistrov, A.A. Smirnov, M.A. Nazmeev*  
**The first experience of peroral endoscopic myotomy in the Republic of Tatarstan.....113**

*K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, I.A. Menshikova,  
V.S. Chalov, N.I. Sultanbaeva, A.Sh. Rezyapova*  
**Acalabrutinib and the possibilities of therapy of chronic lymphocytic leukemia in subsequent lines in a comorbid patient. Clinical observation.....120**

**Rules of formatting the articles.....131**



© В.В. Лозовая, О.А. Малихова, А.О. Туманян, О.А. Гусарова, 2023  
УДК 616-006.6-031.81-083.2 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-8-16

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМИИ PUSH- И PULL- МЕТОДАМИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

*В.В. Лозовая<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>1,2</sup>, А.О. Туманян<sup>1</sup>, О.А. Гусарова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва

## COMPLICATIONS AFTER PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY BY PUSH- AND PULL- METHODS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF DIFFERENT LOCALIZATION

*V.V. Lozovaya<sup>1</sup>, O.A. Malikhova<sup>1,2</sup>, A.O. Tumanyan<sup>1</sup>, O.A. Gusarova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

**Лозовая Валерия Витальевна** — врач-эндоскопист отдела эндоскопии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ассистент кафедры последипломного образования врачей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел. +7-985-136-12-78, e-mail: lera.lozovaya@bk.ru, ORCID ID: 0000-0001-6262-7763

**Lozovaya Valeriya V.** — Endoscopist of the Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, assistant of the Department of Postgraduate Education of Doctors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russian Federation, tel. +7-985-136-12-78, e-mail: lera.lozovaya@bk.ru, ORCID ID: 0000-0001-6262-7763

**Реферат.** Чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ) является эффективным и безопасным методом нутритивной поддержки у пациентов с низким индексом массы тела и невозможностью перорального приема пищи. К основным показаниям к ЧЭГ относятся злокачественные новообразования верхних отделов ЖКТ (желудочно-кишечный тракт) опухоли головы и шеи, нейромоторная дисфункция ЖКТ. Существуют два метода установки эндоскопической гастростомы — PUSH (метод «проталкивания») и PULL (метод «протягивания»). В настоящее время в России отсутствуют клинические исследования, направленные на изучение корреляции между методом ЧЭГ и риском развития послеоперационных осложнений.

**Цель** — сравнить частоту и варианты развития осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями после проведения ЧЭГ PUSH- и PULL- методами.

**Материал и методы.** В ретроспективном исследовании, проведенном на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января по декабрь 2022 г., были проанализированы результаты ЧЭГ 51 пациента (100%) со злокачественными новообразованиями различной локализации. Всем пациентам на первом этапе была выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью определения возможности и метода проведения ЧЭГ. На втором этапе проводилась ЧЭГ.

**Результаты.** Группу исследования составили 51 пациент (100%) преимущественно старше 18 лет (N=39; 76,5%). В исследование были включены 45% мужчин (N=23) и 55% женщин (N=28). Основным показанием для ЧЭГ в 55% наблюдений (N=28) являлось развитие дисфагии. Наиболее часто локализация опухоли соответствовала области головы и шеи (N=19; 37,3%) и пищевода (N=17; 33,3%). В 62,7% наблюдений (N=32) ЧЭГ выполнялась PULL-методом, в 37,3% (N=19) — PUSH-методом. Достоверной корреляции между методом ЧЭГ, типом гастростомы и характером развития осложнений в послеоперационном периоде отмечено не было ( $p > 0,3$ ), однако частота развития осложнений была в 4 раза выше у пациентов с PULL-методом ЧЭГ.

**Выводы.** Несмотря на отсутствие достоверной корреляции между методом выполнения ЧЭГ и риском развития осложнений, PUSH-метод в сравнении с PULL-методом показывает большую безопасность и может быть рекомендован в качестве более предпочтительного у пациентов со злокачественными новообразованиями, в частности опухолях головы и шеи и пищевода. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения на большей группе пациентов.

**Ключевые слова:** ЧЭГ, чрескожная эндоскопически-ассистированная пункционная гастростомия, PUSH-метод, PULL-метод, эндоскопия, осложнения, опухоли головы и шеи, рак пищевода.

**Abstract**

**Background.** Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is an effective and safe method of nutritional support in patients with a low body mass index and the inability to eat orally. The main indications for PEG include malignant neoplasms of the upper GIT, tumors of the head and neck, neuromotor dysfunction of the GIT. There are two methods for inserting an endoscopic gastrostomy, PUSH (push method) and PULL (pull method), which is the most widely used by endoscopists in their daily practice. Currently, there are no clinical studies in Russia aimed at comparing two different PEG methods and studying the correlation between the method and the risk of postoperative complications.

**Aims** — to compare the incidence and development of complications in patients with cancer after PEG using PUSH- and PULL-methods.

**Material and methods.** In a retrospective study conducted on the basis of the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia in the period from January to December 2022, the results of PEG were analyzed in 51 patients (100%) with malignant tumors of different localization. All patients at the first stage underwent diagnostic esophagogastroduodenoscopy (EGDS) to determine the possibility and the method of PEG. At the second stage, PEG was performed.

**Results.** The study group consisted of 51 patients (100%) of predominantly adult age (age >18 years) (N=39; 76,5%). The study included 45% of men (N=23) and 55% of women (N=28). The main indication for PEG in 55% of cases (N=28) was the development of dysphagia. Most often, the localization of the tumor corresponded to the head and neck (N=19; 37,3%) and esophagus (N=17; 33,3%). In 62,7% of cases (N=32) PEG was performed by the PULL method, in 37,3% (N=19) by the PUSH method. There was no significant correlation between the PEG method, the type of gastrostomy, and the nature of the development of complications in the postoperative period ( $p > 0,3$ ), however, the incidence of complications was 4 times higher in patients with the PULL PEG method.

**Conclusion.** Despite the absence of a significant correlation between the method of performing PEG and the risk of complications, the PUSH method, in comparison with the PULL method, shows greater safety and can be recommended as more preferable in patients with malignant tumors, in particular, tumors of the head, neck and esophagus. The results obtained require further study in a larger group of patients.

**Key words:** PEG, percutaneous endoscopically-assisted puncture gastrostomy, PUSH method, PULL method, endoscopy, complications, head and neck tumors, esophageal cancer.

**Введение**

Впервые метод чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ) pull-through (PULL-метод) или метод «вытягивания» был описан в 1979 г. Gauderer и соавт.: под эндоскопическим контролем выполнялось чрескожное проведение проводника через переднюю брюшную стенку в просвет желудка, далее с помощью эндоскопических щипцов проксимальный край проводника выводился в ротовую полость, к которому фиксировали гастростомическую трубку, затем осуществлялось позиционирование гастростомической трубки в просвете желудка и ее фиксация ретенционными дисками со стороны желудка и на передней брюшной стенке [1]. Данный метод являлся стандартом для ЧЭГ на протяжении многих лет.

В 2007 г. Тоуама и соавт. был предложен новый — PUSH-метод выполнения ЧЭГ, основанный на чрескожной пункции стен-

ки желудка, с последующим бужированием гастростомического отверстия до нужного диаметра и заведением гастростомической трубки [2, 3]. Данный метод является менее травматичным по сравнению с PULL-методом и более предпочтительным у пациентов с заболеваниями пищевода, опухолями головы и шеи, тризме, а также у пациентов детского возраста [4, 5]. Тем не менее, в настоящее время, согласно рекомендациям Европейского общества гастроэнтерологов (ESGE), стандартным методом проведения ЧЭГ является PULL-метод, при невозможности применения которого используется PUSH-метод [6].

Несмотря на высокие показатели эффективности и безопасности ЧЭГ, как и у любого хирургического вмешательства, существует риск развития послеоперационных осложнений [3, 7]. К основным видам осложнений, возникающим во время проведения ЧЭГ и

и в послеоперационном периоде относятся: кровотечения, перфорация полых органов, раневая инфекция и пр. (табл. 1) [3].

По данным про- и ретроспективных мультицентровых исследований частота развития осложнений при PULL- и PUSH- методах ЧЭГ переменна [6, 8-13]. Результаты ис-

следований достаточно противоречивы и, несмотря на большую когорту пациентов, включенных в мета-анализ, судить о безопасности того или иного метода не представляется возможным, что говорит об актуальности и необходимости проведения новых многоцентровых исследований [6, 8-13].

**Таблица 1.** Основные виды осложнений при/после проведения ЧЭГ  
**Table 1.** The main types of complications during/after PEG

Осложнения, возникающие во время проведения ЧЭГ	Осложнения, возникающие в послеоперационном периоде
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повреждение внутренних органов</li> <li>• Кровотечение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раневая инфекция/абсцесс</li> <li>• «Бампер-синдром»</li> <li>• Обструкция выходного отдела желудка</li> <li>• Гастропарез</li> </ul>

### **Материал и методы**

В ретроспективное исследование, проходившее на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» за период с января по декабрь 2022 г., были включены 51 пациент со злокачественными новообразованиями головы и шеи, головного мозга, пищевода, заднего средостения, забрюшинного пространства, почки, опорно-двигательного аппарата и лимфопролиферативными заболеваниями.

С целью нутритивной поддержки всем пациентам была выполнена чрескожная эндоскопическая гастростомия PULL- или PUSH- методами. Выбор метода установки гастростомы определялся возрастом пациента, особенностями локализации и размерами опухоли.

Всем пациентам на первом этапе была выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью определения возможности проведения ЧЭГ, определения типа гастростомы и метода установки. На втором этапе проводилась ЧЭГ PUSH- или PULL-методом.

Вне зависимости от метода выполнения ЧЭГ всем пациентам в день оперативного вмешательства с превентивной целью осуществлялось внутримышечное введение

антибиотика широкого спектра действия. Оперативное вмешательство проводилось строго натощак, в положении больного на спине, под анестезиологическим контролем. Установка ЧЭГ выполнялась бригадой, состоящей из пяти человек — врача-эндоскописта, врача-ассистента, врача-анестезиолога, эндоскопической и анестезиологической медицинской сестры.

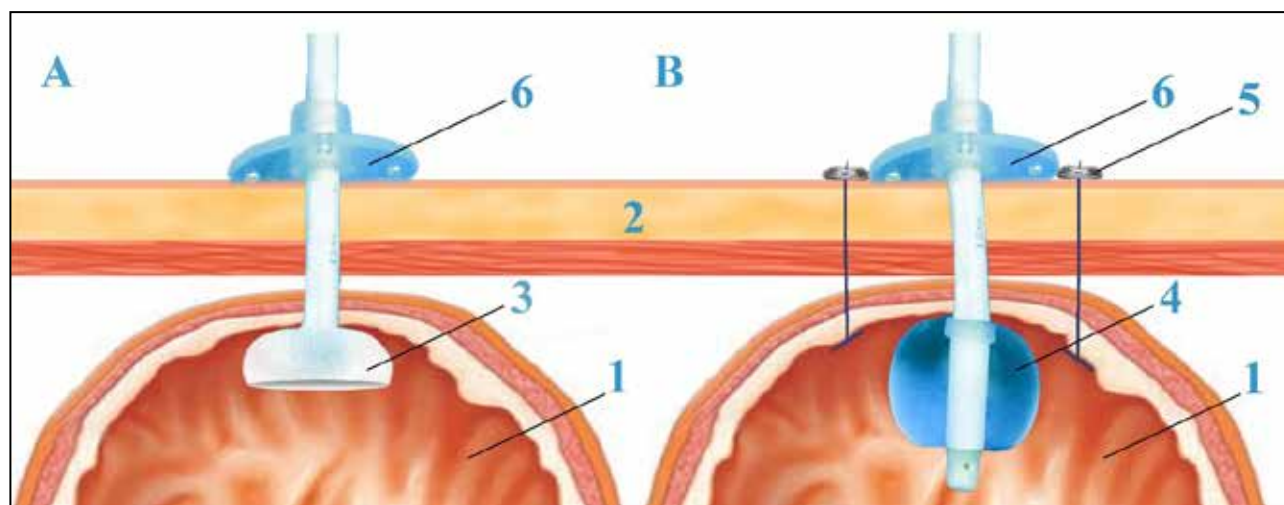
Оперативное вмешательство начиналось с обработки кожи передней брюшной стенки стерильными салфетками, смоченными дезсредствами и раствором Бетадина, после чего изолировали операционное поле стерильным бельем. Врач-ассистент выполнял ЭГДС с инсуффляцией  $O_2$  до полного расправления стенок и складок желудка. Выполнялась диафаноскопия и пальпация передней брюшной стенки с целью определения оптимального места для установки гастростомы. При выполнении ЧЭГ PULL-методом осуществлялось введение в подкожную жировую клетчатку области предполагаемой пункции 5 мл 2,0% раствора Лидокаина, далее осуществлялся разрез кожи, протяженностью 5-7 мм, и чрескожная пункция передней стенки желудка. Через пункционную иглу в просвет желудка проводился проводник, захват которого осуществ-

лялся биопсийными щипцами, проведенными через инструментальный канал эндоскопа. После выведения проводника в ротовую полость, к его дистальному краю фиксировалась гастростомическая трубка, в последующем низведенная в желудок путем тракции. Со стороны передней брюшной стенки гастростомическая трубка фиксировалась с помощью антибампера, на поверхность которого накладывали стерильную салфетку (рис. 1А). При выполнении ЧЭГ PUSH-методом осуществлялась гастроплексия с помощью трех Т-образных фиксаторов с формированием равнобедренного треугольника, в центре которого производился разрез кожи, протяженностью 5-7 мм, и чрескожная пункция передней стенки желудка. Через пункционную иглу в просвет желудка проводился проводник, по которому поступательно осуществлялось бужирование гастростомического отверстия до нужного диаметра. В сформированное гастростомическое отверстие устанавливалась гастростомическая трубка нужного размера с од-

новременным выведением дилатора из просвета желудка. Интрагастральная часть гастростомической трубки наполнялась 3-8 мл (в зависимости от размера гастростомического баллона) дистиллированной воды. На область гастростомы со стороны кожи передней брюшной стенки накладывали стерильную салфетку (рис. 1А, В).

Все пациенты после проведения ЧЭГ находились под наблюдением лечащих врачей в стационаре в течение 3-5 дней. При развитии осложнений сроки госпитализации были увеличены до 10-14 дней. Постинтервенционные осложнения и смертность, обусловленные ЧЭГ, отслеживали в течение 60 дней после оперативного вмешательства.

Статистический анализ материала проводили с использованием пакета программ IBM SPSS (версия 23). Различия между группами по категориальным параметрам оценивали с использованием таблиц 2x2, использовали точный тест Фишера для малых выборок, всегда использовали 2-сторонний р.



**Рис. 1.** Схематические особенности строения гастростомических трубок, используемых при ЧЭГ: А — гастростомическая трубка, используемая при PULL-методе ЧЭГ; В — гастростомическая трубка, используемая при PUSH-методе ЧЭГ; 1 — просвет желудка; 2 — передняя брюшная стенка; 3 — диск для внутренней фиксации; 4 — баллон; 5 — Т-анкер; 6 — внешний фиксирующий диск

**Fig. 1.** Schematic features of the structure of gastrostomy tubes used in PEG: А — gastrostomy tube used in the PULL PEG method; В — gastrostomy tube used in the PUSH PEG method; 1 — lumen of the stomach; 2 — anterior abdominal wall; 3 — disk for internal fixation; 4 — balloon; 5 — T-anchor; 6 — external fixing disk

### **Результаты**

В ретроспективном исследовании, проведенном на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января по декабрь 2022 г., были проанализированы результаты ЧЭГ 51 пациента (100%) — 23 мужчины (45%) и 28 женщин (55%), со злокачественными новообразованиями различной локализации. Большую часть исследования составили пациенты со злокачественными опухолями головы и шеи (N=19; 37,3%) и пищевода (N=17; 33,3%). Средний возраст пациентов составил 46,3 года с диапазоном от 0,4 до 94 лет. Возрастной особенностью распределения больных являлось включение в исследование пациентов детского возраста (возраст <18 лет), составивших 23,5% наблюдений (N=12). Основными показаниями для проведения ЧЭГ являлись: 1) нейромоторная дисфункция, клинически проявляющаяся в виде непрекращающейся рвоты на фоне проведения ПХТ (полихимиотерапия), рецидивирующей аспирации, дисфагии и снижения сознания (N=15; 29,4%); 2) дисфагия 3-4 степени (N=28; 55,0%) в качестве паллиативного лечения с целью нутритивной поддержки; 3) постлучевые изменения рото- и гортаноглотки (N=8; 15,6%). В 62,7% наблюдений (N=32) ЧЭГ выполнялась PULL-методом, в 37,3% (N=19) — PUSH-методом. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) PUSH-метод ЧЭГ применялся у пациентов с недостаточной или нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ)  $\leq 18,5$ ) (табл. 2).

Все пациенты (N=51; 100%) после проведения ЧЭГ находились под динамическим наблюдением в течение 60 дней. В 9,8% наблюдений (N=5) было отмечено развитие послеоперационных осложнений, возникших на 3-е сутки после выполнения ЧЭГ, из которых в 4,0% случаев (N=2) — абсцесс передней брюшной стенки с развитием разлитого перитонита (N=1; 2%) и миграция фиксирующего диска из просвета желудка в пространство между брюшиной и передней стенкой желудка (N=1; 2%), потребовалось хирургическое

вмешательство. Остальные осложнения были купированы консервативно (N=3; 5,8%). При сравнении методов ЧЭГ — PULL и PUSH, типа гастростомической трубки и характера развития осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде достоверной корреляции отмечено не было ( $p > 0,3$ ). Следует отметить, что частота развития осложнений у пациентов из группы с PULL-методом выполнения ЧЭГ была в 4 раза выше, чем в группе с PUSH-методом. 60-дневная выживаемость после проведенной ЧЭГ составила 98,0% (N=50). Смертность составила 2,0% наблюдений (N=1) и была обусловлена полиорганной недостаточностью, развившейся на фоне прогрессирования основного заболевания (табл. 3).

### **Обсуждение**

По данным Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN), умеренная и тяжелая степень нутритивного статуса (NRI  $< 97,5$ ) встречается у 46-88% пациентов с онкологическими заболеваниями различной локализации [3, 14, 15]. Наиболее эффективным, безопасным и малоинвазивным методом обеспечения доступа к просвету желудка для проведения долгосрочного энтерального питания онкологических пациентов является ЧЭГ [3]. Согласно рекомендациям ESGE, стандартом выполнения ЧЭГ является PULL-метод, однако в настоящее время отмечается неуклонная тенденция к увеличению частоты выполнения ЧЭГ PUSH-методом [16]. Частота развития осложнений при выполнении ЧЭГ по данным разных авторов составляет от 4,9 до 23,8% [8-13, 17-19].

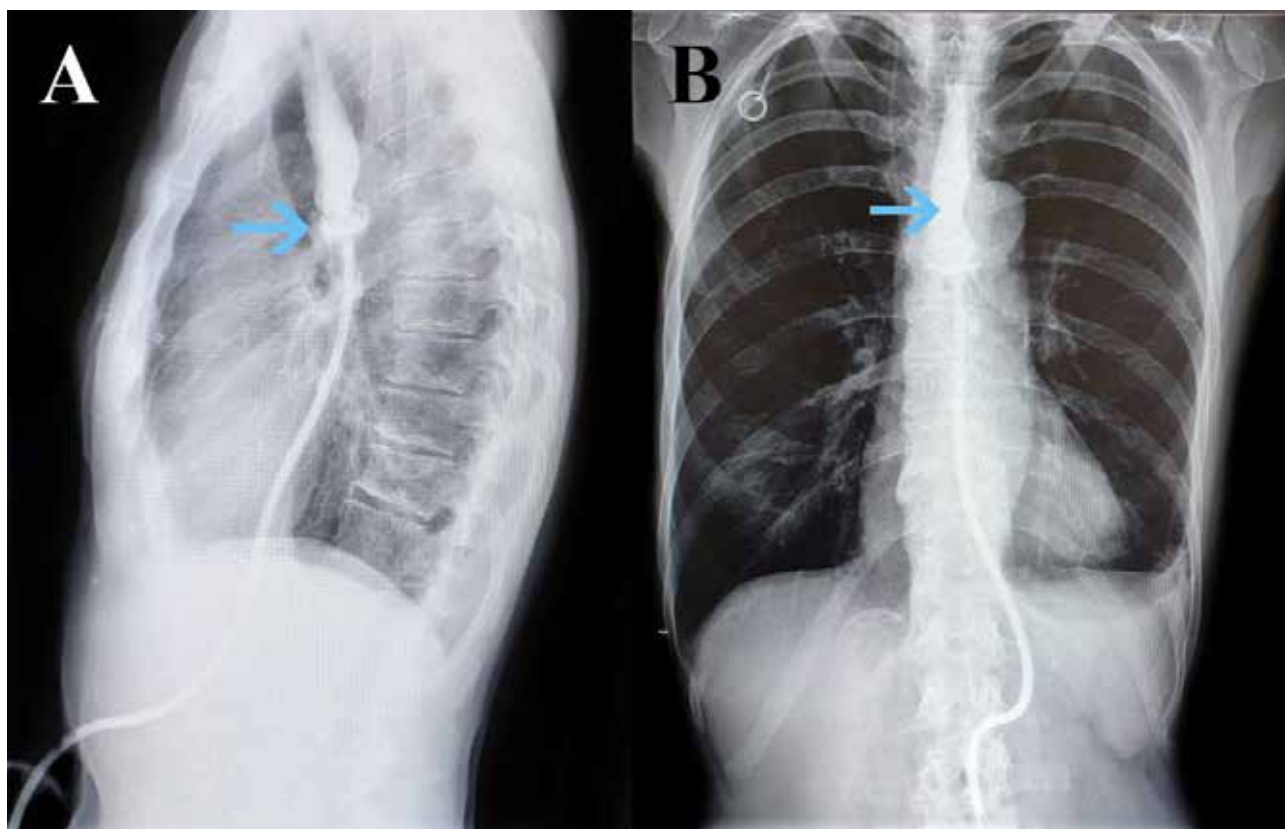
Результаты крупных многоцентровых исследований, направленных на изучение частоты развития осложнений и метода выполнения ЧЭГ, достаточно противоречивы. По мнению одних авторов, частота развития осложнений значительно выше в группе пациентов с применением PUSH-метода ЧЭГ, других — PULL-метода ЧЭГ [8-13]. К основным

**Таблица 2.** Характеристика пациентов, перенесших ЧЭГ  
**Table 2.** Characteristics of patients after PEG

Показатель	Все		Техника установки ЧЭГ				P
			PULL-метод		PUSH-метод		
	N	%	N	%	N	%	
Пол							0,57
Женский	28	55	18	35,3	11	21,5	
Мужской	23	45	14	27,5	8	15,7	
Возрастная группа							0,08
<18	12	23,5	5	9,8	7	13,7	
>18	39	76,5	27	53	12	23,5	
ИМТ							
<18.5	19	37,3	8	15,7	11	21,6	<0,05
18.5-24.9	22	43,1	14	27,4	8	15,7	0,57
>25	10	19,6	10	19,6	0	0	<0,05
Диагноз							
Опухоли головного мозга	5	9,8	2	3,9	3	5,9	0,2
Злокачественные образования пищевода	17	33,3	14	27,3	3	5,9	<0,05
Злокачественные образования головы и шеи	19	37,3	10	19,6	9	17,6	0,2
Лимфопролиферативные заболевания	4	7,8	3	5,9	1	2	0,5
Злокачественные опухоли опорно-двигательного аппарата	2	3,9	2	3,9	0	0	0,4
Злокачественные опухоли заднего средостения	2	3,9	1	2	1	2	0,6
Злокачественные опухоли забрюшинного пространства	1	2	0	0	1	2	0,4
Злокачественные опухоли почки	1	2	0	0	1	2	0,4

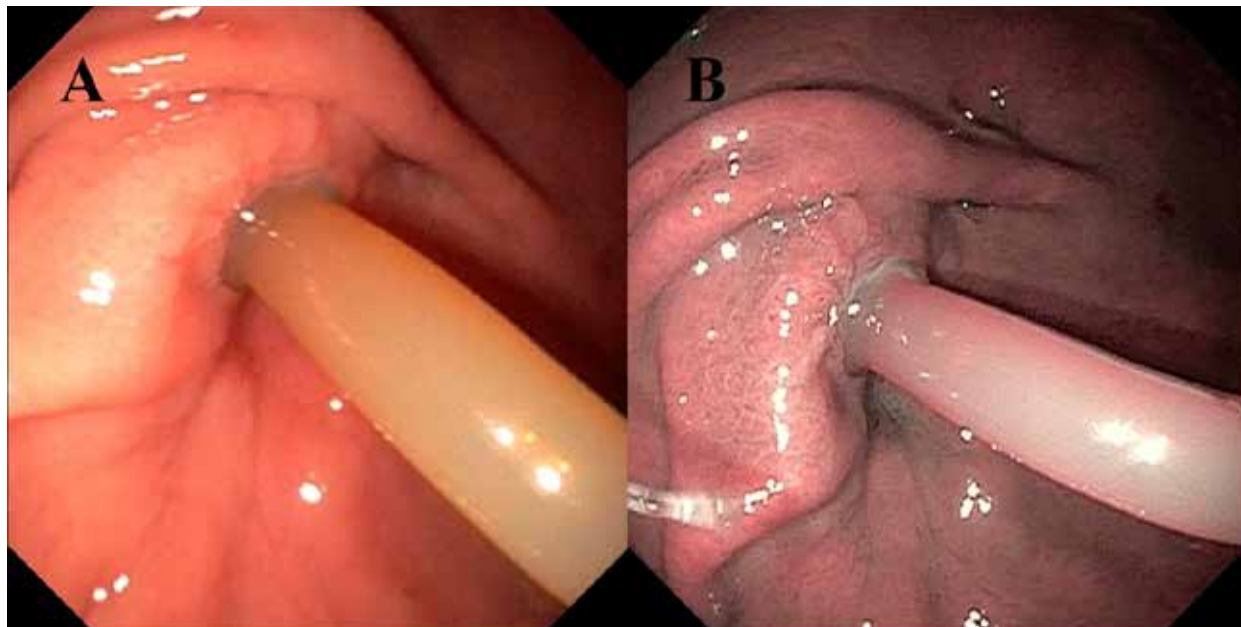
**Таблица 3.** Корреляция между методом ЧЭГ и типом осложнений  
**Table 3.** Correlation between the PEG method and the type of complications

Осложнения	PULL метод, абс. (%)	PUSH метод, абс. (%)	Всего, абс. (%) (N=51, 100%)	Критерий p
Абсцесс передней брюшной стенки	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0,63
Дислокация дистальной части гастростомической трубки в просвет пищевода (рис. 2А, В)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0,63
Миграция диска для внутренней фиксации (рис. 3А, В)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0,63
Местная раневая инфекция	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	0,37
Повреждение крупного кровеносного сосуда (рис. 4)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0,63
Всего абс. (%)	4 (7,8%)	1 (2%)	0 (0%)	0,38



**Рис. 2.** Рентгенограмма. Дислокация дистальной части гастростомической трубки в просвет пищевода: А — боковая проекция; В — фронтальная проекция

**Fig. 2.** Radiograph. Dislocation of the distal part of the gastrostomy tube into the lumen of the esophagus: A — lateral projection; B — frontal projection



**Рис. 3.** Эндоскопическая картина миграции диска для внутренней фиксации: А — осмотр в режиме белого света; В — осмотр в узкоспектральном режиме  
**Fig. 3.** Endoscopic picture of internal fixation disk migration: A — white light mode; B — narrow-spectrum mode



**Рис. 4.** Повреждение крупного кровеносного сосуда  
**Fig. 4.** Damage to a large blood vessel

видам послеоперационных осложнений относили: «бампер-синдром», местную раневую инфекцию, кровотечение, перфорацию полых органов и миграцию гастростомической трубки [8-13]. Тщательный анализ и противоречивые данные крупных многоцентровых исследований, направленных на

изучение частоты возникновения осложнений у пациентов, перенесших ЧЭГ PULL- и PUSH- методами, послужили основанием для проведения нашего исследования, отличительной особенностью которого явилось включение в группу исследования пациентов детского возраста (возраст <18 лет).

### **Заключение**

При анализе полученных данных нашего исследования, достоверной корреляции между методом проведения ЧЭГ и риском развития осложнений отмечено не было, однако частота развития осложнений была выше в группе пациентов с PUSH-методом выполнения ЧЭГ. PUSH-метод ЧЭГ может быть рекомендован пациентам со злокачественными новообразованиями головы и шеи и пищевода, что обусловлено меньшей травматизацией опухоли при проведении гастростомической трубки, а также пациентам детского возраста (возраст <18 лет) в связи с возрастными особенностями. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения на большей группе пациентов.



### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Финансирование**

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### **Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### **Литература**

1. Gauderer M.W., Ponsky J.L., Izant R.J. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique // *J. Pediatr. Surg.* — 1980. — 15. — P. 872-875. DOI: 10.1016/s0022-3468(80)80296-x
2. Toyama Y., Usuba T., Son K. et al. Successful new method of extracorporeal percutaneous endoscopic gastrostomy (E-PEG) // *Surg. Endosc. Other Interv Tech.* — 2007. — 21. — P. 2034-2038. DOI: 10.1007/s00464-007-9270-4
3. Павлов И.А. Перкутанная гастростомия под эндоскопическим контролем: методические рекомендации / И.А. Павлов, Л.В. Шумкина, К.В. Шишин и др. — М., 2020. — 21 с.
4. Greaves J.R. Head and Neck Cancer Tumor Seeding at the Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Site // *Nutr. Clin. Pract.* — 2018. — 33 (1). — P. 73-80. DOI: 10.1002/ncp.10021
5. Jacob A., Delesalle D., Coopman S. et al. Safety of the One-Step Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Button in Children // *J. Pediatr.* — 2015. — 166 (6). — P. 1526-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.008
6. Gkolfakis P., Arvanitakis M., Despott E.J. et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients — Part 2: Peri- and post-procedural management // *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy.* — 2021. — 53. — P. 178-195.
7. Гордеев С.С., Рыбаков Е.Г., Карачун А.М. и др. Выбор оптимального объема хирургического лечения при аноректальной меланоме: ретроспективный анализ реестра Российского общества специалистов по колоректальному раку // *Тазовая хирургия и онкология.* — 2022. — 12 (4). — С. 11-18. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-11-18
8. Maetani I., Yasuda M., Seike M. et al. Efficacy of an overtube for reducing the risk of peristomal infection after PEG placement: a prospective, randomized comparison study // *Gastrointest Endosc.* — 2005. — 61. — P. 522-527.
9. Hiki N., Maetani I., Suzuki Y. et al. Reduced risk of peristomal infection of direct percutaneous endoscopic gastrostomy in cancer patients: comparison with the pull percutaneous endoscopic gastrostomy procedure // *J. Am. Coll Surg.* — 2008. — 207. — P. 737-744.
10. Tucker A.T., Gourin C.G., Ghegan M.D. et al. «Push» versus «pull» percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with advanced head and neck cancer // *Laryngoscope.* — 2003. — 113. — P. 1898-1902.
11. Shigoka H., Maetani I., Tominaga K. et al. Comparison of modified introducer method with pull method for percutaneous endoscopic gastrostomy: Prospective randomized study // *Dig. Endosc.* — 2012. — 24. — P. 426-431.
12. Horiuchi A., Nakayama Y., Tanaka N. et al. Prospective randomized trial comparing the direct method using a 24 Fr bumper-button-type device with the pull method for percutaneous endoscopic gastrostomy // *Endoscopy.* — 2008. — 40. — P. 722-726.
13. Van Dyck E., Macken E.J., Roth B. et al. Safety of pull-type and introducer percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in oncology patients: A retrospective analysis // *BMC Gastroenterol.* — 2011. — 11. — P. 23.
14. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии / Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». — 1-е издание. — М., 2014. — 13 с.
15. Гордеев С.С., Магаррамова З.Н., Мышляков В.С., и др. Редкие злокачественные новообразования в практике онкопроктолога: ретроспективный анализ опыта клиники за 20 лет // *Поволжский онкологический вестник.* — 2022. — Т. 13, №4. — С. 31-37.
16. Schumacher L., Bojarski C., Reich V. et al. Complication rates of direct puncture and pull-through techniques for percutaneous endoscopic gastrostomy: Results from a large multicenter cohort // *Endosc. Int. Open.* — 2022. — 10 (11). — P. E1454-E1461. DOI: 10.1055/a-1924-3525
17. Grund K., Zipfel A. Perkutane endoskopische Gastrostomie — Komplikationen vermeiden und therapieren // *Gastro-enterol. Update.* — 2017. — 13. — P. 83-99.
18. Iyer K.R., Crawley T.C. Complications of enteral access // *Gastrointest Endosc. Clin. N. Am.* — 2007. — 17. — P. 717-729.
19. Teich N., Selig L., Liese S., et al. Usage characteristics and adverse event rates of the direct puncture and pull techniques for percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with malignant tumors of the upper aerodigestive tract // *Endosc. Int. Open.* — 2018. — 6 (1). — P. E29-E35. DOI: 10.1055/s-0043-121879

© И.А. Богомолова, Д.Р. Долгова, И.О. Колодий, И.И. Антонева, 2023  
УДК 616.34/35-006.6-079.89 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-17-25

## ПРОГНОЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ К ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FOLFOX/XELOX НА ОСНОВАНИИ ИНДЕКСА ОТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ

И.А. Богомолова<sup>1,2</sup>, Д.Р. Долгова<sup>1</sup>, И.О. Колодий<sup>1</sup>, И.И. Антонева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России, г. Дмитровград

<sup>3</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск

## PREDICTION OF THE SENSITIVITY OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER TO FOLFOX/XELOX CHEMOTHERAPY BASED ON THE NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO INDEX

I.A. Bogomolova<sup>1,2</sup>, D.R. Dolgova<sup>1</sup>, I.O. Kolodiy<sup>1</sup>, I.I. Antoneeva<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

<sup>2</sup>Federal Scientific and Clinical Center of Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad

<sup>3</sup>Regional Clinical Oncological Dispensary, Ulyanovsk

**Богомолова Ирина Александровна** — ассистент кафедры физиологии и патофизиологии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», заведующая химиотерапевтическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России 433507, г. Дмитровград, ул. Курчатова, д. 5В, e-mail: 73bogomolova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3331-8632

**Bogomolova Irina A.** — Assistant of the Department of Physiology and Pathophysiology of the Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture of the Ulyanovsk State University, head of the chemotherapeutic department of the Federal Scientific and Clinical Center of Medical Radiology and Oncology

5V Kurchatov Str., Dimitrovgrad, 433507, Russian Federation, e-mail: 73bogomolova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3331-8632

**Реферат.** Химиотерапия (ХТ) является важным компонентом лечения больных колоректальным раком (КРР). На сегодня отсутствуют биомаркеры раннего прогнозирования химиорезистентности для этих больных.

**Цель исследования** — оценить прогностическую значимость индекса нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR) в опухолевой ткани пациентов с КРР.

**Материал и методы исследования.** Для ретроспективного анализа показатель NLR оценивали в интраоперационно полученном материале 26 пациентов с верифицированным раком толстого кишечника до проведения специального лечения. По времени от окончания АХТ по схеме FOLFOX/XELOX до прогрессирования или при получении паллиативной ХТ были выделены группы платиночувствительных, платинорезистентных и платинорефрактерных пациентов.

**Результаты.** На всех стадиях КРР показатели NLR значимо выше таковых в ткани на линии резекции. Индекс NLR значимо не различается в зависимости от возраста пациента и дифференцировки опухоли. Риск возникновения рецидива у пациентов с КРР после адъювантной и паллиативной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX при NLR более 1 возрастает в 2,56 раза.

**Заключение.** Таким образом, определение индекса NLR может быть использовано для оценки прогноза чувствительности пациентов с колоректальным раком к химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX. Данный показатель может стать дополнительным критерием стратификации пациентов по риску прогрессирования.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, химиорезистентность, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение.

**Abstract.** Chemotherapy (CT) is an important component of the treatment of patients with colorectal cancer (CRC). To date, there are no biomarkers for early prediction of chemoresistance for these patients.

**The aim of the study** was to assess the prognostic significance of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) index in the tumor tissue of patients with colorectal cancer.

**Material and methods.** For a retrospective analysis, the NLR index was assessed in the intraoperatively material of 26 patients with verified colon cancer before special treatment. Groups of platinum-sensitive, platinum-resistant and platinum-refractory patients were distinguished by the time from the end of ACT according to the FOLFOX/XELOX to progression or upon receipt of palliative chemotherapy.

**Results.** At all stages of CRC, NLR values are significantly higher than those in tissue at the resection line. The NLR index does not significantly differ depending on the patient's age and tumor differentiation. The risk of recurrence in patients with CRC after adjuvant and palliative chemotherapy according to the FOLFOX/XELOX scheme with NLR more than 1 increases by 2,56 times.

**Conclusion.** Thus, the determination of the NLR index can be used to assess the prognosis of the sensitivity of patients with colorectal cancer to chemotherapy according to the FOLFOX/XELOX regimen. This indicator can become an additional criterion for stratifying patients according to the risk of progression.

**Key words:** colorectal cancer, chemoresistance, neutrophil-lymphocyte ratio.

## **Введение**

Злокачественные заболевания кишечника (КРР) — одна из наиболее распространенных локализаций опухолей в мире. Ежегодно, по данным ВОЗ, диагностируется более 600 тысяч смертей от КРР [1]. Уровень заболеваемости зависит от пола, возраста, образа жизни и характера питания. Выявление и лечение опухолей на начальных стадиях заболевания, эффективность скрининговых мероприятий способствует снижению смертности даже на фоне нарастания заболеваемости [2]. Опухоли кишечника возникают преимущественно в зрелом возрасте, несмотря на активную тенденцию к омоложению [3]. Химиотерапия (ХТ) является важным компонентом комбинированного лечения больных, перенесших операцию. Задачами адъювантной и паллиативной ХТ являются увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости, уменьшение частоты развития рецидивов болезни и увеличение продолжительности жизни больных (при IV стадии заболевания). Для осуществления адъювантной ХТ используют противоопухолевые агенты, в частности, оксалиплатин. Это третье поколение производных платины, которое используется в комбинации с фторпиримидинами [4]. Развитие химиорезистентности опухоли к противоопухолевым препаратам является одной из основных проблем в онкологии. Решить проблему устойчивости к препаратам пытались путем комбинирования препаратов с перекрестным механизмом действия. Но достаточно быстро эффективность этой методики стала снижаться.

На сегодня не существует биомаркеров раннего прогнозирования химиорезистентности для пациентов с КРР. В текущей клинической практике полагаются на периодический мониторинг уровней РЭА, СА 19/9 в сыворотке крови, результаты инструментальных методов исследования. Предлагаются также РНК и белки в качестве потенциальных биомаркеров из-за их аберрантной экспрессии в тканях и клетках КРР [5]. По некоторым данным, уровень экспрессии ряда генов, в частности, гена OPRT, ERCC1 связан с химиорезистентностью [6]. Отношение нейтрофилов (Нф) к лимфоцитам (Лф) вначале использовали для оценки системного воспаления [7]. Авторы исходили из того, что Нф способствуют воспалению, секретируя провоспалительные цитокины и протеолитические ферменты. А количество Лф в кровотоке при прогрессировании заболевания снижается в результате их перераспределения и апоптоза [8, 9]. На сегодня показатель нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) в крови используют как системный воспалительный индекс, имеющий прогностическую ценность у пациентов с гепатоцеллюлярным раком [10], с раком желудка [11], у пациентов с колоректальным раком [12]. Ключевая роль в формировании противоопухолевого иммунитета отводится клеткам, инфильтрирующим опухоль [13]. Различные субпопуляции этих клеток, продукты их синтеза, пути взаимодействия определяют активацию как путей противоопухолевой защиты, так и прогрессирования заболевания.

**Цель исследования** — оценить прогностическую значимость индекса NLR в опухолевой ткани пациентов с КРР.

#### **Материал и методы исследования**

Для ретроспективного анализа с 2017 по 2021 гг. показатель NLR оценивали у 26 пациентов с верифицированным раком толстого кишечника, подтвержденного гистологическим исследованием биоптата опухоли до проведения специального лечения. Работа выполнена на базе ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска и Научно-исследовательском медико-биологическом центре НИТИ им. С.П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Стратификация пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Всем пациентам с II-III стадией было выполнено радикальное оперативное лечение (R0) с лимфодиссекцией в объеме D3. Наличие симптомной первичной опухоли у пациентов с IV стадией заболевания потребовало ее хирургического удаления с лимфодиссекцией в объеме D3. Признаков острой кишечной непроходимости/перфорации/перитонита на момент операции не было. После оперативного лечения всем пациентам был выполнен рентгенологический контроль (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием).

Микроскопическое морфологическое исследование полученного операционного материала проводилось в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей толстой кишки ВОЗ. Во всех образцах в линии резекции не было обнаружено опухолевых клеток, в виду этого данные участки толстого кишечника были приняты за «условную норму». Для оценки индекса NLR на препарате исследовалось 5 полей зрения, на каждом из которых подсчитывалось количество Нф и Лф (сум-

марная площадь 5-ти полей равнялась 0,165 мм<sup>2</sup>). Индекс NLR определялся как отношение суммы Нф с 5-ти полей зрения к сумме Лф с 5-ти полей зрения.

Согласно клиническим рекомендациям всем пациентам через 4-6 недель после операции начинали ХТ по схеме 5-фторпиримидины+оксалиплатин (FOLFOX/XELOX). Оценку эффективности лечения проводили каждые 2 месяца (4 курса FOLFOX / 2 курса XELOX), а также после завершения всех курсов ХТ. План обследования включал: общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на РЭА, СА 19/9, лучевые методы (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки), эндоскопические методы (фиброколоноскопия по показаниям). При сомнительных результатах стандартных методов обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием.

При выявлении рецидива или прогрессирования заболевания лечение по данным схемам прекращалось.

По времени возникновения прогрессирования заболевания все пациенты были разделены на группы:

- платиночувствительные — длительность бесплатинового интервала от окончания ХТ до прогрессирования более 6 мес.;
- платинорезистентные — длительность бесплатинового интервала от окончания ХТ до прогрессирования менее 6 мес.;
- платинорефрактерные — прогрессирование процесса во время ХТ или в течение 1 мес. после ее завершения.

Статистическая обработка материала проведена при помощи лицензионного пакета программ. Для статистической обработки использовались программы Statistica 13.5.0 (TIBCO Software Inc).

**Таблица 1.** Характеристика больных с КРР, включенных в исследование  
**Table 1.** Characteristics of patients with CRC included in the study

Показатель	Количество больных (n=26)	Показатель в %
Пол: – мужской – женский	11 15	42,3 57,7
Возраст (лет): – 35-59 – 60-68	16 10	61,5 38,5
Стадия заболевания: – II – III – IV	4 10 12	15,4 38,5 46,1
Оценка метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N) (II-III/IV стадии): – N0 – N1 – N2	6 (5/1) 14 (8/6) 6 (1/5)	23,1 (35,7/8,3) 53,8 (57,1/50) 23,1 (7,2/41,7)
Локализация опухоли: *Ободочная кишка: – Слепая кишка – Сигмовидная кишка – Восходящая ободочная кишка – Селезеночный изгиб ободочной кишки – Поперечно-ободочная кишка – Печеночный изгиб ободочной кишки – Нисходящая ободочная кишка *Ректосигмоидный отдел *Прямая кишка	16 2 7 1 3 2 0 1 2 8	61,5 7,7 26,9 3,8 11,5 7,8 0 3,8 7,7 30,8
Степень дифференцировки: – низкодифференцированная – умереннодифференцированная – высокодифференцированная	2 14 10	7,7 53,8 38,5
Расположение опухоли (сторона): – левосторонняя – правосторонняя	22 4	84,6 15,4
Наличие мутаций EGFR-сигнального пути (nRAS, kRAS, BRAF): – Есть – Нет	16 11	61,5 38,5
Наследственность: – Отягощена – Не отягощена	3 23	11,5 88,5
Оценка распространенности первичной опухоли (II-III/IV стадии): – T1 – T2 – T3 – T4	1 (1/0) 1 (1/0) 17 (10/7) 7 (2/5)	3,8 (7,1/0) 3,8 (7,1/0) 65,4 (71,5/58,3) 27,0 (14,3/41,7)

**Таблица 1 (продолжение).** Характеристика больных с КРР, включенных в исследование  
**Table 1 (continuation).** Characteristics of patients with CRC included in the study

Показатель	Количество больных (n=26)	Показатель в %
Прогрессирование при II-III стадии заболевания: – прогрессирование – без рецидива и мтс	4 10	28,6 71,4
Уровень маркера РЭА до начала лечения: – норма (менее 5 нг/мл) – повышена	14 8	63,6 36,4
Уровень маркера СА 19/9 до начала лечения: – норма (до 35 ед/мл) – повышена	17 4	81 19
MSI (микросателлитная нестабильность): – MSS – MSI-H	24 2	92,3 7,7

На проведение исследования получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Института медицины, экологии и физической культуры Министерства образования и науки Российской Федерации от 15.03.2017 г. протокол №3. От всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, соответствующее принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (2013).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна — Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела — Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки корреляции между ранговыми и количественными переменными использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Предварительный статистический анализ случаев рецидива/прогрессирования опухоли включал в себя анализ кривых выживаемости без прогрессирования по методу Каплана — Майера. Различия между группами во всех случаях считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

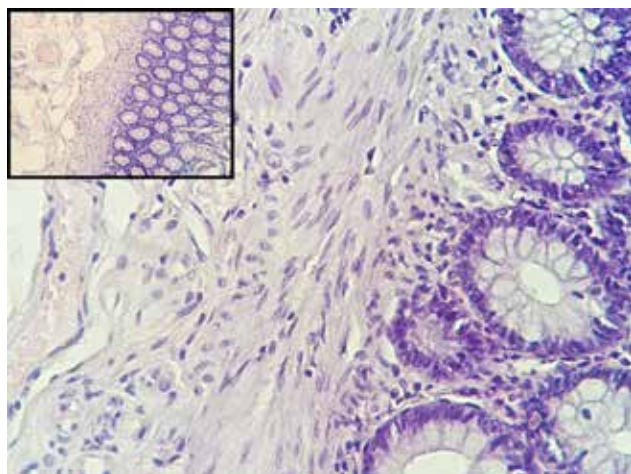
Различия между группами во всех случаях считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Полученные результаты**

В результате проведенных исследований получены показатели NLR в опухолевой ткани пациентов с КРР (рис. 1, 2). В таблице 2 представлены эти показатели на разных стадиях заболевания.

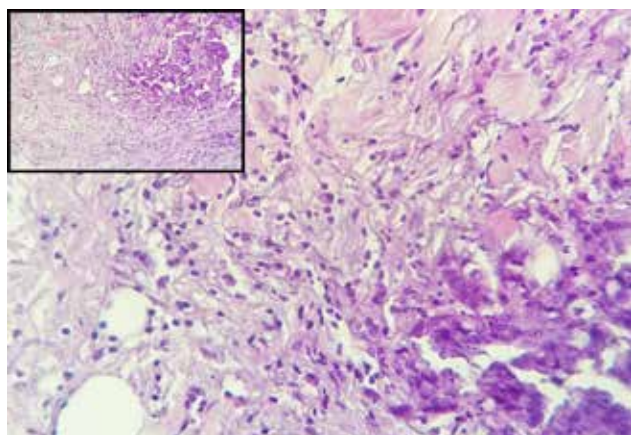
Как следует из таблицы 2, показатели NLR на всех стадиях КРР значимо отличаются от таковых в ткани линии резекции. Также обращает на себя внимание достоверное и резкое снижение NLR на III стадии патологического процесса.

На представленных микрофотографиях приведены изученные препараты линии резекции (рис. 1) и аденокарциномы толстого кишечника (рис. 2-4) с разным уровнем NLR.



**Рис. 1.** Линия резекции. Низкий NLR (0,19). Увеличение  $\times 100$ ,  $\times 400$ . В поле зрения представлен участок подслизистой основы и часть слизистой оболочки толстой кишки без патологических изменений. В подслизистой основе преимущественно периваскулярно встречаются единичные нейтрофилы, лимфоциты и плазматические клетки

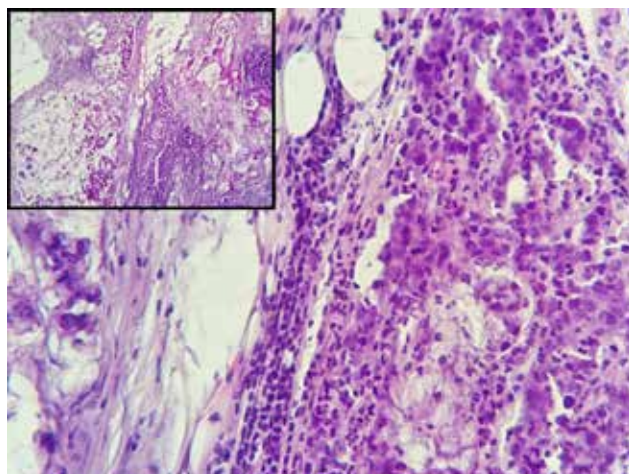
**Fig. 1.** Resection line. Low NLR (0,19). Zoom  $\times 100$ ,  $\times 400$ . A portion of the submucosal base and part of the colon mucosa without pathological changes are presented in the field of view. Single neutrophils, lymphocytes and plasma cells mainly occur perivascularly in the submucosal base



**Рис. 3.** Умеренно дифференцированная аденокарцинома толстого кишечника (C.18.7, III стадия, безрецидивный период — 15 месяцев). Низкий НЛИ 0,33 ( $<1$ )

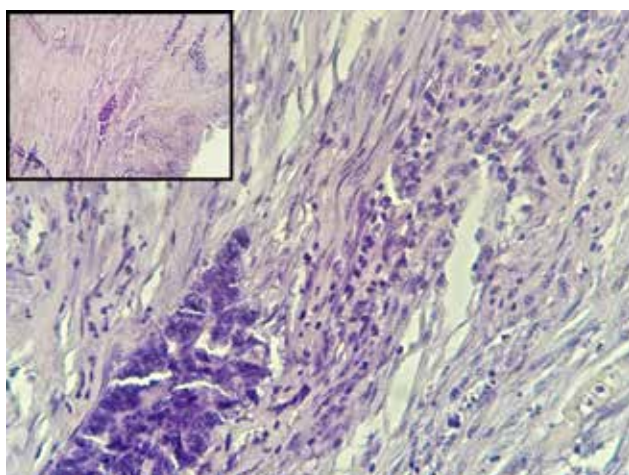
**Fig. 3.** Moderately differentiated adenocarcinoma of the large intestine (C.18.7, stage III, relapse free period — 15 months). Low NLI 0,33 ( $<1$ )

На представленной микрофотографии (рис. 2) наблюдается частично и полностью некротизированные комплексы атипичных клеток с полиморфными гиперхромными ядрами. В паренхиме опухоли выраженная диффузная инфильтрация сегментоядерными нейтро-



**Рис. 2.** Высокодифференцированная аденокарцинома (C.18.2, IV стадия), рецидив в течение 6 месяцев после завершения ХТ. Высокий НЛИ (2,85)

**Fig. 2.** Highly differentiated adenocarcinoma (C.18.2, stage IV), relapse within 6 months after completion of CT. High NLI (2,85)



**Рис. 4.** Умеренно дифференцированная аденокарцинома толстого кишечника (C.20, IV стадия, безрецидивный период — 13 месяцев). Низкий НЛИ 0,28 ( $<1$ )

**Fig. 4.** Moderately differentiated adenocarcinoma of the large intestine (C.20, stage IV, relapse free period — 13 months). Low NLI 0,28 ( $<1$ )

филами. В строме наблюдается преимущественно лимфоцитарная инфильтрация.

Представлен комплекс атипичных клеток в состоянии частичной дистрофии (рис. 3). Строма в состоянии дистрофии и частично некроза, значительно диффузно инфильтрирована лимфоцитами преимущественно на границе с атипичными клетками. Встре-

**Таблица 2.** Показатели нейтрофил-лимфоцитарного индекса в опухолевой ткани и в линии резекции больных колоректальным раком

**Table 2.** Indicators of the neutrophil-lymphocytic index in tumor tissue and in the resection line of patients with colorectal cancer

Показатель	Категории	NLR			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Стадия КРР	II	1,106	0,663 – 1,198	4	PII-III=0,035 PIV-III=0,030
	III	0,462	0,194 – 0,787	12	
	IV	1,124	0,667 – 1,502	13	
Группа сравнения	Линия резекции	0,15	0,12 – 0,31	15	PII=0,003 PIII=0,032 PIV=0,001

**Таблица 3.** Корреляция между методом ЧЭГ и типом осложнений

**Table 3.** Correlation between the PEG method and the type of complications

Показатель	Категории	NLR			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Группа пациентов по чувствительности к ХТ	Без рецидива и прогрессирования	0,490	0,086 – 1,006	8	0,042* p <sub>рецидив в теч. 12 месяцев – без рецидива</sub> = 0,048
	Рецидив/прогрессирование в течение 12 месяцев	1,785	1,120 – 2,956	11	
	Рецидив/прогрессирование после 12 месяцев от ХТ	0,563	0,150 – 1,358	8	

ются единичные плазматические клетки и нейтрофилы.

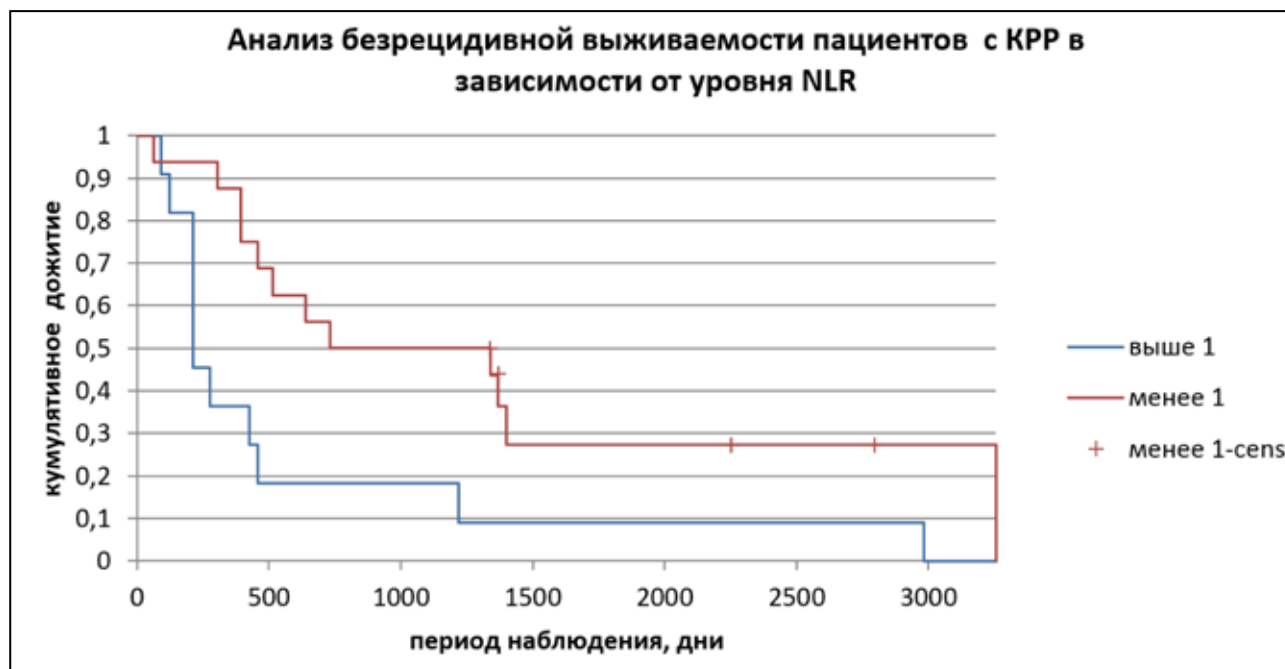
Представлены отдельные комплексы атипичных клеток с гиперхромными ядрами в состоянии частичной дистрофии (рис. 4). В строме наблюдается незначительная диффузная инфильтрация лимфоцитами участков, граничащих с комплексами атипичных клеток.

Результаты оценки NLR в зависимости от степени дифференцировки опухоли ( $p=0,498$ ), пола пациента ( $p=0,815$ ) и возраста ( $p=0,547$ ) показали отсутствие статистически значимых различий.

### Обсуждение

Оценка роли иммунной системы представляет интерес в контроле роста опухоли и в прогнозе заболевания. Ключевая роль в формировании противоопухолевого иммунитета отводится клеткам, инфильтрирующим опухоль [14, 15]. Отношение Нф к Лф в циркулирующей крови используют сегодня как системный воспалительный индекс. Показана его прогностическая значимость при ряде солидных злокачественных опухолей, в том числе и при КРР. Так, предоперационное соотношение NLR в циркулирующей крови предсказывает общую выживаемость,





**Рис. 5.** Безрецидивная выживаемость по методу Каплан — Майера у пациентов с II-IV стадией колоректального рака после химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX

**Fig. 5.** Kaplan — Mayer relapse-free survival in patients with stage II-IV colorectal cancer after FOLFOX/XELOX chemotherapy

но не предсказывает рецидив после резекции КРР [16]. Нами установлено, что при сравнении групп пациентов КРР с разным ответом на стандартную химиотерапию по схеме FOLFOX/XELOX имеет место следующая тенденция: в группе пациентов с рецидивом или прогрессированием в течение 12 месяцев НЛИ достоверно выше, чем в группах пациентов без рецидива/прогрессирования в течение наблюдаемого периода (более 3 лет) и позднего рецидива (табл. 3).

Эти данные согласуются с результатами анализа безрецидивной выживаемости по методу Каплан — Майера в зависимости от выраженности НЛИ. Значение более 1 было выбрано как дифференцировочный уровень, демонстрирующий преобладание Нф над Лф в опухолевой ткани КРР (рис. 5).

У пациентов КРР с НЛИ выше 1 (то есть в препарате опухолевой ткани преобладает Нф инфильтрация против Лф) медиана безрецидивного периода составила 212 дней, что достоверно ниже, чем у пациентов с НЛИ менее 1 — 730 дней (log-rank критерий

$p=0,010$ ) (рис. 5). Коэффициент риска наступления события (HR) — 2,65. То есть риск возникновения рецидива/прогрессирования после ХТ у пациентов с КРР при НЛИ более 1 возрастает в 2,56 раза.

Полученные результаты позволяют предполагать, что вторичная инфильтрация НФ опухоли создает микроокружение для дальнейшего метастазирования в течение 12 месяцев после окончания химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX.

### **Заключение**

Таким образом, определение индекса NLR может быть использовано для оценки прогноза чувствительности пациентов с колоректальным раком к стандартной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX. Данный показатель может стать дополнительным критерием стратификации пациентов по риску прогрессирования при проведении химиотерапии.

Исследование не имело источников финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Литература**

1. Wen J., Min X., Shen M., et al. ACLY facilitates colon cancer cell metastasis by CTNNB1 // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2019, Sep 12. — 38 (1). — P. 401.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C., Akinyemiju T.F., Al Lami F.H., et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study // *JAMA Oncol.* — 2018, Nov 1. — 4 (11). — P. 1553-1568.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021 // *CA Cancer J. Clin.* — 2021, Jan. — 71 (1). — P. 7-33.
4. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al.; Multi-center International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2004, Jun 3. — 350 (23). — P. 2343-51.
5. Hou W., Yi C., Zhu H. Predictive biomarkers of colon cancer immunotherapy: Present and future // *Front Immunol.* — 2022, Nov 22. — 13. — P. 1032314.
6. Смолякова Р.М. Прогностическая значимость оценки лекарственной чувствительности при колоректальном раке // *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* — 2019. — 4. — С. 101-108.
7. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratisl. Lek Listy.* — 2001. — 102 (1). — P. 5-14.
8. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., et al. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation // *Front. Immunol.* — 2018, Oct 2. — 9. — P. 2171.
9. Geddes K., Magalhães J.G., Girardin S.E. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2009, Jun. — 8 (6). — P. 465-79.
10. Gunaldi M., Goksu S., Erdem D., et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015, Apr 15. — 8 (4). — P. 5937-42.
11. Хакимова Г.Г., Заботина Т.Н., Трякин А.А., и др. Анализ системного иммунитета и воспаления в прогнозе аденокарциномы желудка // *Успехи молекулярной онкологии.* — 2020. — 7 (1). — С. 38-46.
12. Панкратова Ю.С., Карпужин О.Ю. Индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам как показатель тяжести воспалительных осложнений // *Поволжский онкологический вестник.* — 2022. — 13 (2). — С. 21-27.
13. Бережная Н.М. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // *Онкология.* — 2009. — 1 (2). — С. 86-93.
14. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature.* — 2002, Dec 19-26. — 420 (6917). — P. 860-7.
15. Takenaka Y., Oya R., Kitamiura T., et al. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis // *Head Neck.* — 2018, Dec. — 40 (12). — P. 2714-2723.
16. Jankova L., Dent O.F., Chan C., et al. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node-positive colorectal cancer // *BMC Cancer.* — 2013, Oct 1. — 13. — P. 442.

© Л.М. Забегина, М.А. Беляев, К.Е. Кацуба, А.В. Шалаев, Д.С. Плевако, А.Ю. Гаранин, Л.А. Логвин, А.А. Свечкова, В.В. Шаройко, А.В. Малек, 2023  
УДК 616.33-006.6-07 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-26-40

## КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НАНОВЕЗИКУЛ С ПОМОЩЬЮ AUNP-АПТАСЕНСОРА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

Л.М. Забегина<sup>1</sup>, М.А. Беляев<sup>2</sup>, К.Е. Кацуба<sup>1</sup>, А.В. Шалаев<sup>1</sup>, Д.С. Плевако<sup>1</sup>, А.Ю. Гаранин<sup>1</sup>, Л.А. Логвин<sup>2</sup>,  
А.А. Свечкова<sup>2</sup>, В.В. Шаройко<sup>2</sup>, А.В. Малек<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,  
г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

## QUANTIFICATION OF SMALL EXTRACELLULAR VESICLES BY AUNP-APTASENSOR AS INNOVATIVE APPROACH FOR GASTRIC CANCER DIAGNOSIS

L.M. Zabegina<sup>1</sup>, M.A. Belyaev<sup>2</sup>, K.E. Katsuba<sup>1</sup>, A.V. Shalaev<sup>1</sup>, D.S. Plevako<sup>1</sup>, A.Yu. Garanin<sup>1</sup>, L.A. Logvin<sup>2</sup>,  
A.A. Svechkova<sup>2</sup>, V.V. Sharoyko<sup>2</sup>, A.V. Malek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>The Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

**Малек Анастасия Валерьевна** — доктор медицинских наук, заведующая научной лабораторией субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии, врач-трансфузиолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, e-mail: anastasia@malek.com.ru

**Malek Anastasiya V.** — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Scientific Laboratory of Cellular Technologies with

the Oncoendocrinology Group, transfusiologist of The Petrov National Medicine Research Center of Oncology

68 Leningradskaya Str., Pesochnyy settlement, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation, e-mail: anastasia@malek.com.ru

### Реферат

**Цель исследования** — оценка технической возможности и клинического потенциала метода количественного анализа «маркерных» популяций внеклеточных нановезикул (ВНВ) в плазме и жидкости перитонеального смыва с целью диагностики рака желудка (РЖ).

**Материал.** Биологические образцы пациентов с верифицированным диагнозом РЖ (n=21), пациентов с хроническим холециститом (n=8) и здоровых доноров (n=6).

**Методы.** Выделение ВНВ проводили с помощью ультрацентрифугирования и двухфазной полимерной системы, размер и концентрацию ВНВ исследовали с помощью анализа траекторий наночастиц, наличие характерных «экзосомальных» маркеров в составе везикулярной мембраны исследовали с помощью проточной цитометрии, количественный анализ «маркерных» популяций ВНВ провели с помощью ранее разработанного AuNP-аптасенсора. Принцип работы AuNP-аптасенсора основан на феномене обратимого ингибирования фермент-миметической активности наночастиц золота в результате неспецифической сорбции ДНК-аптамеров. В рамках исследования были использованы пять разных ДНК-аптамеров, что определило возможность анализа пяти разных «маркерных» молекул в составе везикулярной мембраны.

**Результаты.** С помощью пяти разных ДНК-аптамеров показана статистически значимая разница количества «маркерных» ВНВ в плазме пациентов с РЖ и здоровых доноров. При сравнении состава ВНВ в жидкости перитонеального смыва пациентов с РЖ и пациентов с хроническим холециститом разницы не выявлено. Но результаты анализа ВНВ, выделенных из жидкости перитонеального смыва пациентов с РЖ, коррелировали с показателем степени дифференцировки опухоли (G).

**Выводы.** Анализ «маркерных» ВНВ в плазме с помощью технологии AuNP-аптасенсора представляется перспективным методом скрининга или ранней диагностики заболевания (1); эта же технология может найти применения для анализа ВНВ в составе жидкости перитонеального смыва в рамках уточняющей диагностики с целью исключения/оценки риска развития перитонеальной диссеминации и выбора тактики комплексного лечения пациентов к РЖ.

**Ключевые слова:** рак желудка, нановезикулы, аптасенсор.

**Abstract**

**Goal** — evaluation of technical feasibility and clinical potential of the method of quantitative analysis of «marker» populations of small extracellular vesicles (SEV) in plasma and fluid of peritoneal lavage for the diagnosis of gastric cancer (GC).

**Material.** Biological samples of patients with a verified diagnosis of GC (n=21), patients with chronic cholecystitis (n=8) and healthy donors (n=6).

**Methods.** SEVs were isolated using ultracentrifugation and a two-phase polymer system, SEV size and concentration were determined using nanoparticle tracking analysis, the presence of specific «exosomal» markers in the vesicular membrane was investigated using flow cytometry, quantitative analysis of «marker» SEVs was performed using the previously developed AuNP-aptasensor. The technology of AuNP-aptasensor is based on the phenomenon of reversible inhibition of enzyme-mimetic activity of gold nanoparticles due to nonspecific sorption of DNA aptamers. We used five AuNP aptamers equipped with different DNA aptamers, which allowed us to analyze five different «marker» molecules in the vesicular membrane.

**Results.** A statistically significant difference in the number of «marker» SEVs in the plasma of patients with GC and healthy donors was revealed using five different AuNP-aptasensors. No difference was observed in the quantitative determination of «marker» SEVs in the peritoneal lavage fluid of patients with GC and patients with chronic cholecystitis. However, the number of «marker» SEVs in the peritoneal lavage fluid of a patient with GC correlated with the degree of tumor differentiation (G).

**Conclusions.** Analysis of «marker» SEVs in plasma using AuNP-aptasensor seems to be a promising method of screening or early diagnosis of GC (1); AuNP-aptasensor may be a suitable approach for quantification of «marker» SEV in peritoneal lavage fluid. This analysis can turn out as a method of additional assessment of GC patients in order to determine the risk of peritoneal dissemination and the optimal therapeutic strategy.

**Key words:** gastric cancer, nanovesicles, aptasensor.

**Введение**

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости (5,8%) и второе место в структуре онкологической смертности (9,1%) в Российской Федерации [1]. Традиционные причины относительно высокой смертности — поздняя диагностика и низкая эффективность терапии распространенных форм заболевания. Закономерная связь показателей 5-летней выживаемости и стадии впервые установленного диагноза наблюдается по данным Американского онкологического общества (American Cancer Society): localized — 70%, regional — 32%, distant — 6% [2] и Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга: I ст. — 99%, II ст. — 50%, III ст. — 29%, IV ст. — 8% [3]. Для большинства пациентов с РЖ, методы системной терапии являются обязательным элементом лечебных схем, принятых в европейской [4] и отечественной [5] клинической практике. С учетом появления новых лекарственных форм и препаратов таргетной терапии РЖ, актуальность приобретает задача точной оценки динамики терапевтического эффекта. Эта клиническая необходимость может быть реализована путем технологий «жидкостной биопсии». Надежные молекулярных (белковых) маркеров

РЖ пока не известны, но высокий диагностический потенциал могут иметь циркулирующие мульти-молекулярные субстанции, такие как нуклеиновые кислоты, внеклеточные нановезикулы (ВНВ) или опухолевые клетки [6]. ВНВ привлекают особый интерес исследователей по двум основным причинам. Во-первых, за последние годы оптимизированы методы выделения ВНВ из биологических жидкостей [7] и разработаны инновационные технологии количественного анализа «маркерных» везикулярных популяций с помощью, например, рамановской спектроскопии [8] или аптасенсоров [9]. Во-вторых, достигнут существенный прогресс в понимании роли ВНВ в развитии РЖ [10]. Это позволяет исследовать ВНВ, выделенные из желудочного сока [11], циркулирующей плазмы [12] перитонеальной сыворотки [13] или асцитической жидкости [14], и разрабатывать соответствующие методы диагностики, прогнозирования или мониторинга течения заболевания. Более того, понимание молекулярных механизмов участия ВНВ в отдельных этапах развития РЖ позволяет разрабатывать новые методы терапии. Так, например, мембранная форма фермента из группы метилтрансфераз (Nicotinamide N-methyltransferase, NNMT) в составе ВНВ,

секретируемых клетками РЖ, участвует в модификации мезотелия и стимуляции развития перитонеального канцероматоза [13]. В этом случае, ВНВ в перитонеальной полости и молекула NNMT в составе этих везикул представляют собой мишени терапии перитонеального канцероматоза. В другой работе была показана способность внутриклеточного фермента Е3 убиквитинлигазы угнетать пролиферативный и метастатический потенциал клеток РЖ [15]. Поэтому введение этого белка в клетки РЖ с помощью ВНВ имело терапевтический потенциал, что было убедительно продемонстрировано авторами на модели перитонеального карциноматоза у мышей.

В целом, идентификация, выделение из различных биологических жидкостей и анализ ВНВ, секретируемых клетками РЖ и/или имеющих соответствующие биохимические признаки, является актуальной исследовательской задачей. В представленном исследовании, объектом анализа служили ВНВ, выделенные из плазмы и перитонеальных смывов пациентов с РЖ. Исследование было проведено с целью оценки перспектив создания метода ранней диагностики, мониторинга терапии и прогноза развития перитонеального канцероматоза у пациентов с аденокарциномой желудка.

### **Материал и методы**

*Этические аспекты.* Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (протокол заседания №1 от 28.01.2021). Все пациенты и доноры, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Биологические образцы и клинические данные были деперсонализированы перед началом аналитического этапа работы.

*Биологические образцы.* В исследование были включены пациенты с гистологически верифицированным диагнозом РЖ (n=21). Средний возраст пациентов: 65 лет (от 49 до 73 лет), стадия заболевания по си-

стеме TNM: T2-4, N0-2, M0-1. Степень дифференцировки ткани опухоли различалась от высоко- или умеренно дифференцированной аденокарциномы (G1/2, n=4), до низко-дифференцированного (G3, n=10) и недифференцированного рака (G4, n=7). Образцы перитонеальных смывов от всех пациентов, объемом 200 мл, были получены в ходе диагностической лапароскопии. В качестве контроля были использованы образцы перитонеальных смывов пациентов с диагнозом хронический калькулезный холецистит (n=8), полученные аналогичным образом перед проведением лапароскопической холецистэктомии. До начала исследования образцы перитонеальных смывов хранились при +4°C не более двух суток. В качестве группы контроля при анализе образцов плазмы, были использованы образцы плазмы здоровых доноров (n=6). Образцы венозной крови были получены от пациентов и здоровых доноров в вакутейнеры с ЭДТА (6 мл), плазма была отделена от эритроцитарной массы в течение 15 мин. после венепункции путем центрифугирования при 1500 g — 15 мин., аликвоты образцов плазмы (2.0 мл) хранились при -80°C.

*Выделение внеклеточных нановезикул (ВНВ).* Из перитонеальных смывов ВНВ были выделены стандартным методом дифференциального ультрацентрифугирования с незначительными модификациями [16]. В частности, для удаления клеток и клеточно-детрита жидкость последовательно центрифугировали по 20 мин. при 400 g, 800 g, и 1200 g; после каждого центрифугирования супернатант, содержащий ВНВ, переносили в чистые пробирки. Затем жидкость центрифугировали при 15000 g — 2 часа, и полученный супернатант фильтровали через фильтр с диаметром пор 200 нм (Minisart High Flow, Sartorius, Германия), что предполагало удаление из жидкости крупных везикул и мульти-молекулярных комплексов. Из полученной жидкости ВНВ осаждали с помощью ультра-центрифугирования (110 000 g —

2 часа). Осадок, содержащий ВНВ, ресуспендировали в 100 мкл фосфатно-солевого буфера.

Для выделения ВНВ из плазмы, образцы медленно размораживали, трижды центрифугировали по 10 мин. при 300 g, 1500 g, и 2500 g, каждый раз перенося супернатант в чистую пробирку, затем фильтровали через фильтр с размером пор 200 нм. ВНВ выделяли из очищенной от клеточного детрита плазмы с помощью двухфазной полимерной системы, согласно описанному ранее протоколу [17] с незначительными модификациями. Полимеры, декстран 450-650 кДа (Sigma-Aldrich, США) и полиэтиленгликоль 35 кДа (Sigma-Aldrich, США), растворяли в 1,5 мл плазмы и в 1,5 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ) при медленном перемешивании в течение часа. Финальная концентрация декстрана в полученных растворах составляла 3,5%, полиэтиленгликоля — 1,5%. Для разделения фаз растворы полимеров в плазме и ФСБ центрифугировали (1000 g — 10 мин.). При этом ВНВ концентрировались в нижней фазе, а белки плазмы — в верхней. Затем верхнюю фазу, сформированную в плазме, удаляли и замещали верхней фазой, сформированной в ФСБ. Раствор перемешивали и повторно разделяли фазы путем центрифугирования. После повторного удаления верхней фазы, содержащей белки плазмы, нижнюю фазу, содержащую ВНВ, ресуспендировали в 100 мкл ФСБ.

*Оценка размера и концентрации ВНВ*  
Оценку размера и концентрации тотальной популяции ВНВ, выделенных из образцов плазмы и перитонеальных смывов, проводили с помощью анализа траекторий наночастиц. Измерения осуществляли на анализаторе Nanosight NS300 (Malvern Panalytical, Великобритания). Уровень камеры: 10, ползунок затвора: 696, усиление ползунка: 55, пороговый уровень — 5. Каждый образец прокачивался через камеру наблюдения анализатора так, чтобы провести 5 измерений на разных микрообъемах одного и того

же образца. Каждое измерение длилось 30 с, включало 749 кадров. По результатам пяти измерений проводился расчет средних значений размера и концентрации наночастиц в суспензии.

*Детекция поверхностных маркеров ВНВ с помощью «on-bead» цитометрии.* Подготовка образцов включала неспецифическую сорбцию ВНВ на поверхности латексных частиц размером 4 мкм (Invitrogen, США): к 100 мкл ВНВ (концентрация  $10^{11}$  частиц/мл) добавляли 5 мкл латексных частиц (концентрация 0,04 мг/мкл) и инкубировали в течение ночи при 4°C при постоянном перемешивании. Частицы трижды отмывали от несвязанных ВНВ путем ресуспендирования в 100 мкл ФСБ и последующего осаждения при 4500 g. Затем частицы, на поверхности которых были фиксированы ВНВ, инкубировали с антителами, конъюгированными с флуоресцентными метками: CD9-FITC (ab18241, Abcam, Великобритания), CD63-PE (353004, BioLegend, США) и CD81-PerCP (349508, BioLegend, США) — 2 часа при 4°C при концентрации антител 1 мг/мл. После отмывки частиц от несвязанных антител (аналогично отмывке латексных частиц от несвязанных ВНВ), детекцию проводили на проточном цитометре Cytotflex (Beckman Coulter, США), оборудованном аргоновым лазером с длиной волны 488 нм.

*Полуколичественная оценка РЖ-ассоциированных ВНВ.* Анализ специфической популяции ВНВ, предположительно секретруемых клетками РЖ, в составе тотальной везикулярных популяций, выделенных из плазмы и перитонеальных смывов, осуществляли с использованием апта-сенсора на основе наночастиц золота и ДНК аптамеров [18]. Синтез наночастиц (AuNP) проводился согласно ранее описанному протоколу [19]. Последовательности ДНК-аптамеров были получены в ходе анализа литературных данных, синтез аптамеров был произведен ООО «Люмипроб РУС» и ООО «Синтол» (РФ). Последовательности и соответствующие публи-

кации представлены в таблице 1. Для формирования комплекса AuNP-аптамер, к 10 мкл суспензии AuNP (концентрация  $2 \times 10^{15}$  частиц/мл) добавляли 2,5 мкл р-ра аптамера (100 пмоль/мкл) и инкубировали 30 мин. при 4°C. При добавлении р-ра аптамера к суспензии AuNP происходила их неспецифическая сорбция на поверхности наночастиц и обратимое угнетение их пероксидазной активности. Далее в реакционную смесь вносили 1 мкл суспензии ВНВ (концентрация  $10^8$ /мл) и инкубировали 30 мин. при 4°C. Согласно принципу работы аптасенсора, при добавлении ВНВ происходило перераспределение аптамеров между поверхностью AuNP и ВНВ из-за аффинного и специфического взаимодействия аптамеров с белками в составе везикулярной мембраны. Освобождение поверхности AuNP сопровождалось пропорциональным восстановлением их пероксидазной активности. Количественная оценка восстановленной пероксидазной активности проводилась с помощью цветной реакции окисления 3,3',5,5'-тетраметилбензидина / ТМБ ООО «ХЕМА», РФ). Субстрат добавляли в объеме 10 мкл, инкубировали 18 мин. при 37°C в темноте. Полученную суспензию центрифугировали (6000 г — 3 мин.) для осаждения крупных компонентов реакции, супернатант аккуратно переносили в 384 лу-

ночный планшет и измеряли интенсивность абсорбции при 370 нм на планшетном ридере Varioscan LUX (Thermo Fisher Scientific, США). Положительный контроль, при котором AuNP обладают максимальным уровнем пероксидазной активности, определяли добавляя ТМБ к немодифицированным AuNP. Отрицательный контроль, где AuNP «полностью покрыты» аптамерами при концентрации 20 пмоль/мкл, и проявляют минимальный уровень пероксидазной активности определяли, добавляя ТМБ к комплексу AuNP-аптамер.

*Обработка и анализ данных.* Моделирование вторичной структуры ДНК-аптамеров было проведено с помощью доступного on-line алгоритма (<https://bio.tools/mfold>). Анализ экспериментальных данных осуществляли в программах Nanosight NTA 3.4, CytExpert, OriginPro 9.1. Статистические различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни и Краскел — Уоллиса.

### **Результаты**

**Выделение и характеристика тотальной популяции ВНВ.** Выбор метода выделения ВНВ из плазмы был сделан с учетом опыта предыдущих исследований [17], который подтвердил эффективность и экономичность технологии на основе двухфазной полимерной

**Таблица 1.** Используемые в исследовании аптамеры  
**Table 1.** Aptamers used in the study

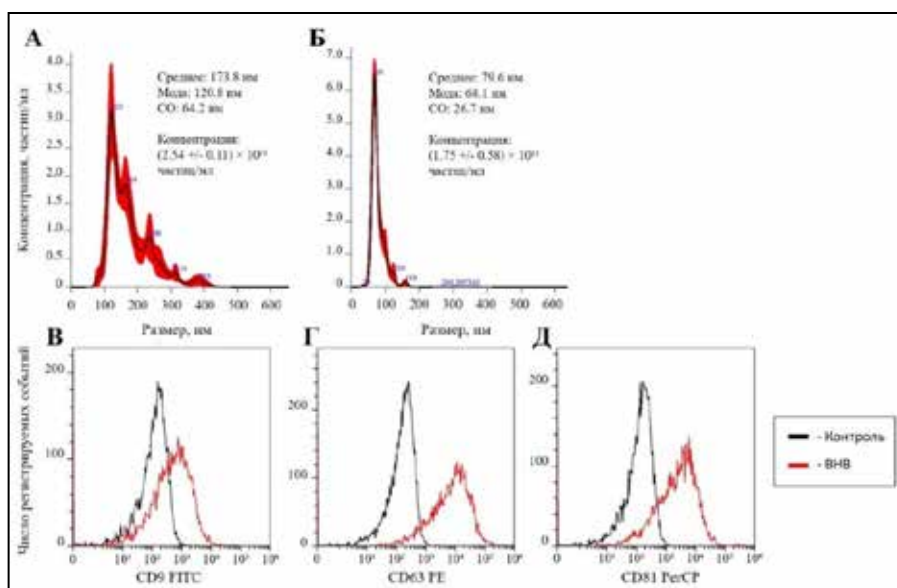
Название	Последовательность 5' → 3'	Лиганд	Ссылка
PDGC21-T	ACACCAAAATCGTCCGTTTCGTTTTAGTCCGTCTCTTTAGGGTGT	BGC-823	[21]
S4a	GATCTCTCTCTGCCCTAAGTCCGCACCCGTGCTTCCCTGT	SGC7901	[22]
Seq-3	CTATAGCAATGGTACGGTACTTCCCCTCGGCACGTTCTCAGTAGCGCTCGCTGGTCATCCCACAAAAAGTGCACGCTACTTTGCTAA	сыворотка	[23]
Seq-6	CTATAGCAATGGTACGGTACTTCCCCAAGCTAACCCCATCTGCGCGCTCCTCAGTAGCGCTGCCAAAAGTGCACGCTACTTTGCTAA	сыворотка	[23]
Seq-19	CTATAGCAATGGTACGGTACTTCCATGGTACGGTACTTCCAAGCTAACCCCATCTGCGCGCTCCAAAAGTGCACGCTACTTTGCTAA	сыворотка	[23]

системы. Эта технология не адаптирована к задаче выделения ВНВ из перитонеальных смывов, поэтому в этом случае был использован стандартный метод ультра-центрифугирования. Размер и концентрацию выделенных ВНВ оценивали с помощью анализа траекторий наночастиц (АТН). ВНВ, полученные из смывов отличались значительным разбросом по размерам: от 100 до 300 нм, и имели концентрацию  $1 - 4 \times 10^{11}$  частиц/мл. Размер ВНВ, выделенных из плазмы, ожидаемо лежал в диапазоне от 60 до 100 нм, концентрация — в диапазоне  $2 - 6 \times 10^{11}$  частиц/мл. Репрезентативные примеры анализа тотальной популяции ВНВ из перитонеальных смывов и плазмы представлены на рисунках 1А и 1Б, соответственно.

Полученные результаты указывают на присутствии в жидкости перитонеальных смывов относительно большого количества крупных частиц, которые могли быть представлены клеточным детритом, крупными везикулами или мультивезикулярны-

ми конгломератами. Преобладание последнего варианта частиц ставило под сомнение эффективность последующего применения AuNP-аптасенсора. С учетом полученных данных АТН для последующих этапов анализа были выбраны образцы со средним размером выделенных везикул до 200 нм. Так, из 21 образца жидкости было получено 15 образцов ВНВ с удовлетворительными размерами (100-200 нм), остальные образцы были исключены из анализа. ВНВ, выделенные из плазмы, представляли собой относительно гомогенную популяцию, поэтому все образцы везикул плазмы были включены в дальнейшую работу.

Детекцию тетраспанинов CD9, CD63 и CD81, в составе мембраны выделенных ВНВ осуществляли методом «on-bead» проточной цитометрии (рис. 1В-Д): во всех случаях популяции анализируемых везикул содержали везикулярные маркеры. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что в составе выделенных ВНВ при-



**Рис. 1.** Характеристика общей популяции ВНВ. Репрезентативные примеры результатов оценки размера и концентрации ВНВ, выделенных из перитонеального смыва (А) и плазмы (Б), с помощью технологии анализа траекторий наночастиц (АТН). Репрезентативные примеры оценки маркеров CD9 (В), CD63 (Г) и CD81 (Д) на поверхности ВНВ, выделенных из перитонеального смыва, с помощью технологии «on-bead» проточной цитометрии

**Fig. 1.** Characteristics of total population of small extracellular vesicles (SEV). Representative examples of the results of SEV assessment using nanoparticle tracking analysis (NTA). SEV were isolated from peritoneal flushing (A) and plasma (B). Representative examples of evaluation of CD9 (B), CD63 (Г) and CD81 (D) markers on the surface of the SEV using «on-bead» flow cytometry. SEV were isolated from the liquid obtained by diagnostic peritoneal lavage



присутствуют везикулы эндосомального происхождения — так называемые «экзосомы». Задача получения «чистой» популяции экзосом в рамках исследования не ставилась.

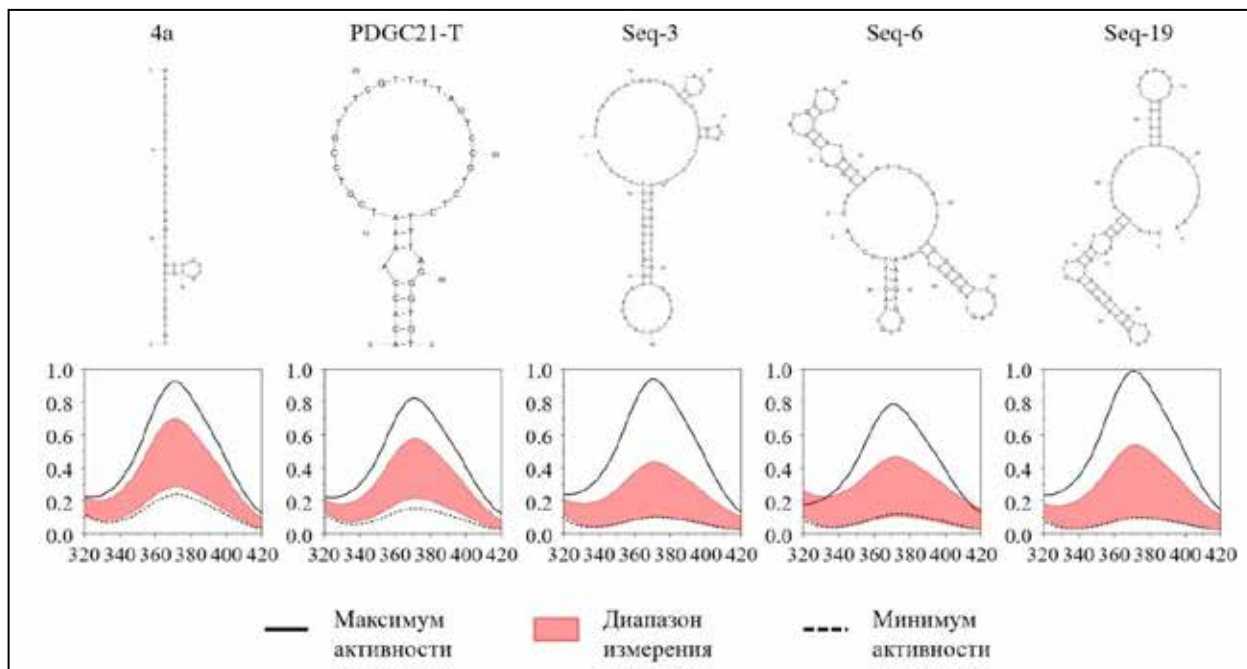
**Подбор и тестирование ДНК-аптамеров.** Аптамеры представляют собой короткие олигонуклеотидные последовательности, способные с высокой аффинностью взаимодействовать с белковыми мишенями. Используя процесс систематической эволюции лигандов экспоненциальным обогащением, или SELEX, аптамеры могут быть подобраны практически к любой мишени [20]. На основе анализа литературных данных нами были выбраны пять ДНК-аптамеров полученных в ходе SELEX разными исследовательскими группами (табл. 1).

В качестве лигандов для синтеза данных аптамеров использовались: клетки низкодифференцированного РЖ BGC-823 (аптамер PDGC21-T), клетки аденокарциномы желудка SGC7901 (аптамер S4a) и сыворотка крови пациентов с РЖ (аптамеры Seq-3, Seq-6 и Seq-19). Используя онлайн сервер tfold, для выбранных аптамеров были предсказаны наиболее вероятные вторичные структуры (рис. 2A). Полученные результаты указывают на разнообразие вторичных структур, которые могут формировать выбранные аптамеры, что позволяет предполагать их взаимодействие с различными маркерами на поверхности клеток РЖ и, соответственно, везикул, секретируемых клетками РЖ. Это значит, что результаты измерения концентрации РЖ-специфических ВНВ в биологических образцах, полученные с помощью разных аптамеров, будет являться не просто техническими «повторами» одного эксперимента, а результатами нескольких независимых экспериментов.

С учетом структурных различий (длины, нуклеотидной последовательности, вторичной структуры) выбранных аптамеров, существовала возможность разницы их способности ингибировать фермент-миметическую активность наночастиц золота,

что могло отразиться на работе соответствующих AuNP-аптасенсоров. Для оценки функциональности AuNP-аптасенсоров на основе разных аптамеров, было проведено сравнительное исследование серии разведений смеси ВНВ десяти пациентов (от  $5 \times 10^6$  до  $50 \times 10^6$  частиц/мл). На рисунке 2Б представлены результаты: разные AuNP-аптасенсоры имели разные, но сопоставимые диапазоны аналитической чувствительности. Можно заметить, что аптамер с минимальной вторичной структурой (4a) обеспечивал максимальный диапазон фермент-миметической активности AuNP-аптасенсора, в то время как наличие протяженных комплементарных участков и вероятно жесткой вторичной структурой (Seq-3, Seq-6) приводило к сужению диапазона фермент-миметической (и, соответственно, аналитической) активности AuNP-аптасенсоров. Полученные данные позволяют ожидать сопоставимых аналитических характеристик AuNP-аптасенсоров, в состав которых входят выбранные аптамеры. Более глубокое исследование этого феномена требует проведения большего числа экспериментов и не являлось задачей данной работы.

**Анализ тотальной популяции ВНВ с помощью аптасенсора.** В основе нашего исследования лежала гипотеза о том, что (1) клетки дифференцированного РЖ секретируют ВНВ, мембрана которых «содержит» РЖ-специфические маркеры, которые должны аффинно взаимодействовать с соответствующими аптамерами, (2) повышение концентрации таких РЖ-специфических ВНВ может иметь диагностическое значение и может быть измерено с помощью AuNP-аптасенсора. Ранее, мы подтвердили аналогичную гипотезу относительно CD30(+)ВНВ в случае лимфомы Ходжкина, когда поверхностный маркер опухолевых клеток и секретируемых ими ВНВ был известен. В данном исследовании, нам не были известны конкретные молекулярные маркеры в составе РЖ-специфических ВНВ. Сравнительный



**Рис. 2.** Характеристика ДНК-аптамеров и AuNP-аптасенсоров. Визуализация предположительной вторичной структуры пяти выбранных аптамеров (А) и определение диапазона чувствительности AuNP-аптасенсоров на основе соответствующих аптамеров (Б): условный максимум фермент-миметической активности и, соответственно максимальная эффективность перекисного окисления ТМБ и абсорбции света 370 нм, наблюдались в случае взаимодействия наночастиц AuNP и субстрата (в отсутствии аптамеров и везикул), минимум фермент-миметической активности и, соответственно минимальная эффективность перекисного окисления ТМБ и абсорбции света 370 нм, наблюдались тогда, когда в реакционной смеси присутствовали аптамеры в концентрации, достаточной для полной инактивации AuNP (20 пмоль/мкл). Розовым цветом выделен диапазон показаний AuNP-аптасенсора при добавлении в реакционную смесь ВНВ десяти пациентов в концентрации от  $5 \times 10^6$  до  $50 \times 10^6$  частиц/мл.

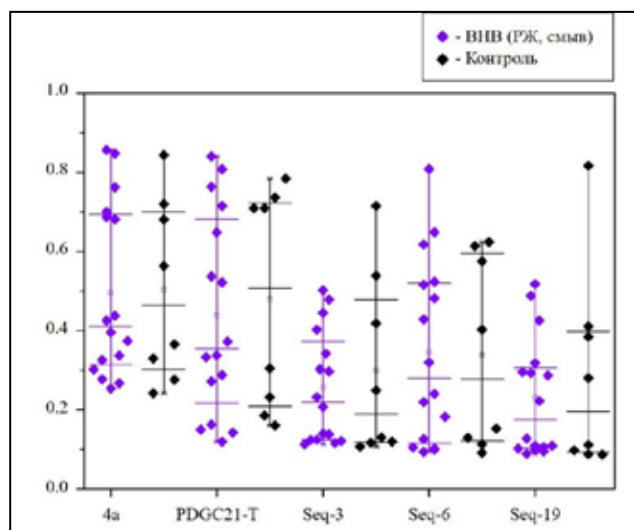
**Fig. 2.** Characteristics of DNA aptamers and AuNP-aptasensors. Schematic representation of predicted secondary structure of DNA aptamers (A) and determination of the sensitivity range of AuNP-aptasensors based on the corresponding aptamers (B). The maximum values of enzyme-mimetic activity reflected by the maximum efficiency of TMB peroxidation and light absorption of 370 nm was observed after interaction of AuNP nanoparticles and substrate (TMB) without aptamers and vesicles, the minimum of enzyme-mimetic activity reflected by the minimum efficiency of TMB peroxidation and light absorption of 370 nm was observed in presence of aptamers in the reaction mixture at a concentration sufficient for complete inactivation of AuNP (20 pmol/ $\mu$ l). The AuNP-aptasensor's analytic diapasons were essayed using SEV pool from ten patients added to the reaction mixture in concentrations from  $5 \times 10^6$  to  $50 \times 10^6$  particles/ml and indicated by pink color

анализ ВНВ, выделенных из биологических жидкостей пациентов с РЖ, был сделан с целью оценки наличия РЖ-специфических ВНВ и оценки применимости разработанной технологии для диагностики и/или динамического наблюдения за пациентами с РЖ.

Прорастание РЖ через слои кишечной стенки и развитие карциноматоза брюшины являются закономерными этапами развития заболевания, поэтому логичным казалось предположение о том, что эти процессы ассоциированы с появлением РЖ-специфичных ВНВ в перитонеальной полости. Смыывы были сделаны в процессе диагностических

лапароскопий у пациентов с гистологически верифицированным диагнозом РЖ, в качестве группы сравнения в исследование были включены пациенты с диагнозом хронический холециститом. На рисунке 3 представлены результаты анализа 15 образцов ВНВ от пациентов с РЖ и 8 контрольных образцов, демонстрирующие отсутствие разницы.

Аналогичным образом был проведен анализ ВНВ, выделенных их плазмы пациентов с РЖ (n=21) и здоровых доноров (n=6) (рис. 4). Статистически значимая разница была обнаружена при использовании всех пяти аптамеров. Интересно, что наблюдалась разница

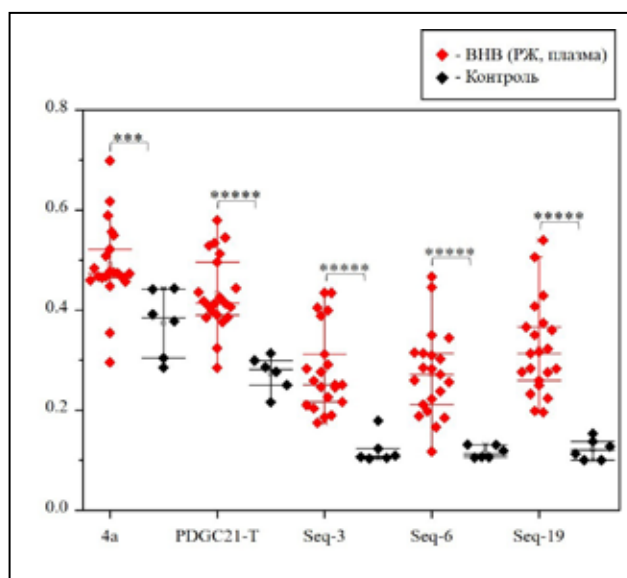


**Рис. 3.** Анализ ВНВ из перитонеальных смывов. Сравнение проведено между пациентами с РЖ и группой контролей (пациентами с острым холециститом). ВНВ были выделены из перитонеального смыва, анализ проведен с помощью AuNP-аптасенсоров с пятью разными ДНК-аптамерами. Интенсивность абсорбции измеряли на длине волны 370 нм. Используя критерий Манна — Уитни, статистически значимое отличие между группами обнаружено не было

**Fig. 3.** Analysis of SEV from diagnostic peritoneal lavage liquid. Comparison was performed between gastric cancer patients and control group (patients with diseases of the biliary tract). SEVs were isolated from peritoneal lavage liquid, the analysis was carried out using AuNP-aptasensors with five different DNA aptamers. The absorption intensity was measured at a wavelength of 370 nm. No statistically significant difference was observed between the groups using the Mann — Whitney test

в абсолютных значениях показателей, полученных с помощью разных аптамеров и эти данные коррелировали диапазонами аналитической активности AuNP-аптасенсоров (рис. 2Б): максимальные значения для аптамера 4а, минимальные — Seq-3, Seq-6. Это наблюдение позволяет предположить, что абсолютные значения, полученные с помощью AuNP-аптасенсора, определяются характеристиками последнего, а разница между группами (пациенты с РЖ vs. доноры) — особенностями маркеров, аффинно взаимодействующих с аптамерами.

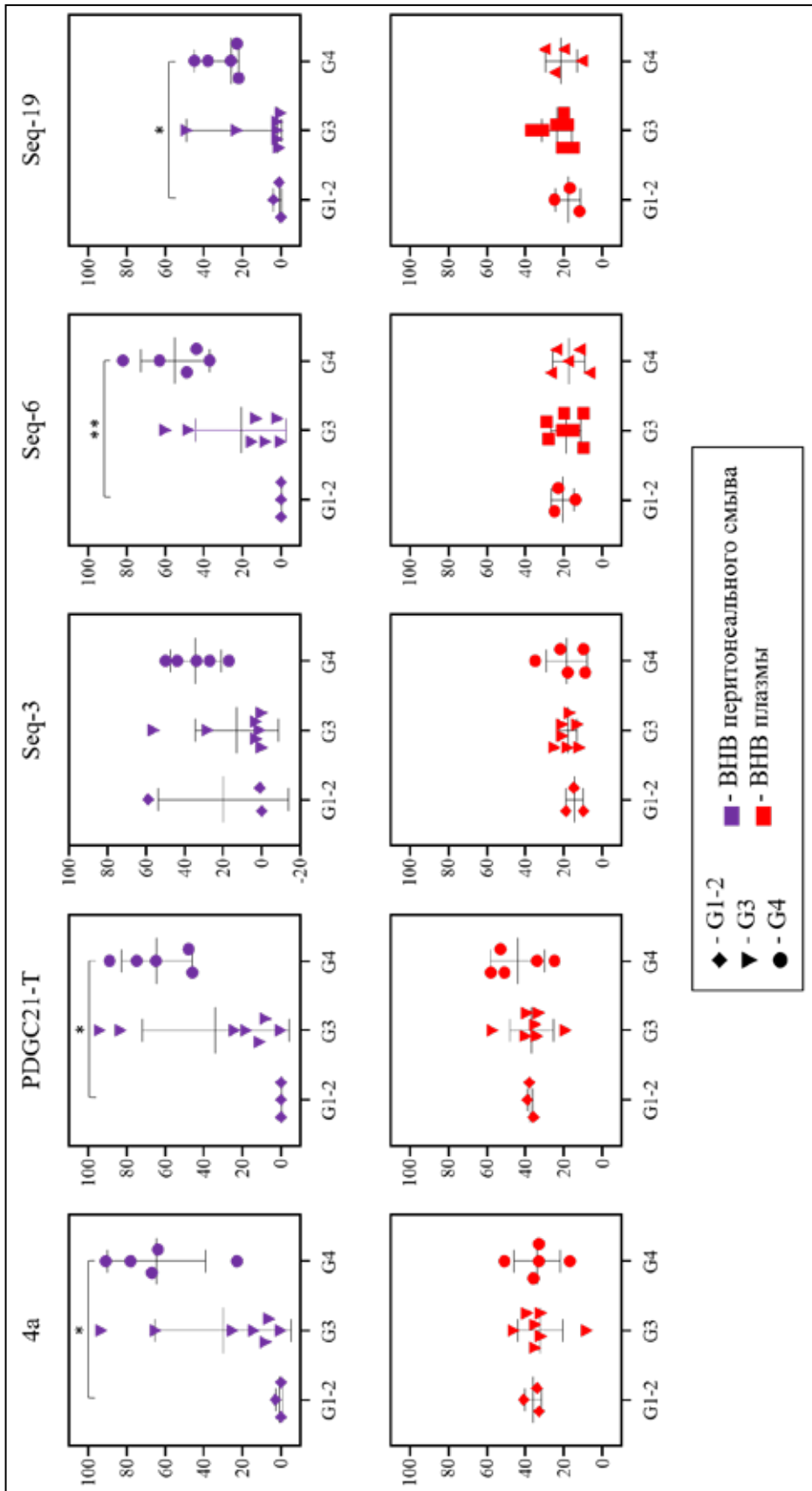
**Оценка связи результатов анализа AuNP-аптасенсора и характеристик РЖ.** Для сравнительной оценки резуль-



**Рис. 4.** Анализ ВНВ из плазмы. Сравнение проведено между пациентами с РЖ и группой контролей (здоровых доноров). ВНВ выделены из плазмы, анализ проведен с помощью AuNP-аптасенсоров с пятью разными ДНК-аптамерами. Интенсивность абсорбции измеряли на длине волны 370 нм. Статистически значимое отличие между группами детектировали с использованием критерия Манна — Уитни: \*\*\* ( $p < 0.005$ ), \*\*\*\*\* ( $p < 0.00005$ )

**Fig. 4.** Analysis of plasma SEV. The comparison was carried out between gastric cancer patients and the control group (healthy donors). SEVs were isolated from plasma, the analysis was carried out using AuNP-aptasensors with five different DNA aptamers. The absorption intensity was measured at a wavelength of 370 nm. Statistically significant difference between the groups was evaluated using the Mann — Whitney test: \*\*\* ( $p < 0.005$ ), \*\*\*\*\* ( $p < 0.00005$ )

татов мы «нормализовали» данные пяти AuNP-аптасенсоров, работающих на основе разных аптамеров, путем расчета относительных показателей, выражающих результат как % от диапазона аналитической чувствительности каждого сенсора. Сравнение по рассчитанным относительным показателям проводили с использованием непараметрического критерия Краскела — Уоллиса для трех групп, сформированных с учетом степени дифференцировки опухоли (рис. 5). Высокодифференцированный и умереннодифференцированный рак объединяли в одну группу: G1-2 ( $n=3$ ), группа G3 включала низкодифференцированный рак ( $n=7$ ), G4 — недифференцированный рак ( $n=5$ ).



**Рис. 5.** Оценка корреляции результатов анализа ВНВ и степени дифференцировки клеток РЖ. Сравнение между группами G1-2, G3 и G4 для образцов ВНВ, выделенных из плазмы и перитонеального смыва. Статистически значимое отличие определено методом Краскела — Уоллиса: \* (p < 0.05), \*\* (p < 0.005)  
**Fig. 5.** Correlation of the results of SEV analysis and the degree of differentiation of gastric cancer cells. Comparison between groups G1-2, G3 and G4 of samples of SEVs isolated from plasma and peritoneal lavage fluid. Statistically significant difference was determined by the Kruskal — Wallis method: \* (p < 0.05), \*\* (p < 0.005)

Для образцов ВНВ, полученных из плазмы, статистически значимое различие между группами отсутствовало. При сравнении образцов ВНВ, выделенных из перитонеальных смывов для аптамера Seq-3 разница между группами также не была обнаружена. Однако, для аптамеров 4а, PDGC21-T и Seq-19 было детектировано отличие между группами G1-2, G3 и G4 ( $p < 0.05$ ), а для аптамера Seq-6 разница была наиболее значимой ( $p < 0.005$ ). Интересно, что у троих пациентов с РЖ, в ходе цитологического исследования перитонеального смыва были обнаружены опухолевые клетки. Но эта клинически значимая особенность никак не отразилась на результатах анализа ВНВ в перитонеальных смывах этих пациентов.

### **Обсуждение**

**Возможности диагностики.** В целом, полученные результаты продемонстрировали диагностический потенциал AuNP-аптасенсора в случае анализа плазмы: результаты, полученные с помощью пяти разных аптамеров, статистически значимо отличали группу пациентов с РЖ и здоровых доноров. Можно утверждать, что технология AuNP-аптасенсора является перспективной основой для создания тест-систем для ранней диагностики или скрининга РЖ. Активность аналогичных исследований, которые ведутся в различных лабораториях, косвенно подтверждает это утверждение. Кроме тех трех работ, результаты которых мы использовали в нашем исследовании и авторы которых не идентифицировали молекулярные маркеры клеток РЖ [21-23], в базе PubMed представлены интересные результаты детекции известных молекул (MMP2 [24], HER2 [25], MUC1 [26], CD63 [26]) с помощью аптамеров с целью диагностики РЖ. Сравнительный анализ современного состояния разработок в данной области недавно был сделан исследователями из университета Тегерана [27]. Сопоставив результаты двух десятков исследований, авторы сделали вывод: «By only using one

marker, aptamer selection against exosomes is non-specific». В контексте этого заключения важно заметить, что принцип работы и экономичность технологии AuNP-аптасенсора предполагает возможность параллельного или одновременного использования нескольких аптамеров, аффинно взаимодействующих с разными маркерами в составе мембраны ВНВ. В недавнем исследовании на примере задачи детекции простат-специфических ВНВ мы показали, что использование нескольких разных аптамеров в составе AuNP-аптасенсора повышает эффективность анализа [28]. Таким образом, работа с целью создания нового метода диагностики РЖ должна предполагать решение следующих задач: (1) идентификацию РЖ-специфических аптамеров, (2) поиск их наиболее «эффективных» сочетаний и (3) оценку диагностической значимости применения мульти-лигандного аптасенсора на больших коллекциях плазмы.

### **Возможности уточняющей диагностики и/или мониторинга эффекта терапии**

Цитологический анализ жидкости перитонеального смыва является рутинной диагностической процедурой у пациентов с верифицированным РЖ, которая проводится с целью исключения перитонеальной диссеминации и принятия решения о радикальном комплексном лечении, поскольку позволяет обнаружить свободные опухолевые клетки в брюшной полости на микроскопическом уровне. В рамках нашего исследования мы использовали AuNP-аптасенсор с целью анализа ВНВ, выделенных из жидкости перитонеального смыва. С целью предварительной оценки диагностического потенциала такого подхода, мы сравнили группу пациентов с РЖ и больных без онкологического диагноза, у которых смывы выполнялись во время лапароскопической холецистэктомии по поводу хронического калькулезного холецистита. Мы не увидели разницы между сравниваемыми группами. По причине инвазивности манипуляции, мы не могли исполь-

зовать здоровых доноров в качестве группы контроля. Результат говорит о схожести молекулярного «профиля» мембраны BNB при двух заболеваниях, включенных в исследование, и/или о недостаточной специфичности использованных аптамеров. Это важный вывод, но он имеет ограниченное практическое значение, так как перитонеальный лаваж не является методом первичной или дифференциальной диагностики РЖ.

Большой интерес представляют результаты сравнения между собой групп пациентов с РЖ, разной степени дифференцировки ткани опухоли. Результаты этого сравнения оказались неожиданными: степень диффе-

ренцировки опухоли коррелирует с количеством детектируемых с помощью AuNP-аптасенсора «патологических» BNB в жидкости перитонеального смыва. С целью более наглядной иллюстрации этого наблюдения, мы упростили алгоритм интерпретации результатов: для каждого AuNP-аптасенсора было вычислено среднее для группы из пятнадцати анализируемых образцов (плазма, n=15; перитонеальный смыв, n=15) значение, которое было использовано в качестве «cut off» для оценки отдельных результатов как «положительные» или «отрицательные». В таблице 2 представлены результаты, полученные с помощью такого алгоритма.

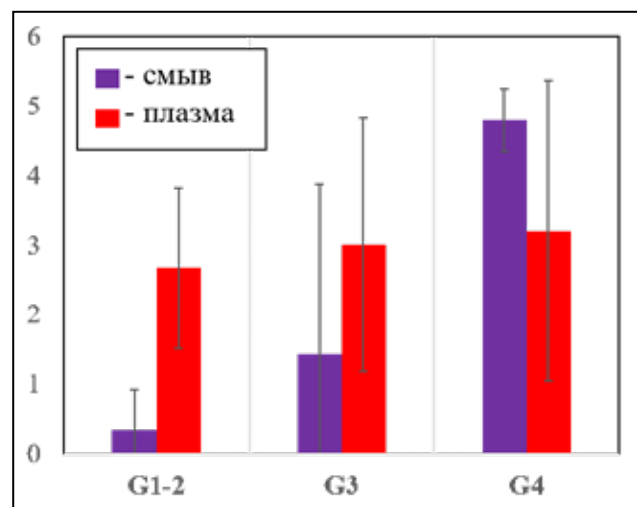
**Таблица 2.** «Бинарная» интерпретация результатов анализа с помощью AuNP-аптасенсора  
**Table 2.** «Binary» interpretation of the analysis results using the AuNP-aptasensor

№	TNM	G	S4a		PDGC21-t		Seq-3		Seq-6		Seq-19	
			смыв	плазма	смыв	плазма	смыв	плазма	смыв	плазма	смыв	плазма
1	cT2N0M0	G3	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
2	cT3N1M0	G4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	cT3N0M0	G2	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+
4	cT2N2M0	G3	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
5	cT3N0M0	G4	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-
6	cT3N0M1	G4	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-
7	cT4aN2M1	G3	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
8	cT3N2M0	G4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	cT3N0M0	G3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	cT2N2M0	G2	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
11	cT3N1M0	G3	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
12	cT4aN2M0	G1	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-
13	cT3N1M0	G4	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
14	cT2N1M0	G3	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
15	cT3N0M0	G3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Далее, образцы были сгруппированы в соответствии со степенью дифференцировки опухоли (G1-2, G3, G4), и для каждой группы было подсчитано количество «положительных» результатов, полученных пятью разными AuNP-аптасенсорами. Результаты схематично представлены на рисунке 6, который демонстрирует отсутствие разницы при анализе плазмы и значимые отличия количества «позитивных» результатов между группами высоко-/умеренно- (G1-2), низкокодифференцированных аденокарцином (G3) и группой недифференцированных опухолей (G4).

Представленная на рисунке 6 закономерность указывает на то, что ВНВ, секретируемые клетками недифференцированного РЖ детектируются чаще, то есть чувствительность такого анализа выше. На основе полученных данных нельзя определить, что

является причиной этого феномена: более активная секреция ВНВ низкокодифференцированными клетками или более выраженная представленность «маркерных» молекул на секретируемых клетками РЖ везикулах. Первый вариант представляется более вероятным, но аргументированное объяснение полученных результатов требует дополнительных исследований. На данном этапе, можно отметить практический потенциал применения AuNP-аптасенсора при анализе жидкости перитонеальных смывов. После дополнительной валидации полученных результатов на большей коллекции образцов и более детальным анализом клинко-морфологических данных, разработанная технология может стать полезным дополнением к стандартному цитологическому исследованию.



**Рис. 6.** Результаты «бинарной» интерпретации данных измерений, проведенных AuNP-аптасенсорами пятью разными аптамерами. Проведено сравнение групп образцов, полученных от пациентов с разной степенью дифференцировки РЖ (G1-2, G3, G4). На рисунке показан разброс относительного среднего значения для каждой группы (стандартное отклонение), с учетом характера формирования групп оценка статистической значимости разницы между ними не проводилась.

**Fig. 6.** The results of the «binary» interpretation of results obtained by AuNP-aptasensors with five different aptamers. A comparison of groups of samples obtained from patients with different degrees cancer tissue differentiation (G1-2, G3, G4) is demonstrated as well as standard deviation between patients in each of group. The statistical significance of the difference between groups was not evaluated

### **Заключение**

1. Анализ ВНВ плазмы с помощью AuNP-аптасенсора является перспективной технологией ранней диагностики РЖ. Оценка диагностической ценности разработанной технологии требует дальнейших исследований.

2. Результаты анализа ВНВ в составе перитонеальных смывов пациентов с верифицированным диагнозом РЖ коррелируют со степенью дифференцировки ткани опухоли. Применение разработанной технологии в рамках уточняющей диагностики пациентов с РЖ может иметь клинический смысл, но требует дополнительных более масштабных исследований.

### **Финансирование**

Работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России в рамках Государственного Задания по теме «Разработка и клиническая апробация методов выделения, анализа и модификации состава циркулирующих нановезикул плазмы с целью персонализированного выбора и повышения

эффективности стандартных режимов системной терапии онкологических заболеваний».

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Литература**

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шохзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
2. American Cancer Society Stomach Cancer Survival Rates.
3. Мерабишвили М.В. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Том I; Выпуск 2; Санкт-Петербург, 2011; ISBN 978-5-91258-176-2.
4. Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2022. — 33. — P. 1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004
5. Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // *Злокачественные опухоли.* — 2020. — Т. 10, №3s2-1. — С. 334-349. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-21
6. Zhang Z., Wu H., Chong W., et al. Liquid biopsy in gastric cancer: predictive and prognostic biomarkers // *Cell Death Dis.* — 2022. — 13. — P. 903. doi: 10.1038/s41419-022-05350-2
7. Chen J., Li P., Zhang T., et al. Review on Strategies and Technologies for Exosome Isolation and Purification // *Front. Bioeng. Biotechnol.* — 2022. — Vol. 9. doi: 10.3389/fbioe.2021.811971
8. Li J., Li Y., Li P.; et al. Exosome detection via surface-enhanced Raman spectroscopy for cancer diagnosis // *Acta Biomater.* — 2022. — 144. — P. 1-14. doi: 10.1016/j.actbio.2022.03.036
9. Zhu C., Li L., Wang Z., et al. Recent advances of aptasensors for exosomes detection // *Biosens. Bioelectron.* — 2020. — 160. — P. 112213. doi: 10.1016/j.bios.2020.112213
10. Wu H., Fu M., Liu J., et al. The role and application of small extracellular vesicles in gastric cancer // *Mol. Cancer.* — 2021. — 20. — P. 71. doi: 10.1186/s12943-021-01365-z
11. Skryabin G.O., Vinokurova S.V., Galetsky S.A., et al. Isolation and Characterization of Extracellular Vesicles from Gastric Juice // *Cancers (Basel).* — 2022. — 14. — P. 3314. doi: 10.3390/cancers14143314
12. Zhang C., Yang J., Chen Y., et al. miRNAs derived from plasma small extracellular vesicles predict organotropic metastasis of gastric cancer // *Gastric Cancer.* — 2022. — 25. — P. 360-374. doi: 10.1007/s10120-021-01267-5
13. Zhu A., Shan Y., Zhang J., et al. Exosomal NNMT from peritoneum lavage fluid promotes peritoneal metastasis in gastric cancer // *Kaohsiung J. Med. Sci.* — 2021. — 37. — P. 305-313. doi: 10.1002/kjm2.12334
14. Hu Y., Qi C., Liu X., et al. Malignant ascites-derived exosomes promote peritoneal tumor cell dissemination and reveal a distinct miRNA signature in advanced gastric cancer // *Cancer Lett.* — 2019. — 457. — P. 142-150. doi: 10.1016/j.canlet.2019.04.034
15. Fu H., Yang H., Zhang X., et al. Exosomal TRIM3 is a novel marker and therapy target for gastric cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2018. — 37. — P. 162. doi: 10.1186/s13046-018-0825-0
16. Théry C., Amigorena S., Raposo G., Clayton A. Isolation and Characterization of Exosomes from Cell Culture Supernatants and Biological Fluids // *Curr. Protoc. Cell Biol.* — 2006. doi: 10.1002/0471143030.cb0322s30
17. Slyusarenko M., Nikiforova N., Sidina E., et al. Formation and Evaluation of a Two-Phase Polymer System in Human Plasma as a Method for Extracellular Nanovesicle Isolation // *Polymers (Basel).* — 2021. — 13. — P. 458. doi: 10.3390/polym13030458
18. Slyusarenko M., Shalaev S., Valitova A., et al. AuNP Aptasensor for Hodgkin Lymphoma Monitoring // *Biosensors.* — 2022. — 12. — P. 23. doi: 10.3390/bios12010023
19. Piella J., Bastús N.G., Puntès V. Size-Controlled Synthesis of Sub-10-nanometer Citrate-Stabilized Gold Nanoparticles and Related Optical Properties // *Chem. Mater.* — 2016. — 28. — P. 1066-1075. doi: 10.1021/acs.chemmater.5b04406
20. Darmostuk M., Rimpelova S., Gbelcova H., Ruml T. Current approaches in SELEX: An update to aptamer selection technology // *Biotechnol. Adv.* — 2014. — 33.
21. Li K., Qi L., Gao L., et al. Selection and preliminary application of a single stranded DNA aptamer targeting colorectal cancer serum // *RSC Adv.* — 2019. — 9. — P. 38867-38876. doi: 10.1039/C9RA04777H
22. Ding F., Guo S., Xie M., et al. Diagnostic applications of gastric carcinoma cell aptamers in vitro and in vivo // *Talanta.* — 2015. — 134. — P. 30-36. doi: 10.1016/j.talanta.2014.09.036
23. Zheng Y., Zhao Y., Di Y., et al. DNA aptamers from whole-serum SELEX as new diagnostic agents against gastric cancer // *RSC Adv.* — 2019. — 9. — P. 950-957. doi: 10.1039/C8RA08642G



24. Han M.-E., Baek S., Kim H.-J., et al. Development of an aptamer-conjugated fluorescent nanoprobe for MMP2 // *Nanoscale Res. Lett.* — 2014. — 9. — P. 104. doi: 10.1186/1556-276X-9-104
25. Sett A., Borthakur B.B., Bora U. Selection of DNA aptamers for extra cellular domain of human epidermal growth factor receptor 2 to detect HER2 positive carcinomas // *Clin. Transl. Oncol.* — 2017. — 19 — P. 976-988. doi: 10.1007/s12094-017-1629-y
26. Huang R., He L., Li S., et al. A simple fluorescence aptasensor for gastric cancer exosome detection based on branched rolling circle amplification // *Nanoscale.* — 2020. — 12. — P. 2445-2451. doi: 10.1039/C9NR08747H
27. Rajabi R., Afrashteh F., Maddah F. Application of Aptamer-based Biosensors in Early Diagnosis of Gastric Cancer: A Promising Method for Early Detection // *Explor. Res. Hypothesis Med.* — 2023. doi: 10.14218/ERHM.2022.00125
28. Zabegina L., Zyatchin I., Kniazeva M., et al. Diagnosis of Prostate Cancer through the Multi-Ligand Binding of Prostate-Derived Extracellular Vesicles and miRNA Analysis // *Life.* — 2023. — 13. — P. 885. doi: 10.3390/life13040885

© О.Ю. Карпухин, Р.Р. Шакиров, М.А. Назмеев, Р.А. Храмов, 2023  
УДК 616.34-007.272-089 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-41-47

## ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ СТРИКТУРАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

О.Ю. Карпухин<sup>1,2</sup>, Р.Р. Шакиров<sup>1,2</sup>, М.А. Назмеев<sup>2</sup>, Р.А. Храмов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

## EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC DILATION OF COLONIC STRICTURES OF VARIOUS ETIOLOGIES

O.Yu. Karpukhin<sup>1,2</sup>, R.R. Shakirov<sup>1,2</sup>, M.A. Nazmееv<sup>2</sup>, R.A. Khramov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan

---

**Карпухин Олег Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, куратор отделения колопроктологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. +7-905-312-92-90, e-mail: oleg\_karpukhin@mail.ru, Author ID (РИНЦ): 339198, Researcher ID (WoS): J-6767-2013, Author ID (SCOPUS): 57218195015, ORCID ID: 0000-0002-7479-4945

**Karpukhin Oleg Yu.** — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases of the Kazan State Medical University, curator of the Department of Coloproctology of the Republican Clinical Hospital 49 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-905-312-92-90, e-mail: oleg\_karpukhin@mail.ru, Author ID (RISC): 339198, Researcher ID (WoS): J-6767-2013, Author ID (SCOPUS): 57218195015, ORCID ID: 0000-0002-7479-4945

---

**Реферат.** Использование в клинической практике новых, более щадящих методов устранения стриктур толстой кишки становится весьма востребованным, что обусловлено повсеместным ростом онкологических, воспалительных заболеваний кишечника и дивертикулярной болезни. Проведен анализ результатов лечения 17 пациентов с использованием метода эндоскопической баллонной дилатации. Притом у 12 (70,6%) пациентов со злокачественными новообразованиями, стенозирующими просвет органа, метод проводили в комбинации со стентированием. У 10 (83,3%) пациентов явления кишечной непроходимости разрешились, они получили хирургическое лечение согласно национальным клиническим рекомендациям. Стентирование опухоли в одном случае осложнилось из-за миграции стента в краниальном направлении, что привело к перфорации органа. В другом — из-за протяженности опухоли, превышающей длину стента, манипуляция не привела к разрешению непроходимости. В обоих случаях потребовалось проведение срочного оперативного лечения в объеме операции Гартмана. У 5 (29,4%) пациентов с рубцовой стриктурой анастомоза неопухолевого генеза баллонную дилатацию проводили в качестве самостоятельной процедуры. В результате трехкратного проведения манипуляции и ликвидации превентивной стомы на коротком сроке после эндоскопической манипуляции удалось избежать рецидива сужения и операции по поводу стриктуры анастомоза. Таким образом, начальный опыт использования эндоскопической дилатации толстой кишки при стриктурах различной этиологии в условиях многопрофильного стационара демонстрирует свою эффективность.

**Ключевые слова:** эндоскопическая баллонная дилатация, стентирование опухолевых стриктур, рубцовая стриктура анастомоза.

**Abstract.** The use of new, more gentle methods of eliminating colon strictures in clinical practice is becoming very popular due to the widespread growth of oncological, inflammatory bowel diseases and diverticular disease. The analysis of treatment 17 patients by means of endoscopic high-pressure balloon dilatation was carried out. In 12 (70,6%) patients with malignant neoplasms stenosing the lumen of the organ, the method was performed in combination with tumor stenting. In 10 (83,3%) cases, intestinal obstruction was resolved, and patients received surgical treatment according to national clinical guidelines. Stenting of tumor in one patient was complicated by stent migration in the cranial direction, which led to perforation of the organ. In another case, due to the extent of the tumor exceeding the length of the stent, the manipulation did not lead to the resolution of the obstruction. In both cases urgent surgical treatment was required in the mode of Hartmann's operation. Balloon

dilation was performed as an independent procedure in 5 (29,4%) patients with scarring stricture of anastomosis of non-tumor genesis. At the same time, three-time manipulation and elimination of a preventive stoma in a short period after endoscopic intervention allowed to avoid relapse and surgical removal of the anastomosis stricture. Thus, the initial experience of using the endoscopic high-pressure balloon dilatation of the colon strictures of various etiologies in a multidisciplinary hospital demonstrates its effectiveness.

**Key words:** endoscopic balloon dilation, stenting of tumor strictures, scarring stricture of anastomosis.

### **Введение**

Стриктура кишечника — опасное патологическое состояние, при котором сужение просвета органа может осложнить прохождение кишечного содержимого. Проблема образования стриктур толстой кишки и их устранения становится в XXI веке весьма актуальной, что обусловлено ростом онкологических, воспалительных заболеваний кишечника и дивертикулярной болезни [1-3]. Примечательно, что кроме ряда заболеваний некоторые оперативные вмешательства, широко выполняемые сегодня, также могут осложниться формированием стриктур кишки. Например, резекция толстой кишки с первичным колоректальным анастомозом, дополненная формированием превентивной стомы, призванной минимизировать риск несостоятельности, нередко становится причиной развития данного осложнения [4]. При этом, факторами риска могут рассматриваться технические погрешности, натяжение, плохое состояние тканей (после лучевой терапии, мальнутриция, инфекция), действие лекарственных средств (стероидов, химиопрепаратов и биологической терапии) и метод формирования анастомоза [5]. Примечательно, что механизмы, приводящие к формированию стриктуры зоны анастомоза в послеоперационном периоде, до конца не выяснены. Тем не менее, функциональный покой зоны анастомоза в комбинации с ишемией, повреждением слизистой оболочки, гипергрануляциями считается ведущим в патофизиологической схеме формирования рубцовых стриктур [6]. Известно, что частоту возникновения стриктур увеличивает также использование механических сшивающих аппаратов при формировании анастомоза [7]. Таким образом, стрик-

тура кишечника представляет собой новую существенную хирургическую проблему, а поиск, разработка и внедрение в клиническую практику современных, более щадящих методов устранения стриктур становится весьма актуальной задачей.

Эндоскопическая баллонная дилатация (ЭБД) — метод устранения стенозов толстой кишки путем раздувания специального баллона в участке сужения. При этом, эндоскопическим признаком сформировавшейся стриктуры рассматривают невозможность завести 12-миллиметровый гибкий эндоскоп за зону сужения [8]. Впервые баллонная дилатация кишечника была применена при доброкачественных стриктурах в 1984 году [9]. Данный метод стал альтернативой эндоскопическому бужированию, носящему более травматичный характер. В ходе ЭБД нарастающее давление в баллоне приводит к постепенному равномерному увеличению диаметра стриктуры, в отличие от одномоментного разрыва ее тканей до размеров колоноскопа при бужировании [10]. ЭБД используют как самостоятельный метод лечения, так и в комбинации со стентированием и эндоскопической стриктуротомией. В настоящее время для разрешения кишечной непроходимости опухолевого генеза используют саморасправляющиеся металлические стенты (SEMS) [11]. Согласно рекомендациям британского Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) стентирование проводят под рентгенологическим контролем [12].

**Цель исследования** — проспективный анализ результатов применения эндоскопической баллонной дилатации в лечении пациентов со стриктурами толстой кишки различной этиологии.

### **Материал и методы**

Проведен анализ результатов лечения 17 пациентов с сужениями толстой кишки, которым выполнена самостоятельная баллонная дилатация стриктуры — 5 (29,4%), либо в комбинации со стентированием — 12 (70,6%), находившихся на лечении в отделении колопроктологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ за период с января 2020 по май 2023 гг. Мужчин было 10 (58,8%), женщин — 7 (41,2%). Возраст колебался от 35 до 78 лет, средний возраст —  $57,5 \pm 9,97$  лет.

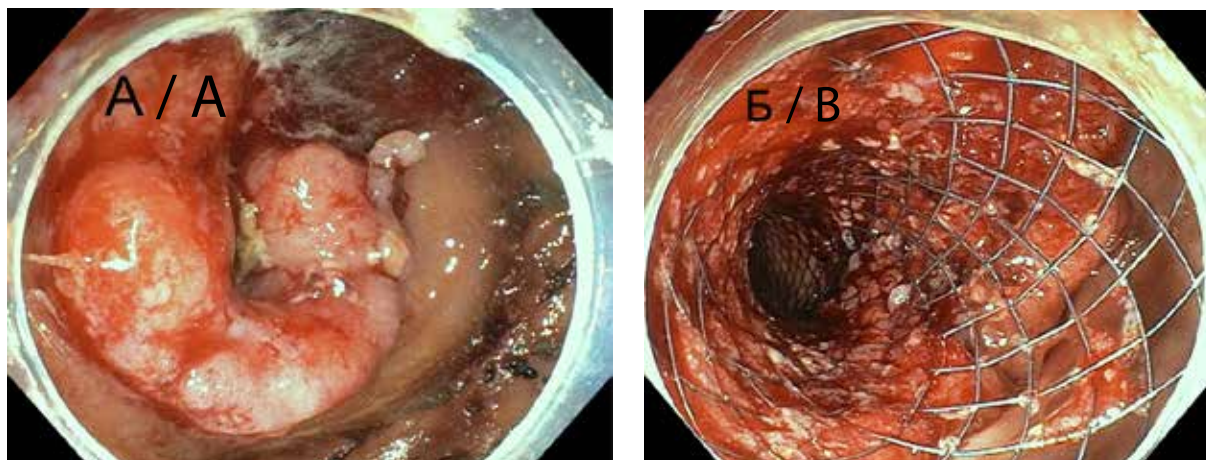
Пациенты были представлены двумя группами: со злокачественными опухолями толстой кишки, осложненными кишечной непроходимостью — 12 (70,6%) пациентов и 5 (29,4%) пациентов со стриктурой низких коло- либо илеоректоанастомоза, ранее оперированными по поводу язвенного колита — 2, дивертикулярной болезни — 3. Злокачественные новообразования локализовались: в прямой кишке — у 8 (66,7%) пациентов, сигмовидной ободочной — у 3 (25%), печеночном изгибе ободочной кишки — у 1 (8,3%). По распространенности опухоли согласно классификации TNM пациенты распределялись:  $T_4N_xM_0$  — 7 случаев,  $T_3N_xM_0$  — 4,  $T_4N_xM_1$  — 1.

Доступ осуществлялся видеокколоноскопом OLYMPUS CF H-185 L №2032470. Для проведения ЭБД по проводнику использовали комбинацию баллона Boston Scientific CRE Wireguided 18-20 мм x 5,5 см с шприцом Alliance II Boston Scientific, создающим давление до 2 атм. Стентирование производили саморасправляющимися стентами Boston Scientific 120 x 22 мм, либо Wallflex Colonic (США) 90 x 22 мм, Hanarostent M.I.Tech 100 x 24 мм Colon CNZ-24-100-230 (США, Южная Корея), Endo Stars 120 x 20 мм, 10Fr (Россия).

Техника выполнения манипуляции ЭБД: по проводнику проводили баллон в просвет толстой кишки, стриктурированной опухолью, с последующей инфляцией воздуха в баллон до 2 атм. После реканализации и эндоскопической оценки протяженности опу-

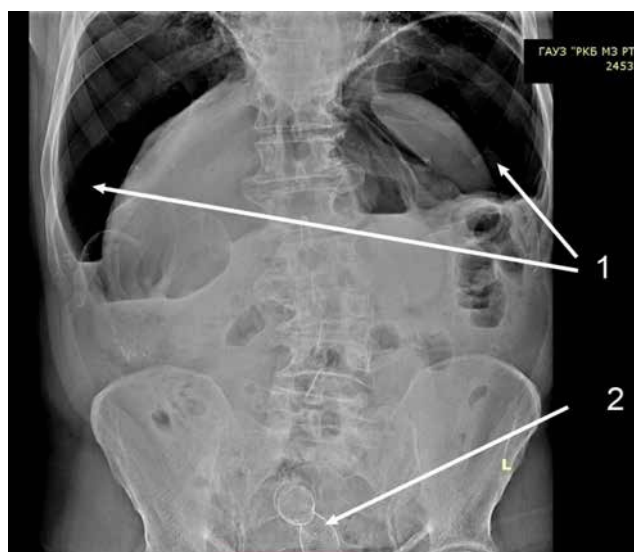
холи вводили саморасправляющийся стент соответствующей длины. На 2 сутки после вмешательства проводили контрольную обзорную рентгенографию органов брюшной полости в положении стоя. В постманипуляционном периоде у 2 (16,7 %) пациентов произошла миграция стента. В одном наблюдении миграция стента произошла в каудальном направлении после разрешения ОКН, что не потребовало корректирующих действий, и была выполнена плановая операция. Во втором — в краниальном, что привело к перфорации стенки сигмовидной кишки за счет травматизации органа в ходе дораскрытия стента (рис. 2, 3). В экстренном порядке выполнена операция типа Гартмана. В ходе анализа возникшего осложнения установлено, что длина стента превышала длину опухоли более чем в два раза. Данный факт привел к отклонению верхушки стента от оси кишки в области ректосигмоидного изгиба при его раскрытии, что и вызвало перфорацию стенки последней. В одном наблюдении из-за протяженности опухоли, превышающей длину стента, манипуляция не привела к разрешению непроходимости, и потребовалось проведение срочного оперативного лечения в объеме операции Гартмана. У 10 (83,3%) пациентов явления кишечной непроходимости разрешились, они получили плановое хирургическое лечение согласно национальным клиническим рекомендациям.

Вторая группа была представлена пациентами, перенесшими ранее операции на толстой кишке с наложением коло- или илеоректального анастомоза по поводу осложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки — 3 пациента, либо воспалительных заболеваний кишечника — 2. Во всех наблюдениях пациентов с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни выполнена резекция сигмовидной кишки с наложением низкого аппаратного колоректального анастомоза с превентивной стомой по поводу перфорации диверти-



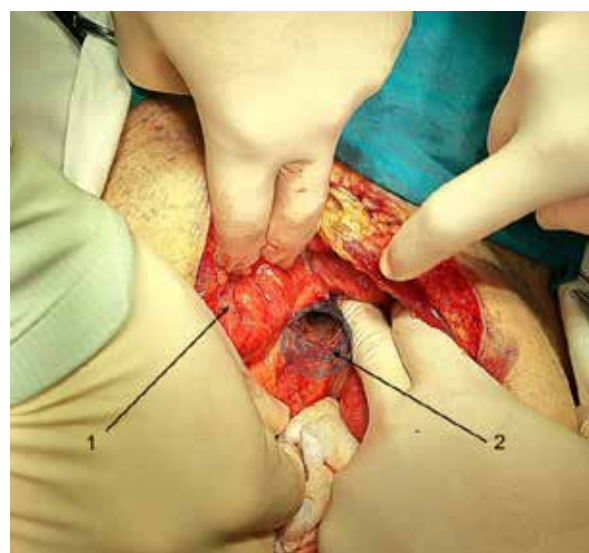
**Рис. 1.** Пациент С., 57 лет. Рак прямой кишки, осложненный толстокишечной непроходимостью: А — просвет кишки с опухолью до стентирования; Б — после установки стента

**Fig. 1.** Patient S., 57 years old. Rectal cancer complicated by colonic obstruction: A — lumen of the intestine with a tumor before stenting; B — after installing the stent



**Рис. 2.** Пациент С., 67 лет. Рак прямой кишки, состояние после стентирования опухоли прямой кишки, осложненно перфорацией стенки органа. Свободный газ в брюшной полости (стрелка 1), стент частично вышел из просвета прямой кишки через дефект ее стенки (стрелка 2)

**Fig. 2.** Patient S., 67 years old. Rectal cancer, a condition after stenting of a rectal tumor complicated by perforation of the organ wall. Free gas in the abdominal cavity (arrow 1), the stent partially exited the lumen of the rectum through a defect in its wall (arrow 2)



**Рис. 3.** Интраоперационная фотография: сигмовидная кишка (стрелка 1), мигрировавший стент с перфорацией стенки кишки, выше опухоли (стрелка 2)

**Fig. 3.** Intraoperative photograph: sigmoid colon (arrow 1), migrated stent with perforation of the intestinal wall, above the tumor (arrow 2)

кула с формированием тазового абсцесса. Двум другим пациентам после колпроктэктомии по поводу хронического непрерывного течения неспецифического язвенного колита, рефрактерного к консервативной

терапии, сформирован J-образный тонкокишечный резервуар с превентивной стомой, прикрывающей илеоанальный анастомоз.

Стриктура анастомоза обнаружена в ходе рентгеноконтрастного или эндоскопического исследования, предшествовавшего закрытию превентивной илеостомы, что потребовало проведения первым этапом ЭБД.

ЭБД проводили под внутривенной седацией. На проводнике в область стриктуры устанавливали баллон (рис. 4) с последующей инсуфляцией воздуха до показателя давления в 2 атм. и экспозицией в данном состоянии в течение 2 минут (рис. 5). Несмотря на восстановление проходимости кишки после первой манипуляции, ЭБД повторяли 3 раза с интервалом в 2 дня. После этого проводили закрытие превентивной стомы, без выписки пациента из клиники. К дополнительной эндоскопической либо трансанальной стриктуротомии не прибегали. В ходе наблюдения за пациентами после проведенной ЭБД и реконструктивной операции рецидива стриктуры анастомозов не возникало. Летальных исходов ни в одной из групп зафиксировано не было.



**Рис. 4.** Пациент О., 52 года. Стриктура аппаратного десцендоректального анастомоза. Проведение баллона Boston Scientific CRE Wireguided 18-20 мм x 5,5 см на проводнике в область стриктуры десцендоректоанастомоза

**Fig. 4.** Patient O., 52 years old. The structure of stapled colorectal anastomosis. Insertion of a Boston Scientific CRE Wireguided balloon 18-20 mm x 5,5 cm on a conductor to the area of stricture of colorectal anastomosis



**Рис. 5.** Раздувание баллона Boston Scientific CRE Wireguided 18-20 мм x 5,5 см до 2 атм. в области стриктуры колоректального анастомоза: А — начало расправление баллона; Б — полностью расправленный баллон с давлением в 2 атм

**Fig. 5.** Inflating of the Boston Scientific CRE Wireguided balloon 18-20 mm x 5,5 cm to 2 atm. in the area of stricture of stapled colorectal anastomosis: A — the beginning of the straightening of the balloon; B — a fully straightened balloon with a pressure of 2 atm

### **Обсуждение**

Проблема стриктур различной этиологии остается весьма актуальной в неотложной и плановой хирургии толстой кишки. При сужениях опухолевого генеза, осложненных кишечной непроходимостью, ЭБД позволяет реканализировать опухоль, провести саморасправляющийся стент и выполнить отсро-

ченное оперативное вмешательство с удалением опухоли и наложением первичного анастомоза. При данной методике мы не наблюдали «недораскрытия» саморасправляющихся эндоскопических стентов. Однако имели место специфические осложнения, обусловленные несоответствием протяженности опухоли кишки длине установленного

стента. Это привело в одном наблюдении к невозможности разрешить кишечную непроходимость, в другом — к перфорации стенки кишки избыточным сегментом стента, вышедшим в краниальном направлении за пределы опухоли. С целью предупреждения данного осложнения перед эндоскопическим вмешательством целесообразно проводить компьютерную томографию для оценки протяженности опухоли и последующего подбора стента соответствующей длины, а в ходе манипуляции проводить интраоперационный рентгенологический контроль расположения стента. При стриктурах анастомозов обращает на себя внимание малая протяженность стриктуры, которая ограничивалась лишь степлерной линией анастомоза. Известно, что стриктуры чаще возникают при механических циркулярных скобочных анастомозах, нежели чем после ручного шовного анастомозирования, возможно потому, что скобы вызывают выраженную воспалительную реакцию тканей во время заживления [6], а в комбинации с наложением превентивной стомы, при прекращении пассажа кишечного содержимого, риск формирования стриктуры возрастает [4]. Согласно проведенному наблюдению ЭБД, выполненная трижды перед реконструктивной операцией, позволяет разрешить стриктуру анастомоза, а реконструк-

тивно-восстановительное вмешательство, которое исключает функциональный покой анастомоза, позволяет достичь безрецидивного течения в ходе продолжительного наблюдения за пациентами.

### **Выводы**

1. Эндоскопическая баллонная дилатация в комбинации со стентированием опухолевых стриктур толстой кишки позволила разрешить явления кишечной непроходимости в 10 (83,3%) наблюдениях и выполнить радикальное, либо циторедуктивное вмешательство после разрешения кишечной непроходимости при стабилизации общего состояния пациента.

2. Эндоскопическая баллонная дилатация при рубцовой стриктуре анастомоза с трехкратным повтором манипуляции и устранение превентивной стомы на коротком сроке после эндоскопической манипуляции позволяет избежать рецидива сужения и операции по поводу стриктуры.

Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи.

Авторы заявляют также об отсутствии потенциальных и явных конфликтов интересов, связанные с рукописью.

### **Литература**

1. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С. и др. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. — 2021. — 10 (1). — С. 17-29. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211001117>
2. Bettenworth D., Gustavsson A., Atreja A., et al. A Pooled Analysis of Efficacy, Safety, and Long-term Outcome of Endoscopic Balloon Dilation Therapy for Patients with Stricture Crohn's Disease // *Inflamm Bowel Dis.* — 2017. — 23. — P. 133-42.
3. Hawkins A.T., Wise P.E., Chan T., et al. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm // *Curr. Probl. Surg.* — 2020. — Oct. — 57 (10). — P. 100862. <https://doi:10.1016/j.cpsurg.2020.100862>
4. Качанова Т.В., Веселов В.В., Тарасов М.А. и др. Возможности эндоскопических методов в лечении стриктур толстокишечных анастомозов (обзор литературы) // *Колопроктология.* — 2020. — Т. 19, №3. — С. 113-125. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-113-125>
5. Веселов В.В., Ачкасов С.И., Ваганов Ю.Е. и др. Эндоскопическое лечение рубцовых стриктур межкишечных анастомозов // *Колопроктология.* — 2015. — №1 (51). — С. 21-26.
6. Bressan A., Marini L., Michelotto M. et al. Risk factors including the presence of inflammation at the resection margins for colorectal anastomotic stenosis following surgery for diverticular disease // *Colorectal Dis.* — 2018. — Oct. — 20 (10). — P. 923-930. <https://doi:10.1111/codi.14240>

7. Zhang B., Zhuo G.Z., Tian L., et al. Risk factors of colanal anastomotic stricture after laparoscopic intersphincteric resection for low rectal cancer // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* — 2019. — Aug 25. — 22 (8). — P. 755-761. Chinese.  
doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.08.010.
8. Мтвралашвили Д.А., Ликутов А.А. Современные представления о лечении стриктур межкишечных анастомозов // *Эндоскопическая хирургия.* — 2017. — 23 (3). — С. 43-48.  
<https://doi.org/10.17116/endoskop201723343-48>
9. Venu R., Geenen J., Hogan W., et al. Endoscopic electro-surgical treatment for strictures of the gastrointestinal tract // *Gastrointestinal Endoscopy.* — 1984. — 30 (2). — P. 97-100.  
[https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(84\)72331-5](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(84)72331-5)
10. Габриэль С.А., Дурлештер В.М., Гучетль А.Я. и др. Возможности эндоскопических методик в лечении пациентов с низкими рубцовыми стриктурами толстой кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2019. — 162 (2). — С. 84-88.  
<https://doi:10.31146/1682-8658-ecg-162-2-84-88>
11. Гугнин А.В., Багателяя З.А. Нечипай А.М. и др. Стентирование зоны стеноза как более эффективный метод лечения острой толстокишечной непроходимости опухолевой природы по сравнению с экстренной первичной резекцией новообразования и последующим реконструктивным вмешательством // *Доказательная гастроэнтерология.* — 2020. — 9 (4). — С. 16-24.  
<https://doi.org/10.17116/dokgastro2020904116>
12. Lam J., Chauhan V., Lam I. et al. Colorectal stenting in England: a cross-sectional study of practice // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2020. — Jul. — 102 (6). — P. 451-456.  
<https://doi:/10.1308/rcsann.2020.0077>



© И.С. Малков, В.Н. Коробков, В.А. Филиппов, М.Р. Тагиров, И.Н. Ярмушов, А.М. Зайнутдинов, Х.М. Халилов, Е.А. Симуризин, 2023  
УДК 616.344-002-031.84-07-089.844 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-48-58

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

*И.С. Малков<sup>1</sup>, В.Н. Коробков<sup>1</sup>, В.А. Филиппов<sup>1</sup>, М.Р. Тагиров<sup>1,2</sup>, И.Н. Ярмушов<sup>2</sup>, А.М. Зайнутдинов<sup>1</sup>,  
Х.М. Халилов<sup>2</sup>, Е.А. Симуризин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань

## PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF CROWN DISEASE

*I.S. Malkov<sup>1</sup>, V.N. Korobkov<sup>1</sup>, V.A. Filippov<sup>1</sup>, M.R. Tagirov<sup>1,2</sup>, I.N. Yarmushov<sup>2</sup>, A.M. Zaynutdinov<sup>1</sup>,  
Kh.M. Khalilov<sup>2</sup>, E.A. Simurzin<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan

**Малков Игорь Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. +7-965-594-40-07, e-mail: ismalkov@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-2350-5178, Scopus Author ID: 7003868993

**Malkov Igor S.** — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia 36 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-965-594-40-07, e-mail: ismalkov@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-2350-5178, Scopus Author ID: 7003868993

### Реферат

**Введение.** Вопросы диагностики и лечения болезни Крона остаются актуальными до настоящего времени.

**Цель исследования** — изучение особенностей диагностики, дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения пациентов с болезнью Крона в хирургическом стационаре.

**Материал и методы.** Проведено изучение особенностей диагностики и лечения 48 больных болезнью Крона. Дифференциальная диагностика проводилась с острым аппендицитом (10 больных) и колитом (11 больных).

**Результаты собственных исследований.** Предложена система критериев для дифференциальной диагностики болезни Крона подвздошной кишки и острого аппендицита, а также болезни Крона толстой кишки и других видов колитов.

**Обсуждение.** При болезни Крона толстой кишки изучение анамнеза, данных физикального и инструментальных методов исследования позволяет провести дифференциальную диагностику и в ряде случаев установить правильный диагноз и определить тактику лечения. Показанием к оперативному вмешательству во всех случаях были осложнения, развившиеся на поздних стадиях заболевания.

**Заключение.** Для болезни Крона характерно отсутствие специфических симптомов, склонность к рецидивному течению с развитием местных (стриктуры, кишечные свищи) и системных осложнений. Наибольшие диагностические трудности встречаются на ранних этапах болезни Крона. В виду высокого риска несостоятельности первичного анастомоза с толстой кишкой при поздней стадии болезни Крона в большинстве случаев необходимо проведение двухэтапного хирургического лечения, при котором на первом этапе выполняется резекция измененного участка кишки с наложением илеостомы или колостомы. На втором этапе выполняется закрытие кишечной стомы с наложением кишечного анастомоза должно проводиться при отсутствии гнойных очагов брюшной полости, выраженных инфильтративных изменений кишечной стенки и перитонита. Важно использовать для формирования кишечного анастомоза кишку без воспалительных изменений ее стенки. В послеоперационном периоде показано пожизненное медикаментозное лечение и мониторинг состояния кишечника на предмет возможного рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, острый аппендицит, неспецифический язвенный колит, псевдомембранозный колит, пострадиационный колит, кишечный свищ.

**Abstract**

**Introduction.** The issues of diagnosis and treatment of Crohn's disease remain topical up to the present time.

**The aim of the investigation** is to study diagnostic peculiarities, differential diagnostics and choice of treatment tactics of patients with Crohn's disease in a surgical hospital.

**Material and methods.** The peculiarities of diagnostics and treatment of 48 patients with Crohn's disease were studied. Ten patients with acute appendicitis and 11 patients with colitis were included as comparison group.

**The results of own research.** The proposed system of criteria for the differential diagnosis of Crohn's disease of the ileum and of acute appendicitis and Crohn's disease of the colon and other types of colitis.

**Discussion.** At Crohn's disease of the large intestine the study of the anamnesis, the data of physical and instrumental methods of examination permit to make necessary differential diagnostics before operation and in a number of cases to establish correct diagnosis. Principles of surgical treatment of Crohn's disease and various kinds of colitis coincided, and indications for surgical intervention in all cases were complications developed at late stages of the disease.

**Conclusion.** Crohn's disease is disease with absence of specific symptoms of the disease and tendency to recurrent course with formation of intestinal fistulas and pararectal complications. The greatest diagnostic difficulties are encountered in the early stages of Crohn's disease. Due to high risk of primary colonic anastomosis failure in advanced stage of Crohn's disease in most cases two-stage surgical treatment is necessary. One-stage intervention with intestine resection and intestinal anastomosis should be performed in the absence of purulent foci of abdominal cavity, marked infiltrative changes of intestinal wall and peritonitis. It is important to use proximal and distal intestinal loop without inflammatory changes of its wall for intestinal anastomosis formation. Lifelong medication and intestinal monitoring for possible relapse of the disease is indicated in postoperative period.

**Key words:** Crohn's disease, acute appendicitis, nonspecific ulcerative colitis, pseudomembranous colitis, postradial colitis, intestinal fistula.

**Введение**

Вопросы диагностики и лечения болезни Крона (БК) остаются актуальными до настоящего времени, на что указывает ряд авторов, и что косвенно подтверждается продолжительным периодом от появления первых признаков болезни до правильно установленного диагноза, который составляет от 3 до 5 лет и более [1]. Особенностью БК является многоликость клинической картины, отсутствие специфических клинических признаков и симптоматика, схожая с острым аппендицитом [2, 3]. Предварительным диагнозом до операции у больных БК подвздошной кишки (68,7%) по данным литературы является острый аппендицит, а мнение о значительном сходстве симптомов между БК и острым аппендицитом остается распространенным среди хирургов до настоящего времени [4]. Во время операции, начатой по поводу острого аппендицита, нередко выявляется БК подвздошной кишки с небольшим количеством прозрачного серозного выпота и наличием вторичных изменений в червеобразном отростке, который часто удаляется, хотя ряд авторов считает проведение аппендэктомии в подобных случаях обоснованным [5]. Особенностью диагностики

БК подвздошной кишки является необходимость дальнейшего совершенствования дифференциальной диагностики БК и острого аппендицита.

Актуальными остаются вопросы дифференциальной диагностики между БК ободочной кишки и неспецифическим язвенным колитом (НЯК), псевдомембранозным и пострадиационным. Данные заболевания имеют общие клинические проявления: умеренные боли в животе, диарея, потеря веса, нарушения аппетита [9]. Несмотря на сходство этих заболеваний полагаем, что тщательный анализ клинических признаков и результатов инструментальных методов исследования могут позволить провести между ними дифференциальную диагностику в дооперационном периоде, о чем свидетельствуют данные литературы [10-13].

В лечении БК применяется медикаментозная терапия с использованием антибактериальных, противовоспалительных средств, цитостатических препаратов, моноклональных антител IL-12/23 и регуляторных Т-клеток [14-17], а также хирургические вмешательства. Выбор вида вмешательства зависит от локализации и протяженности очага воспаления, его фенотипической формы и

характера осложнений. Особенностью по отношению к больным БК остается отсутствие стандартной операции при использовании широкого диапазона различных хирургических вмешательств, выполняемых хирургами и проктологами. Актуальным остаются вопросы лечения периаанальных осложнений и прогнозирования исхода хирургического лечения БК [18, 19].

**Цель** — изучение особенностей диагностики, дифференциальной диагностики и тактики хирургического лечения пациентов с болезнью Крона в хирургическом стационаре с целью улучшения ранней диагностики и результатов хирургического лечения.

#### **Материал и методы**

Проведено изучение особенностей диагностики и лечения 48 больных БК, находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 ГАУЗ ГKB №7 Казани — базе кафедры хирургии КГМА. Женщин было 26, мужчин — 22.

Возраст пациентов составил от 17 до 81 года ( $39 \pm 13$ ), но чаще всего это были люди молодого и среднего возраста от 28 до 35 лет. Из них у 24 пациентов имелась тонкокишечная локализация с поражением подвздошной кишки у 23 больных и тощей кишки у 1 пациентки. Среди них илеоцекальная локализация БК имелась у 2 больных.

У 24 больных имелось поражение толстой кишки (51%), из них у 3 с локализацией в слепой и восходящем отделе толстого кишечника, но чаще в дистальных отделах ободочной кишки.

Постановка диагноза основывалась на изучении клинико-анамнестических данных и данных инструментальных методов исследования: рентгенографии органов брюшной полости, ирригографии, ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), фиброколоноскопии (ФКС) и лапароскопии.

В соответствии с Клиническими рекомендациями ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению пациентов с болезнью Крона была использована классификация БК по фенотипу: 1) инфильтративно-воспалительная (нестриктурирующая, непенетрирующая) форма, 2) стриктурирующая форма, 3) пенетрирующая (свищевая) форма.

При БК тонкой и толстой кишки, имелись как общие, так и отличительные особенности. К общим особенностям следует отнести тенденции к хроническому и рецидивирующему течению, склонность к развитию острых осложнений — перфорация, перитонит, кровотечение, а также к развитию хронических осложнений — воспалительных стриктур, свищей, периаанальных осложнений. Среди отличительных особенностей следует отметить необходимость проведения дифференциальной диагностики между БК тонкой кишки и острым аппендицитом, тогда как при БК толстой кишки часто требовалась дифференциальная диагностика с различными видами колитов. Характерным осложнением БК толстой кишки являлась токсическая дилатация. С целью улучшения результатов диагностики нами на основании данных литературы и собственных наблюдений разработаны критерии для дифференциальной диагностики БК с острым аппендицитом (табл. 1) и различными видами колитов (табл. 2).

В таблице 1 представлены особенности анамнеза и клинических симптомов БК подвздошной кишки и острого аппендицита, позволяющие дифференцировать на ранней стадии эти заболевания.

В таблице 2 представлены критерии для дифференциальной диагностики БК и НЯК.

О трудности дифференциальной диагностики между БК толстой кишки НЯК свидетельствует клиническое наблюдение, в котором больной Ж. 1999 г.р. отмечал неустойчивый стул и невыраженный дискомфорт в животе с 2015 года, в связи с чем наблюдался у гастроэнтеролога. В 2017 г.

**Таблица 1.** Диагностические критерии для дифференциальной диагностики БК подвздошной кишки и острого аппендицита

**Table 1.** Diagnostic criteria for differential diagnosis of Crohn's disease of the ileum and acute appendicitis

Критерии диагностики	БК подвздошной кишки	Острый аппендицит
Длительность периода от появления первых симптомов до госпитализации	Недели-месяцы	От 6 до 72 часов (в среднем 20,7 часа)
Первые признаки	Нарушения стула и боль в животе	Тошнота и боль в животе
Учащение стула	+	-
Локализация боли	Правая половина или пупочная область живота	Правая подвздошная область
Симптом Волковича — Кохера	-	+
Симптом Раздольского	-	+
Симптом Бартомье — Михельсона	-	+
Течение заболевания	Хроническое, рецидивирующее	Острое, прогрессирующее

Примечание: + — положительный симптом; - — отрицательный симптом  
Note: + — positive symptom; - — negative symptom

с жалобами на постоянную боль в правой половине живота и нарушения стула поступил в отделение детской хирургии одной из больниц Казани с диагнозом НЯК. 01.06.2017 проведена диагностическая лапароскопия, во время которой был выявлен инфильтрат илеоцекального угла, состоящий из участка подвздошной и слепой кишки. В связи с сохраняющейся болью и симптомами «неблагополучия» живота 05.06.2017 проведена операция лапаротомия: в брюшной полости серозно-геморрагический выпот до 40 мл, вторичные изменения червеобразного отростка и терминального отдела подвздошной кишки, проведена биопсия жировой подвески слепой кишки, антибактериальная и противовоспалительная терапия. В последующем наступает период ремиссии до февраля 2019 года. В связи с очередным обострением — жидкий стул до 6-25 раз в сутки, 26.02.2019 поступает в отделение гастроэнтерологии, где отмечено состояние средней тяжести, живот не вздут, мягкий, симпто-

мы раздражения брюшины отрицательны. Проведение фиброколоноскопии (ФКС) 06.03.2019 показало тотальное поражение слизистой толстой кишки, при осмотре терминального отдела подвздошной кишки патологии не выявлено. Дифференциальный диагноз между БК и НЯК оставался открытым. На следующий день, 07.03.2019 г. появились симптомы перфорации полого органа, в связи с чем была проведена срочная операция — лапаротомия, во время которой отмечены воспалительно-инфильтративные изменения по ходу ободочной кишки с участками прикрытых перфораций. Выполнена колэктомия с илеостомией. Диагноз — БК всей толстой кишки, осложненная множественными микроперфорациями, серозно-гнояный перитонит. Послеоперационный период без осложнений.

Отличительной особенностью псевдомембранозного колита, вызываемого токсинпродуцирующей анаэробной бактерией *Clostridium difficile*, является характерный

**Таблица 2.** Критерии для дифференциальной диагностики БК толстой кишки и НЯК  
**Table 2.** Criteria for differential diagnosis of Crohn's disease of the colon and nonspecific ulcerative colitis

Критерии	БК	НЯК
Начало болезни	Часто постепенное, более «мягкое начало»	Часто в виде явлений проктита или проктосигмоидита
Характер боли	Тупая не резкая боль при отсутствии осложнений. Постоянные боли при наличии инфильтрата. Приступообразные при стенотической форме БК	Нередко в ректальной и ректо-сигмоидальной области, во время дефекации. После дефекации стихают. Часто тенезмы
Перфорации	Встречаются реже, как правило, «прикрытые»	Как правило, в свободную брюшную полость, встречаются при токсической дилатации
Инфильтрат брюшной полости	Часто в правой подвздошной области, при илеоколите — возможен ретроперитонеальный абсцесс, параректальные осложнения	Отсутствуют
Внутренние свищи	Часто	Отсутствуют
Вовлеченность прямой кишки	К 1/3 больных	Всегда
Кровотечения	Редко, при локализации в прямой кишке	Часто, с явлениями анемии
Стул	Кашицеобразный до 4-6 раз в сутки, в дневное время	Водянистый с примесью слизи, крови, до 10 раз в сутки и более, часто в ночное время
Колоноскопия	Глубокие, щелевидные язвы. Вид «булыжной мостовой». Чередование пораженных и здоровых участков кишки	Поверхностные округлые или звездчатые язвы, без чередования здоровых и пораженных участков

вид слизистой кишечника при ФКС с наличием желтовато-зеленого пленочного экссудата (2 больных).

Особенностью радиационного колита являлась зависимость заболевания от проведенной лучевой терапии (3 больных), которая в свою очередь проводилась после перенесенных операций по поводу онкологических заболеваний.

### Результаты

У 10 больных ранняя стадия БК подвздошной кишки протекала без осложнений. Из них у 6 пациентов имелась «аппендицитоподобная форма», что для исключения острого аппендицита явилось показанием к диагно-

стической лапароскопии, при которой установлена воспалительная форма БК с небольшим количеством прозрачного серозного выпота, показаний к резекции подвздошной кишки не было. Червеобразный отросток — без деструктивных нарушений, но имел вторичные изменения, что явилось показанием к проведению аппендэктомии. У 4 больных с БК при проведении лапароскопии изменений в аппендиксе не выявлено, что позволило воздержаться от операции аппендэктомии.

При БК подвздошной кишки с явлениями флегмонозного илеита и перфорации кишечной стенки с явлениями перитонита у 7 больных на первом этапе были выполнены

резекции пораженных сегментов кишки с илеостомией. Из них у 1 больной через 2 года возник рецидив БК с локализацией в слепой кишке, что послужило показанием для повторного вмешательства — правосторонней гемиколэктомии и илеостомии. Еще у 6 пациентов на фоне воспалительных изменений подвздошной кишки и признаков стриктуры заболевание носило рецидивирующий характер с явлениями частичной кишечной непроходимости (периодические схваткообразные боли в животе, тошнота, поддутие живота). На обзорной рентгенограмме живота отмечалось умеренное вздутие петель кишечника. По данным УЗИ отмечалось сегментарное утолщение стенки кишки (более 3-4 мм). Этим больным были выполнены одноэтапные вмешательства — резекции подвздошной кишки с энтеро-энтероанастомозом (2 больных), с илеотрансверзоанастомозом (2 больных) и гемиколэктомия с илеотрансверзоанастомозом (2 больных).

У 1 из больных при стенотической форме БК подвздошной кишки явления частичной кишечной непроходимости удалось купировать проведением медикаментозной терапии и выписать пациентку на амбулаторное лечение.

У 3 среди больных БК подвздошной кишки имелось осложнение в виде илеосигмовидного свища, что потребовало резекции сигмовидной кишки. У 9 имелась флегмонозная и флегмонозно-гангренозная формы БК, из них у 2 с абсцессом и инфильтратом.

Особенностью БК является частая локализация очага поражения в подвздошной и значительно реже — в тощей кишке. У одной из пациенток, поступившей с диагнозом перитонит, перфорация полого органа, интраоперационно была выявлена БК тощей кишки, осложнившаяся стриктурой кишки и перфорацией.

Приводим данное наблюдение в качестве клинического примера.

Больная Г., 49 лет, поступила по скорой медицинской помощи в клинику 27.04.2022

года с жалобами на внезапно появившиеся боли в средних и нижних отделах живота, сухость во рту, тошноту, рвоту, головокружение, возникшие на фоне полного благополучия. Из анамнеза следует, что с 2018 года у больной имелись периодически возникающая рвота раз в полгода, ни с чем не связанная. С сентября 2021 года имелось учащение случаев рвоты, сначала раз в месяц, затем 1-2 раз в неделю. В феврале 2022 года были проведены ФГДС и ФКС с илеоскопией, во время которых отмечались явления гастрита. Патологических изменений в толстой кишке и подвздошной не выявлено. При повторных обращениях в марте и в апреле 2022 года в клинику с жалобами на тошноту, умеренную боль в средних отделах живота, периодическую рвоту в приемном отделении проведены УЗИ органов брюшной полости и ФГДС, установлен диагноз гастродуоденит и предложено амбулаторное лечение у гастроэнтеролога. 27.04.2022 года у больной внезапно появились сильные боли в животе, машиной скорой медицинской помощи пациентка была доставлена в клинику.

Перенесенные заболевания — ОРВИ, гастрит, в 2002 году — пиелонефрит, мочекаменная болезнь с отхождением камня. Оперативные вмешательства — кесарево сечение, аппендэктомия (гангренозный аппендицит). Травм и гематрансфузий не отмечает, эпид- и аллергологический анамнез не отягощен. Известно, что у сестры данной пациентки имелась БК, по поводу которой проводились оперативные вмешательства.

Объективно: состояние тяжелое из-за выраженного болевого синдрома. Сознание ясное, кожные покровы физиологической окраски. Температура тела 36,9°C, АД 120/80 мм рт. ст., пульс 88 уд. в мин. Дыхание везикулярное, число дыханий 16 в минуту.

ЖКТ: язык чистый, влажный, не обложен. Живот правильной формы, симметричный, поддутый, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в гипо- и мезо-гастрии, перкуторно без особенностей.

Печень не выступает из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптомы раздражения брюшины положительны во всех отделах. Симптом Пастернацкого отрицательный. Мочеиспускание не нарушено. Стул оформленный, обычного цвета, 1 раз в сутки. Per rectum — в прямой кишке остатки кала на перчатке физиологической окраски. По КТ-данным — свободный газ в брюшной полости. Диагноз — перфорация полого органа. Анализ крови: лейкоцитов  $13,3 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоформула (%): палочкоядерные 15, сегментоядерные 56, эозинофильные 1, моноциты 6, лимфоциты 22. Эритроциты  $4,03 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 104 г/л, гематокрит 33,9%. Коагулограмма в пределах нормы. Биохимический анализ крови: уровень альбумина — 12,8 г/л, билирубин общий 7,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 9,9 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 16,3 Ед/л, мочевины 5,0 ммоль/л, креатинин 86 мкмоль/л, глюкоза 6,5 ммоль/л,  $\alpha$ -амилаза 62,1 Ед/л. Анализ мочи от 27.04.2022 года: цвет оранжевый, содержание белка 0,50 г/л, кислотность 5,5, удельный вес 1,03, лейкоциты 75,00 лей/мкл, эритроциты 2,00 мг/дл.

На основании анамнеза и клинической картины перитонита установлены показания к операции. На операции по вскрытию брюшной полости выделился газ, имеется до 500 мл гнойно-фибринозного выпота во всех отделах, париетальная и висцеральная брюшина гиперемирована, с налетом фибрина, выпот взят на посев. На расстоянии 40 см от трыцовой связки имеется сужение тонкой кишки, проксимальнее которого выявлены расширение кишки и перфорация до 2 см, стенка тонкой кишки отечная, инфильтрирована, утолщена. При ревизии подвздошной кишки отмечены явления регионального липоматоза кишечной стенки с ее утолщением, но без признаков стеноза. Желудок, 12-перстная кишка без видимой патологии. Толстая кишка не дилатирована, без патологических изменений. Пульсация брыжеечных сосудов

сохранена. Проведена резекция тонкой кишки на протяжении 30 см с наложением энтеро-энтероанастомоза бок в бок. Санация брюшной полости. Интубация тонкой кишки по Эбботу — Миллеру. Установка дренажей в малый таз и боковые отделы брюшной полости. Послеоперационный период осложнился нагноением в области срединной раны живота. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гастроэнтеролога и колопроктолога.

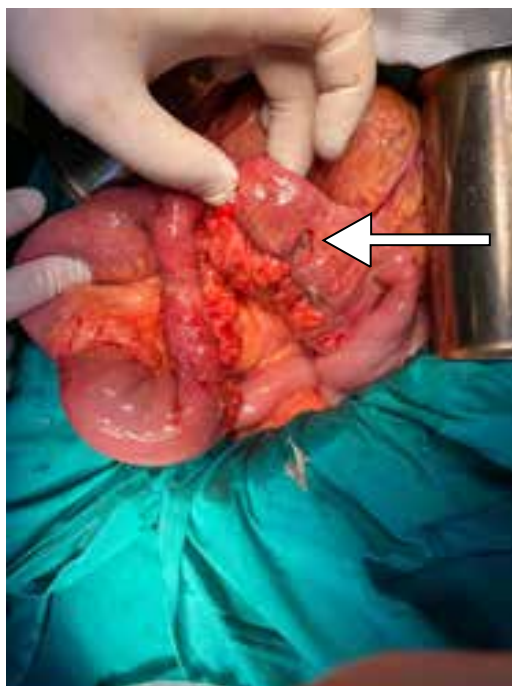
На рисунках 1, 2 представлены фрагменты тонкой кишки во время оперативного вмешательства.

Данное наблюдение показывает вариант хронического, рецидивирующего течения БК на протяжении нескольких лет и трудности диагностики при постепенном развитии стриктурирующей формы болезни, при которой возникшая перфорация тонкой кишки с явлениями перитонита послужила поводом для проведения экстренного оперативного вмешательства.

У 2 больных с перфоративной формой БК подвздошной кишки (множественные перфорации с распространенным гнойно-фибринозным перитонитом) в послеоперационном периоде наступил летальный исход на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности. Из них у 2 имелись сопутствующие заболевания — цирроз печени с портальной гипертензией, кандидоз, ВИЧ, отмечались гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, острая сердечная и острая почечная недостаточность, развившаяся на фоне хронической почечной недостаточности.

При БК толстого кишечника у 24 больных в клинической картине преобладали симптомы колита: диарея, боли в животе с локализацией в зоне, соответствующей очагу поражения кишки, недомогание, тошнота. Периоды обострения чередовались с периодами ремиссий.

Дифференциальная диагностика проводилась с различными видами колитов: неспе-



**Рис. 1.** Фрагмент тонкой кишки с участком перфорации — указано стрелкой (пояснения в тексте)

**Fig. 1.** A fragment of the small intestine with a section of perforation — indicated by an arrow (explanations in the text)



**Рис. 2.** Фрагмент тонкой кишки после резекции измененного участка и наложения энтеро-энтероанастомоза

**Fig. 2.** A fragment of the small intestine after resection of the altered site and the imposition of entero-enteroanastomosis

фическим язвенным колитом (НЯК) — 6 больных, псевдомембранозным колитом (ПМК) — 2 больных, пострadiационным колитом (ПРК) — 3 больных.

У 3 больных заболевание начиналось с параректальных осложнений, которые предшествовали развитию БК толстой кишки, чего не наблюдалось при других видах колита.

У 3 больных БК толстой кишки после перенесенной колэктомии через 1 год возник рецидив заболевания с поражением прямой кишки и эпизодами ректального кровотечения, что потребовало проведения экстирпации прямой кишки и наложения илеостомы. При язвенном колите рецидивы не наблюдались.

При БК толстой кишки больным были выполнены следующие операции:

- Колэктомия с наложением илеостомы (11 больных);
- Гемиколэктомия, илеотрансверзостомия (6 больных);
- Резекция сигмовидной кишки, колостомия (4 больных);

— Лапароскопия, санация брюшной полости (3 больных).

В связи с тяжестью состояния пациентов, обусловленной перфорацией кишки и ее токсической дилатацией, придерживались принципа двухэтапного вмешательства с применением на первом этапе удаления пораженной части кишки с формированием колостомы или илеостомы. При ограниченных поражениях толстой кишки выполняли резекции пораженных сегментов, при наличии поражения восходящего или нисходящего отделов ободочной кишки применялись гемиколэктомии. Выполнение второго этапа лечения с целью восстановления проходимости кишечника осуществляли через 4-6 месяцев после первого этапа.

В нашем наблюдении имелся случай формирования наружного свища подвздошной кишки и внутреннего илеосигмоидального свища при БК без гнойных осложнений. Пациентке проведено одноэтапное хирургическое вмешательство: ликвидация наруж-



ного подвздошнокишечного свища, правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза, резекция сигмовидной кишки с наложением сигмо-ректоанастомоза. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При БК толстой кишки придерживались принципов ограниченных резекций пораженных сегментов кишки, что соответствует клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России.

В случаях проведения экстренных оперативных вмешательств старались избегать формирования первичных кишечных анастомозов, что объяснялось тяжестью состояния больных. Операцией выбора при перфорации и токсической дилатации толстой кишки являлась субтотальная колэктомия с формированием илеостомы.

Из них у 2 в послеоперационном периоде на фоне хронической сердечно-сосудистой недостаточности, почечной недостаточности, гепатита, туберкулеза легких, развилась полиорганная недостаточность, что привело к летальному исходу.

### **Обсуждение**

Особенности клинической картины и тактика лечения определялись зоной локализации БК, а также фенотипом БК.

При начальной форме БК медикаментозное лечение позволило у одной больной купировать воспалительный процесс, а показанием к операции являлись острые и хронические осложнения БК, что соответствует данным литературы [6, 7]. В настоящее время считается, что полного излечения БК невозможно достигнуть, а целью медикаментозного и хирургического лечения является предупреждение возникновения осложнений данного заболевания и создание максимально возможного периода ремиссии. Этим обусловлена необходимость пожизненного наблюдения пациентов с БК.

Дискутабельным остается вопрос выбора варианта анастомоза между подвздошной и ободочной кишкой. Сторонники илеоасцендоанастомоза аргументируют свою позицию стремлением избежать в послеоперационном периоде развития «синдрома слепого мешка» и сохранение илеоцекального клапана [5]. Сторонники применения илеотрансверзостомии аргументируют свою позицию тем, что при данном варианте анастомоза сохраняются лучшие условия кровообращения, что имеет значение для профилактики его несостоятельности [4].

Начальные стадии воспалительной формы БК подвздошной кишки протекали с обострениями и ремиссиями до 2-3 лет и более. Несмотря на сходство клинической картины БК подвздошной кишки и острого аппендицита использование предложенных нами диагностических критериев позволило выявить различия между этими заболеваниями на дооперационном этапе и установить диагноз БК. При БК толстой кишки применение диагностических критериев также позволяет до операции провести необходимую дифференциальную диагностику.

Особенностью хирургического лечения БК толстой кишки являлась более частая (78,2% больных) необходимость выполнения оперативного лечения в два этапа в виду тяжелого состояния пациентов и выраженных воспалительных изменений кишечной стенки из-за опасения риска развития несостоятельности первичного кишечного анастомоза. На первом этапе выполнялась колэктомия с наложением илеостомы, на втором — восстановительная операция. У 21,7% больных БК толстой кишки выполнено одноэтапное вмешательство с наложением первичного кишечного анастомоза. Такая тактика определялась менее тяжелым состоянием больного и отсутствием выраженных гнойных абдоминальных осложнений.

### **Заключение**

1. Особенностью болезни Крона является отсутствие специфических симптомов болезни, склонность к рецидивному течению с формированием кишечных свищей и параанальных осложнений.

2. Особенностью БК являлось сходство клинических симптомов с острым аппендицитом и НЯК, однако тщательное изучение симптоматики, анамнеза и разработанных нами диагностических критериев позволяло дифференцировать БК от других заболеваний. Наибольшие диагностические трудности встречались на ранних этапах болезни Крона.

3. Особенностью хирургического лечения БК является дифференцированный подход к выбору тактики двухэтапного лечения больных с наиболее тяжелыми осложнениями (перфорации кишки, разлитой перитонит, тяжелое состояние пациента), при котором завершение операции на первом этапе выполнялось путем наложения илео- или колостомы. Осуществление второго этапа лечения с наложением кишечных анастомозов целесообразно выполнялось через 4-6 месяцев.

4. Одноэтапное вмешательство с резекцией кишки и наложением кишечного анастомоза проводилось при отсутствии выраженных инфильтративных изменений кишечной стенки.

5. В послеоперационном периоде показано пожизненное медикаментозное лечение и мониторинг состояния кишечника на предмет возможного рецидива заболевания. Следует помнить, что в настоящее время радикального лечения БК не существует, что является особенностью данного заболевания.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

### **Литература**

1. Шепелев А.Н., Дронова О.Б., Фатеев И.Н. и др. Сложность диагностики болезни Крона // Эндоскопическая хирургия. — 2018. — 24 (1). — С. 45-48. DOI: 10.17116/endoskop201824145-48
2. Cushing K., Higgins P.D.R. Management of Crohn's disease: a review // JAMA. — 2021. — 325 (1). — P. 69-80. DOI: 10.1007/jama.2020.M5C
3. Карпунин О.Ю., Панкратов Ю.С., Черкашина М.И. и др. Осложненный дивертикулит: тактика, диагностика, лечение // Колопроктология. — 2018. — №2. — С. 68-72. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-2-68-72
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) // Колопроктология. — 2020. — 19 (2). — С. 8-38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
5. Соловьев И.А., Першко А.М., Курило Д.П. и др. Тактика хирургического лечения осложненной болезни Крона // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2018. — 1 (61). — С. 111-116.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона // Терапевтический архив. — 2014. — 86 (8). — С. 4-12.
7. Щукина О.Б. и др. Показания к хирургическому лечению болезни Крона // Колопроктология. — 2016. — 51. — С. 107.
8. Roda G., Chien Ng S., Kotze P.G. et al. Crohn's disease // Nature Reviews Disease Primers. — 2020. — 6 (1). — P. 1-19. <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0156-2>
9. Le Berre C., Ananthakrishnan F.N., Danese S. et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease have similar burden and goals for treatment // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2020. — 18 (1). — С. 14-23.
10. Feurstein J.D., Cheifetz A.S. Crohn's disease: epidemiology, diagnosis and management // Mayo Clinic Proceedings. Elsevier. — 2017. — 92 (7). — P. 1088-1103.
11. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А. и др. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с Clostridium difficile, у колопроктологических больных (обзор литературы) // Колопроктология. — 2017. — 1 (59). — С. 59-67.
12. Gerassy-Vainberg S., Blatt A., Danin-Poleg Y. et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis: transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction // Gut. — 2018. — 67 (1). — P. 97-107. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313789
13. Guven B., Can M., Piskin O. et al. Flavonoids protect colon against radiation induced colitis // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2019. — 104. — P. 128-32. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.03.006

14. Clough J.N., Omer O.S., Tasker S. et al. Regulatory T-cell therapy in Crohn's disease: challenges and advances // *Gut*. — 2020. — 69 (5). — P. 942-952.
15. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Шапина М.В. и др. Опыт применения цертолизумаба пэгол в лечении пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями // *Тер. архив*. — 2018. — 4. — С. 5-54. DOI: 10.26442/terarkh201890450-54
16. Князев О.В., Каграманова А.В., Ручкина И.Н. и др. Эффективность адалимумаба при болезни Крона в реальной клинической практике // *Тер. архив*. — 2017. — 89 (2). — С. 20-7.
17. Князев О.В., Фадеева Н.А., Каграманова А.В. и др. Клеточная терапия перианальных проявлений болезни Крона // *Тер. архив*. — 2018. — 3. — С. 60-65.
18. Aguilera-Castro L., Ferre-Aracil C., Garcia-Garsia-de-Paredes A. et al. Management of complex perianal Crohn's disease // *Ann. Gastroenterol.* — 2017. — 30 (1). — P. 33-34. DOI: 10.20524/aog.2016.0099
19. Щукина О.Б., Собко В.Ю., Горбачева Д.Ш. и др. Прогнозирование хирургического лечения болезни Крона // *Колопроктология*. — 2015. — 4. — С. 33-40.

© О.В. Моров, Р.Ш. Хасанов, Т.М. Сафиуллин, 2023  
УДК 616.65-006.6-085 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-58-70

## БРАХИТЕРАПИЯ НИЗКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ 498 ПАЦИЕНТОВ

О.В. Моров<sup>1,2</sup>, Р.Ш. Хасанов<sup>2,3</sup>, Т.М. Сафиуллин<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>3</sup>Приволжский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Казань

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

## LOW DOSE RATE BRACHYTHERAPY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER: LONG-TERM OUTCOMES IN 498 PATIENTS

O.V. Morov<sup>1,2</sup>, R.Sh. Khasanov<sup>2,3</sup>, T.M. Safullin<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

<sup>3</sup>Volga branch of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Kazan

<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan

**Морев Олег Витальевич** — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, заведующий отделением дневного стационара №2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: (843) 233-86-31, +7-987-269-33-96, e-mail: morvaks@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-9241-6703

**Morov Oleg V.** — Cand. of Sci. (Med.), radiation oncologist, head of day hospital department №2 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal 29 Sibirskiy trakt, Kazan, 420029, Russian Federation, tel.: (843) 233-86-31, +7-987-269-33-96, e-mail: morvaks@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-9241-6703

### Реферат

**Целью исследования** было изучить отдаленные результаты лечения локализованного рака предстательной железы методом брахитерапии низкой мощности дозы.

**Материал и методы.** В период с 2008 по 2022 гг. 498 мужчин с локализованным раком предстательной железы получили брахитерапию методом перманентной имплантации источников низкой мощности дозы на основе изотопа I-125. Медиана возраста составила 63 года [58-68], медиана уровня исходного ПСА составила 7,9 нг/мл [5,8-10,2]. В группы низкого, промежуточного и высокого риска вошли 238 (47,8%), 230 (46,2%) и 30 (6%) пациентов соответственно. 147 пациентам (29,5%) брахитерапия проведена в сочетании с дистанционной лучевой терапией. 60% пациентов получали андрогенную депривационную терапию. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана — Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Понятие биохимического рецидива определялось по классификации Феникс (Phoenix, надир + 2).

**Результаты.** Медиана времени наблюдения составила 6,4 года [3,7-9,3]. За период наблюдения умерло 74 человека (14,3%), в том числе 6 человек от рака простаты (1,2%). Биохимический, локальный и регионарный рецидив диагностированы у 32 (6,4%), 4 (0,8%) и 7 (1,4%) пациентов соответственно. Отдаленные метастазы реализовались у 10 больных (2%).

Показатели 14-летней выживаемости без биохимического рецидива, болезнь-специфической и общей выживаемости составили 89,2%, 97,2% и 66,1% соответственно. Риск биохимического рецидива у пациентов промежуточного риска был 2,654 раза выше (HR=2,654; 95%ДИ: 1,171 – 6,013; p=0,019) по сравнению с пациентами низкого риска. На увеличение риска смерти оказывало влияние развитие отдаленных метастазов (HR=10,548; 95%ДИ: 3,377–32,945; p=0,001), развившиеся после рака простаты вторые метакхронные злокачественные новообразования (HR=5,381; 95%ДИ: 1,148–25,223; p=0,033), увеличение возраста (HR=1,093; 95%ДИ: 1,053–1,135; p<0,001). Вторые метакхронные злокачественные новообразования развились у 51 пациента (10,2%). В структуре причин смерти первично-множественные злокачественные опухоли составили 20,3%. Поздняя генитоуринарная и гастроинтестинальная токсичность 2 степени и выше (RTOG) установлена у 1,4% и 4% пациентов соответственно.

**Выводы.** Брахитерапия низкой мощности дозы является эффективным методом лечения локализованного рака предстательной железы, обеспечивающего хорошие онкологические результаты и приемлемое качество жизни пациентов. Диспансерное наблюдение за пациентами должно включать оценку рисков развития первично-множественных злокачественных опухолей.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, отдаленные результаты, выживаемость, первично-множественные опухоли.

### **Abstract**

**The purpose of the study** was to study the long-term results of the treatment of localized prostate cancer by the method of low dose rate brachytherapy. The age of patients was to 63 years [58–68], the median of the level PSA was to 7.9 ng/ml [5,8–10,2]. Groups of low, intermediate and high risk included 238 (47,8%), 230 (46,2%) and 30 (6%) patients, respectively. 147 patients (29,5%) were treated in combination with external beam radiation therapy. 60% of patients received androgenic deprivation therapy.

**Material and methods.** In the period from 2008 to 2022, 498 men with localized prostate cancer received low dose rate brachytherapy with permanent implantation of sources I-125. The survival assessment was calculated according to the Kaplan-Meier method. Analysis of patient survival was calculated according to the Cox-regression method. The indicator of biochemical relapse was determined by the classification of Phoenix (Nadir + 2).

**Results.** Median surveillance was 6.4 years [3,7–9,3]. During the observation period, 74 people died (14.3%), including 6 people from prostate cancer (1,2%). Biochemical, local and regional relapses were diagnosed in 32 (6,4%), 4 (0,8%) and 7 (1,4%) patients, respectively. Distant metastases were implemented in 10 patients (2%). The indicators of 14-year survival without biochemical relapse, the disease-specific and total survival were 89,2%, 97,2% and 66,1%, respectively. The risk of biochemical relapse in patients with intermediate risk was 2,654 times higher (HR=2,654; 95%CI: 1,171–6,013; p=0,019) compared to patients of low risk. Risk factors of death were distant metastases (HR=10,548; 95%CI: 3.377–32.945; p=0,001), second primary tumors (HR=5,381; 95%CI: 1,148–25,223; p=0,033) and an age (HR=1,093; 95%CI: 1,053–1,135; p<0,001). The second primary tumors developed in 51 patients (10,2%). In the structure of the causes of death, second primary tumors were to 20,3%. Late genitourinal and gastrointestinal toxicity of the grade 2 and higher (RTOG) was established in 1,4% and 4% of patients, respectively.

**Conclusion.** The low dose brachytherapy is an effective method of treating localized prostate cancer, which provides good oncological results and acceptable quality of life. Dispensary monitoring of patients should include an assessment of the risks of the development of second primary malignant tumors.

**Key words:** prostate cancer, brachytherapy, external beam radiation therapy, long-term results, survival, multiple primary tumors, second primary malignant tumors.

### **Введение**

Рак предстательной железы (далее РПЖ) представляет серьезную проблему для системы здравоохранения и является одним из наиболее распространенных видов рака. Ежегодно регистрируется более 1 400 000 (>7%) новых случаев и более 375 000 (3,8%) смертей от РПЖ [1]. В 2020 году, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РПЖ занимает третье место среди наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований (далее ЗНО), уступая первое и второе место раку легкого

и колоректальному раку. В структуре причин смерти от онкологических заболеваний РПЖ занимает восьмое место. В 2020 году в Российской Федерации впервые выявлено 38 223 случаев РПЖ, стандартизованный показатель заболеваемости составил 35,45 на 100 тыс. населения. Отмечается ежегодный рост заболеваемости РПЖ. Так, в динамике с 2010 по 2020 гг. прирост по оценке динамики стандартизованных показателей заболеваемости составил 30,6% [2]. Вместе с тем, с ростом заболеваемости увеличивается доля пациентов с I-II стадией заболевания, что

позволяет эффективно использовать локально-регионарные методы лечения, направленные на полное излечение пациентов.

Одним из эффективных методов лечения локализованного РПЖ является брахитерапия, представляющая собой контактную радиотерапию с применением источников ионизирующего излучения низкой или высокой мощности дозы.

**Целью** данной работы стало изучение отдаленных результатов лечения пациентов с локализованным РПЖ, получивших брахитерапию (далее БТ) методом перманентной имплантации источников излучения низкой мощности дозы на основе изотопа I-125.

#### **Материал и методы**

Предметом исследования стали 498 мужчин с локализованным РПЖ, получивших БТ методом перманентной имплантации источников низкой мощности дозы на основе изотопа I-125 в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала» в период с ноября 2008 г. по январь 2022 г. Медиана возраста на момент имплантации составила 63 года (44-82, интервал между квартилями 58-68). Медиана уровня исходного ПСА составила 7,9 нг/мл (0,6-32, интервал между квартилями 5,8-10,2). Объем предстательной железы варьировал от 10 до 57,5 см куб. (Me=26,4 см куб., [21,7-33,4]). Характеристика пациентов в зависимости от стадии заболевания, дифференцировке опухоли по шкале Глисон и принадлежности к группе риска представлены в таблице 1.

Следует отметить, что у 93 пациентов (18,7%) морфологическая верификация выполнена без указания градации по шкале Глисон, что было связано с ограниченным объемом опухоли в биопсийном материале, когда диагноз устанавливался при помощи иммуногистохимического метода исследования. В некоторых случаях патоморфологами отмечался недостаточный объем биомате-

риала при биопсии. Все пациенты без установленной степени гистологической дифференцировки с целью дальнейшей оценки были распределены по стадиям и группам риска прогрессии аналогично пациентам с показателем Глисон равным 6 баллам.

БТ проводилась в самостоятельном варианте или в структуре сочетанной лучевой терапии. Основанием для выбора тактики лечения стали рекомендации Национальной сети онкологических центров США (NCCN), в которых локализованный РПЖ по совокупности критериев подразделен на прогностические группы риска [3]. В группу пациентов, получивших БТ в самостоятельном варианте, вошли пациенты низкого или благоприятного промежуточного риска. Напротив, группу сочетанной лучевой терапии в основном составили пациенты группы неблагоприятного промежуточного и высокого рисков. Таким образом, в монорежиме БТ была проведена 351 пациенту (70,5%) с расчетной дозой на предстательную железу 145 Гр. 147 пациентам (29,5%) проведена сочетанная лучевая терапия, включающая 2 этапа: этап дистанционной лучевой терапии на область простаты и семенных пузырьков с или без облучения внутритазовых лимфатических узлов (ежедневно 5 раз в неделю; РОД=2-2,5 Гр; СОД=40-46 Гр); этап БТ с расчетной дозой на предстательную железу равной 110 Гр. Включение внутритазовых лимфатических узлов в объем мишени при проведении этапа дистанционной лучевой терапии проведено 96 пациентам. Показанием к облучению внутритазовых лимфатических узлов был риск их поражения 15% и выше, определение риска проводилось по формуле Roach [4]. У 120 пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию, БТ была проведена вторым этапом после этапа дистанционной лучевой терапии, у 27 пациентов — первым этапом. 60% пациентов (299) получали антиандрогенную терапию в неoadъювантном или адъювантном режиме по показаниям в зависимости от группы риска (короткий

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых пациентов в зависимости от стадии заболевания, дифференцировке опухоли по шкале Глисон и принадлежности к группе риска

**Table 1.** Characteristics of the studied patients depending on the stage of the disease, the differentiation of the tumor on the Gleason scale and belonging to the risk group

Показатели	Категории	Абс.	%
Стадия «Т»	cT1c	239	48,0
	cT2a	105	21,1
	cT2b	82	16,5
	cT2c	62	12,4
	cT3a	10	2,0
Группы в зависимости от исходного уровня ПСА	<10 нг/мл	364	73,1
	10-20 мг/мл	120	24,1
	≥20 нг/мл	14	2,8
Дифференцировка опухоли по шкале Глисон	не уточнено	93	18,7
	6 (3+3)	313	62,9
	7 (3+4)	62	12,4
	7 (4+3)	21	4,2
	8	9	1,8
Риск прогрессии	Низкий	238	47,8
	Промежуточный*	230	46,2
	Высокий	30	6,0
Стадия заболевания	I	235	47,2
	IIA	159	31,9
	IIB	58	11,6
	IIC	23	4,6
	IIIA	13	2,6
		10	2,0

Примечание: \* — в структуре группы промежуточного риска доля пациентов благоприятного и неблагоприятного промежуточного риска составили 58,7% (135) и 41,3% (95) соответственно

Note: \* — in the structure of the intermediate risk group, the proportion of patients with favorable and unfavorable intermediate risk was 58,7% (135) and 41,3% (95), respectively

или пролонгированный курс) или с целью уменьшения объема простаты для создания оптимальных технических условий для имплантации источников.

Перед каждой процедурой имплантации источников выполнялось предварительное дозиметрическое планирование. Медиана показателя D90 (доза, покрывающей 90% простаты), при монотерапии составила 185,9 Гр [180,7-190,3], при сочетанной лучевой терапии — 138,6 Гр [135,5-142,5]. Медиана показателя V100 (объем простаты, покрытый 100% предписанной дозы) составила 99,7% [99,3-99,9].

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 3.0.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 20. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1 – Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана — Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование ри-

ска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Понятие биохимического рецидива определялось по классификации Феникс (Phoenix, надир + 2).

### **Результаты**

Медиана времени наблюдения составила 6,4 года (от 1 до 14,3 лет, межквартильный интервал 3,7-9,3). За период наблюдения умерло 74 человека (14,3%), в том числе 6 человек от РПЖ (1,2%). Биохимический, локальный и регионарный рецидив диагностированы у 32 (6,4%), 4 (0,8%) и 7 (1,4%) пациентов соответственно. Отдаленные метастазы реализовались у 10 больных (2%).

Показатели выживаемости всей совокупности пациентов представлены в таблице 2, показатели выживаемости без биохимического рецидива в зависимости от группы риска прогрессии представлены в таблице 3 и рисунке 1.

Зависимость риска развития биохимического рецидива от исходной группы риска прогрессии, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля — Кокса, была статистически значимой ( $p=0,016$ ). При попарном анализе по сравнению с группой низкого риска выживаемость без биохимического рецидива была ниже как в группе промежуточного риска (статистически значимо,  $p=0,007$ ), так и в группе высокого риска (приблизенно

**Таблица 2.** Показатели выживаемости пациентов за исследуемый период  
**Table 2.** Patient survival rates for the study period

Вид выживаемости	Период		
	5 лет	10 лет	14 лет
Выживаемость без биохимического рецидива	94,3%	89,2%	89,2%
Болезнь-специфическая выживаемость	99,1%	97,2%	97,2%
Общая выживаемость	90,6%	77,6%	66,1%

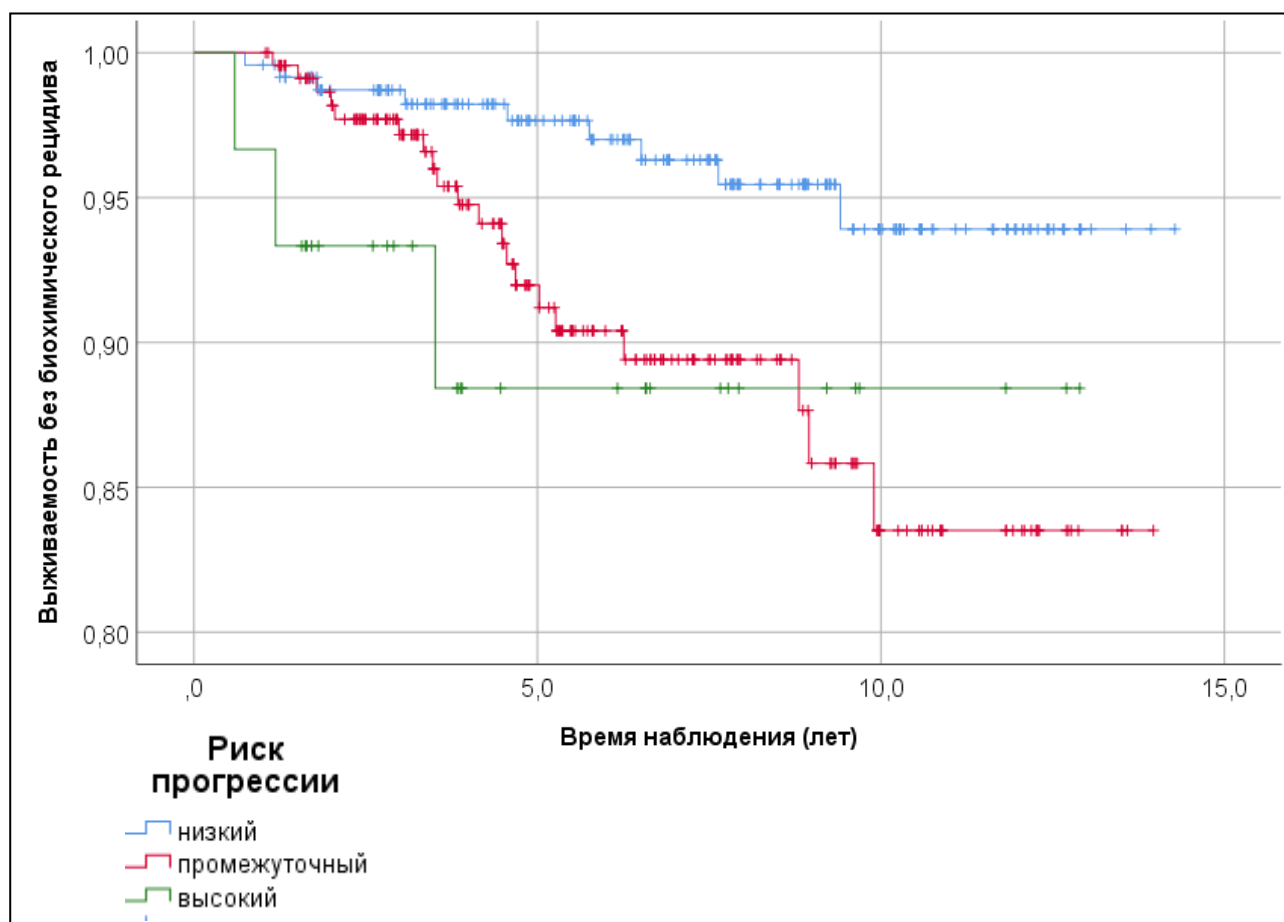


**Таблица 3.** Показатели выживаемости пациентов без биохимического рецидива в зависимости от группы риска  
**Table 3.** Survival rates of patients without biochemical relapse depending on the risk group

Группа риска	Период			p
	5 лет	10 лет	14 лет	
Низкий риск	97,7%	93,9%	93,9%	0,017
Промежуточный риск	91,2%	83,5%	83,5%	
Высокий риск*	88,4%	88,4%	-	

*Примечание: \* — показатели выживаемости без биохимического рецидива получены при относительно малом количестве наблюдений (30 пациентов) по сравнению с группами низкого и промежуточного риска*

*Note: \* — survival rates without biochemical relapse were obtained with a relatively small number of observations (30 patients) compared with low- and intermediate-risk groups*



**Рис. 1.** Кривые выживаемости пациентов без биохимического рецидива в зависимости от группы риска прогрессии  
**Fig. 1.** Survival curves of patients without biochemical relapse depending on the risk group of progression

к статистической значимости,  $p=0,055$ ). При этом разница в показатели выживаемости в группах промежуточного и высокого риска была статистически незначима ( $p=0,646$ ), что возможно связано с относительно малой выборкой в группе высокого риска, как было указано ранее.

При оценке взаимосвязи выживаемости без биохимического рецидива с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса путем однофакторного анализа установлены статистически значимые факторы, влияющие на риск биохимического рецидива (табл. 4).

**Таблица 4.** Изменения рисков биохимического рецидива в зависимости от влияния отдельных факторов  
**Table 4.** Changes in the risks of biochemical relapse depending on the influence of individual factors

Фактор риска	HR; 95% ДИ*	p
Возраст	0,932; 0,882 – 0,986	0,014*
ПСА: $\geq 10$ нг/мл	2,298; 1,142 – 4,623	0,020*
Индекс Глисон 8 баллов	7,102; 1,801 – 27,997	0,005*
Промежуточный риск	2,790; 1,268 – 6,140	0,011*

Примечание: \* — отношение рисков (Hazard ratio), 95%-й доверительный интервал  
Note: \* — Hazard ratio, 95% confidence interval

При однофакторном анализе значимыми факторами, увеличивающими риск биохимического рецидива, являлись наличие показателя исходного ПСА 10 нг/мл и выше, дифференцировки опухоли по шкале Глисон равной 8 баллам, пациенты группы промежуточного риска прогрессии. Наоборот, при увеличении возраста пациента риск биохимического рецидива снижался.

При построении многофакторной модели методом пошагового исключения статистически значимое влияние на риск биохимического рецидива проявили только факторы возраста и группы промежуточного риска. При увеличении возраста на 1 полный год риск биохимического рецидива уменьшался в 1,095 раза (HR=0,913; 95%ДИ: 0,865 – 0,965;  $p=0,001$ ). В случаях, когда пациенты входили в группу промежуточного риска прогрессии, риск биохимического рецидива увеличивался в 2,654 раза (HR=2,654; 95%ДИ: 1,171 – 6,013;  $p=0,019$ ).

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами установ-

лены факторы, увеличивающие риск смерти (табл. 5). При проведении однофакторного анализа установлено, что риск смерти увеличивает появление отдаленных метастазов, факт развития РПЖ в структуре первично-множественных ЗНО, промежуточный риск прогрессии, возраст. При многофакторном анализе установлено, что на увеличение риска смерти независимо оказывают влияние развитие отдаленных метастазов (увеличение риска смерти в 10,5 раз), развившиеся после РПЖ вторые ЗНО (увеличение риска смерти в 5,38 раз), увеличение возраста (с увеличением возраста на 1 год риск смерти увеличивался на 9%). Влияние установленных факторов имело статистическую значимость.

#### Первично-множественные злокачественные опухоли

Учитывая выявленное влияние первично-множественных злокачественных опухолей (далее ПМЗО) на общую выживаемость пациентов с РПЖ, нами была изучена структура ПМЗО в изучаемой когорте.

**Таблица 5.** Изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов  
**Table 5.** Changes in death risks depending on the influence of individual factors

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Развитие отдаленных метастазов	7,167; 3,266 – 15,726	< 0,001*	10,548; 3,377 – 32,945	< 0,001*
Наличие первично-множественных ЗНО	2,208; 1,321 – 3,690	0,003*	0,481; 0,110 – 2,097	0,330
Развитие метакронной опухоли после РПЖ	2,583; 1,518 – 4,397	< 0,001*	5,381; 1,148 – 25,223	0,033*
Промежуточный риск прогрессии	1,690; 1,059 – 2,697	0,028*	1,438; 0,877 – 2,357	0,150
Возраст	1,094; 1,055 – 1,134	< 0,001*	1,093; 1,053 – 1,135	< 0,001*

Примечание: \* — влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )  
Note: \* — the influence of the predictor is statistically significant ( $p < 0,05$ )

Всего были диагностированы 74 ПМЗО у 69 пациентов (13,9%). В зависимости от времени возникновения РПЖ был первой, второй и третьей опухолью у 49 (71%), 15 (21,7%) и 1 (1,5%) пациента соответственно. У 4 (5,8%) пациентов второе ЗНО и РПЖ диагностированы синхронно (интервал между датами установления диагноза не превышал 6 месяцев). Структура пациентов с ПМЗО в зависимости от нозологии и времени диагностики по отношению к РПЖ представлены в таблице 6. В качестве второй метакронной опухоли РПЖ развивался в интервале от 1,2 до 22,5 лет после первого ЗНО (Me=7,2 года, [3,4-7,2]). Большинство ПМЗО развивались в качестве последующей метакронной опухоли после РПЖ. На разных сроках наблюдения (от 0,7 до 12,5 лет; Me=4,7 лет [2,5-7]) было выявлено 53 метакронных ЗНО у 51 пациента.

В около трети случаев РПЖ сочетался с колоректальным раком (31,1%). Также частыми нозологиями в структуре ПМЗО были рак желудка (10,8%), рак легкого (8,1%), рак почки (8,1%), рак кожи (8,1%) и рак мочевого пузыря (6,8%). Следует отметить, что в целом ЗНО мочевыводящей системы (рак почки и мочевого пузыря) в структуре ПМЗО составляли 14,9%.

В структуре всех смертей доля умерших от вторых ЗНО составила 20,3% (15 человек). Примечательно, что 14 из 15 пациентов погибли в следствии прогрессирования ЗНО, которые развились метакронно после РПЖ. Среди умерших от вторых ЗНО 11 человек (73,3%) страдали опухолями пищеварительной системы (колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы).

#### Осложнения и качество жизни

Была проведена комплексная оценка качества жизни с использованием современных классификаций поздней местной токсичности (RTOG, CTCAE v.5.0).

Наиболее грозным проявлением поздней генито-уринарной токсичности была острая задержка мочи (осложнение IV степени по классификации RTOG и II степени по классификации CTCAE v5.0), которая развивалась у 6 пациентов (1,2%) на разных сроках после БТ (от 6 месяцев до 4,5 лет). В последующем у трех пациентов с эпицистостомами естественное мочеиспускание восстановлено после проведенной консервативной терапии, одному пациенту выполнена трансуретральная резекция простаты. У одного пациента развилось тотальное недержание мочи

**Таблица 6.** Структура пациентов с ПМЗО в зависимости от нозологии и времени диагностики по отношению к РПЖ  
**Table 6.** Structure of patients with primary multiple malignant tumors depending on nosology and time of diagnosis in relation to prostate cancer

Нозология	Метахронное ЗНО до РПЖ	Синхронное ЗНО	Метахронное ЗНО после РПЖ	Итого	
				Абс.	%
Колоректальный рак	6		17	23	31,1
Рак желудка	2		6	8	10,8
Рак легкого			6	6	8,1
Рак почки	3	1	2	6	8,1
Рак кожи			6	6	8,1
Рак мочевого пузыря	1		4	5	6,8
Рак щитовидной железы	3			3	4,1
Лимфомы			3	3	4,1
Рак поджелудочной железы			2	2	2,7
Меланома кожи			2	2	2,7
Прочее	2	3	5	10	13,5
Всего	17	4	53	74	100

(осложнение III степени по классификации STCAE v5.0). Других тяжелых осложнений не было. Таким образом, кумулятивная поздняя генитоуринарная токсичность >2 степени (RTOG) составила 1,4%.

Клинически значимыми проявлениями поздней гастро-интестинальной токсичности был геморрагический проктит (осложнение III степени по классификации RTOG и I-II степени по классификации STCAE v5.0). Геморрагический проктит развился у 20 человек (4%), при том только у пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию. Данная проблема не требовала проведения серьезных лечебных мероприятий, связанных с необходимостью трансфузии

компонентов крови или хирургического вмешательства. Геморрагические выделения полностью устранены после проведения консервативной терапии у 18 пациентов. В группе самостоятельной брахитерапии клинически значимых осложнений со стороны кишечника >2 степени не зарегистрировано.

При оценке эректильной функции установлено, что возможность активной половой жизни сохранили 53% пациента от числа пациентов, имеющих данную возможность до проведения лечения.

#### **Обсуждение результатов**

Метод БТ РПЖ источниками низкой мощности дозы имеет широкое распространение

в моровой практике. Наиболее часто используются источники излучения на основе изотопа йода-125 с периодом полураспада 59,4 дня. Менее распространены источники на основе изотопов Палладия-103 и Цезия-131, имеющие более короткое «время жизни» (периоды полураспада 17 дней и 9,7 дня соответственно). По результатам проспективных исследований метод БТ является равной альтернативной радикальной простатэктомии, позволяющий добиться излечения пациентов с локализованным РПЖ низкого риска с обеспечением хорошего качества жизни [5, 6]. Пациентам благоприятного промежуточного риска метод БТ в монорежиме также обеспечивает стойкую безрецидивную выживаемость [7]. При более агрессивной форме болезни (группы неблагоприятного промежуточного риска и высокого риска) БТ может сочетаться с дистанционной лучевой терапией и короткого курса андрогенной депривационной терапии, что обеспечивает более высокие показатели выживаемости без биохимической прогрессии по сравнению с самостоятельной дистанционной лучевой терапией [8, 9]. У пациентов с РПЖ с дифференцировкой опухоли по шкале Глисон 9-10 баллов трехмодальная терапия в виде сочетания длительной андрогенной депривационной терапии, дистанционной лучевой терапии и БТ приводит к наибольшему снижению смертности от РПЖ и более длительному времени до метастазирования по сравнению с радикальной простатэктомией или ДЛТ в сочетании с гормональной терапией [10].

Малоинвазивность метода БТ дает возможность проводить лечение пациентам, имеющих терапевтические противопоказания к хирургическому лечению, а короткие сроки госпитализации пациента (3-5 дней) позволяет обеспечить быструю реабилитацию с практически незамедлительным возвращением к повседневной жизни. Ограничением применения метода является выраженное увеличение объема пред-

стательной железы, связанное в том числе с доброкачественной гиперплазией, а также симптомы инфравезикальной обструкции. В данной ситуации оправдано применение гормональной терапии как метода циторедукции с целью уменьшения объема простаты и улучшения уродинамики [11, 12]. При отсутствии эффекта хирургическое лечение или самостоятельная дистанционная радиотерапия будут являться более оптимальными методами.

В РКОД МЗ РТ БТ в сочетании или без дистанционной лучевой терапией проводится с 2008 года. В наше исследование вошли большей частью пациенты с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска (94%). Строгий отбор пациентов на данный метод лечения, связанный с соблюдением онкологических показаний и учетом уродинамических ограничений, привел к достижению хороших онкологических результатов с обеспечением высокого качества жизни. Показатель выживаемости без биохимического рецидива в течение 14 лет во всей когорте пациентов составил 89,2% при медиане наблюдения 6,4 года. Как и предполагалось, значимым прогностическим фактором являлась группировка пациентов по группам риска, основанная на совокупности клинических факторов (стадия, дифференцировка опухоли, значение исходного уровня ПСА). Так, пациенты промежуточного риска имели риск биохимической неудачи в 2,654 раза выше, чем пациенты группы низкого риска. Клинически значимая поздняя генитоуринарная и гастроинтестинальная токсичность >2 степени (RTOG) установлена у 1,4% и 4% пациентов соответственно. При этом осложнения со стороны кишечника были только в группе пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию.

При оценке отдаленных результатов лечения пациентов установлено существенное влияние на общую выживаемость развитие первично-множественных ЗНО. Исследования, посвященные изучению пациентов

с РПЖ, отмечают роль лучевой терапии как фактора риска развития новых ЗНО. Частота вторых метакронных опухолей у пациентов с РПЖ, получивших лучевую терапию, по данным научных публикаций, в среднем колеблется от 1,14 до 8,7% [13, 14]. В частности, у пациентов, получивших дистанционную лучевую терапию, выявлен повышенный риск развития рака мочевого пузыря, колоректального рака и рака легкого [15]. Вместе с тем, при изучении результатов пациентов после БТ увеличения риска ПМЗО не отмечено, что возможно связано с более ограниченным воздействием ионизирующего излучения на окружающие ткани при данном методе лечения.

В нашем исследовании вторые и последующие метакронные ЗНО развились на разных сроках у 10,2% пациентов (51 человека), что привело к увеличению риска смерти более чем в 5 раз. Наибольшую долю в структуре смерти от вторых ЗНО составили опухоли желудочно-кишечного тракта (73,3%). Однако сложно сказать, являлись ли БТ или сочетанная радиотерапия значимыми факторами, инициирующими развитие ПМЗО у исследуемых пациентов. Предполагается, что на формирование риска ПМЗО в большей степени влияет синергизм радиотерапии в анамнезе с другими неблагоприятными факторами (образ жизни, генетические факторы и др.) [16, 17]. Таким образом, вопросы этиологии и совокупности факторов развития ПМЗО у пациентов с РПЖ остаются предметом изучения.

Ограничением репрезентативности результатов исследования является его дизайн, построенный на проведении ретроспективного анализа. Структура пациентов была неоднородна в связи с тем, что в трети случаев (29,5%) БТ была проведена в структуре сочетанной лучевой терапии. Кроме того, 18,7% пациентов на момент определения тактики лечения не имела точные данные о степени дифференцировки опухоли по шкале Глисон, и их стратификация по группам

риска с дальнейшим формированием плана лечения проводилась по другим признакам (стадия сТ, исходный уровень ПСА). Из 58 пациентов группы низкого риска без установленной градации опухоли по шкале Глисон биохимический рецидив, локальный рецидив, регионарный рецидив и отдаленные метастазы развились у 3 (5,2%), 2 (3,4%), 1 (1,7%) и 1 (1,7%) пациентов соответственно (среднее время наблюдения 7,3 года). Можно предположить, что данная когорта состояла в основном из пациентов очень низкого риска, которые, учитывая современные рекомендации, могли пойти по пути активного наблюдения без проведения незамедлительного специализированного лечения. С другой стороны, следует учитывать, что неопределенное гистологическое заключение может быть связано с дефектом техники выполнения мультифокальной биопсии, из чего есть вероятность занижения клинической стадии заболевания на момент формирования плана лечения.

### **Выводы**

На сегодня брахитерапия с перманентной имплантацией источников низкой мощности дозы на основе изотопа I-125 зарекомендовал себя как высокоэффективный метод лечения локализованного рака предстательной железы, являющийся альтернативой хирургическому лечению, что подтверждают результаты нашего исследования, основанного на ретроспективной оценке результатов лечения пациентов в одном онкологическом учреждении. Стойкое излечение пациентов с обеспечением длительной жизни увеличивает риски развития вторых и последующих ЗНО, что должно учитываться специалистами при диспансерном наблюдении за пациентами с РПЖ.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

**Литература**

1. 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. — 71 (3). — P. 209-49.
2. 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» Минздрава России, 2021. — 252 с.
3. Dess R.T., Suresh K., Zelefsky M.J., et al. Development and Validation of a Clinical Prognostic Stage Group System for Nonmetastatic Prostate Cancer Using Disease-Specific Mortality Results From the International Staging Collaboration for Cancer of the Prostate // *JAMA Oncol.* — 2020, Dec 1. — 6 (12). — P. 1912.
4. Roach M. 3rd, Marquez C., Yuo H.S., et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — 28 (1). — P. 33-7.
5. Giberti C., Chiono L., Gallo F., et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study // *World J. Urol.* — 2009, Oct. — 27 (5). — P. 607-12.
6. Giberti C., Gallo F., Schenone M., et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer // *Can J. Urol.* — 2017, Apr. — 24 (2). — P. 8728-33.
7. Prestidge B.R., Winter K., Sanda M.G., et al. Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: A Phase 3 Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy With Brachytherapy Alone for Selected Patients With Intermediate-Risk Prostatic Carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol.* — 2016, Oct. — 96 (2). — P. S4.
8. Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S., et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol.* — 2017, Jun. — 98 (2). — P. 275-85.
9. Stone N.N., Potters L., Davis B.J., et al. Multicenter Analysis of Effect of High Biologic Effective Dose on Biochemical Failure and Survival Outcomes in Patients With Gleason Score 7–10 Prostate Cancer Treated With Permanent Prostate Brachytherapy // *Int. J. Radiat. Oncol.* — 2009, Feb. — 73 (2). — P. 341-6.
10. Kishan A.U., Cook R.R., Ciezki J.P., et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer // *JAMA.* — 2018, Mar 6. — 319 (9). — P. 896.
11. Korzeniowski M.A., Crook J.M., Bowes D., et al. A Phase II trial of 8 weeks of degarelix for prostate volume reduction: Efficacy and hormonal recovery // *Brachytherapy.* — 2018, May. — 17 (3). — P. 530-6.
12. Gaudet M., Vigneault É., Foster W., et al. Randomized non-inferiority trial of Bicalutamide and Dutasteride versus LHRH agonists for prostate volume reduction prior to I-125 permanent implant brachytherapy for prostate cancer // *Radiother. Oncol.* — 2016, Jan. — 118 (1). — P. 141-7.
13. Jin T., Song T., Deng S., Wang K. Radiation-Induced Secondary Malignancy in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Urol. Int.* — 2014. — 93 (3). — P. 279-88.
14. Weir H.K., Johnson C.J., Thompson T.D. The effect of multiple primary rules on population-based cancer survival // *Cancer Causes Control.* — 2013, Jun. — 24 (6). — P. 1231-42.
15. Wallis C.J.D., Mahar A.L., Choo R., et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — 2016, Mar 2. — P. i851.
16. Grantzau T., Thomsen M.S., Væth M., Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer // *Radiother. Oncol.* — 2014. — 111 (3). — P. 366-73.
17. Hegemann N.S., Schlesinger-Raab A., Ganswindt U., et al. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis // *Radiat. Oncol.* — 2017. — 12 (1). — P. 1-8.

© Н.Х. Зейналова, 2023

УДК 616.348-006.6-036 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-71-75

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ В 2022 ГОДУ

Н.Х. Зейналова

Национальный Центр Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, г. Баку,  
Азербайджанская Республика

## INCIDENCE AND MORTALITY OF COLON CANCER IN THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN IN 2022

N.H. Zeynalova

National Center of Oncology of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku, Republic of Azerbaijan

**Зейналова Нигяр Хабиль кызы** — старший лаборант отделения онкогематологии Национального Центра Онкологии  
Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

AZ1012, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Г. Зардаби, д. 79Б

**Zeynalova Nigyar H.** — laboratory assistant of the Department of Oncohematology of the National Center of Oncology  
of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan

79B G. Zardabi Str., Baku, AZ1012, Republic of Azerbaijan

**Реферат.** Изучены уровни заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки в Азербайджанской Республике за 2022 гг. Выявлена достаточно неблагоприятная ситуация в отношении данной нозологии, где экстенсивный показатель заболеваемости составил для лиц мужского пола 6,8% и 5,2% — для лиц женского пола. Выявлено увеличение таких показателей заболеваемости, как коэффициент интенсивности (8,9‰ — мужчины и 7,5‰ — женщины) и пораженности (40,0‰ — мужчины и 27,3‰ — женщины). Отмечены достаточно высокие значения коэффициента смертности как у лиц мужского пола — 5,0‰, так и у лиц женского пола — 3,0‰. Величина 5-летней выживаемости у больных раком ободочной кишки за изучаемый период составила в среднем 31,5%. Установлены высокие величины стандартизованного показателя заболеваемости в возрастных группах 50-59 лет (2,1‰ — мужчины и 2,2‰ — женщины) и 60-69 лет (3,4‰ — мужчины и 2,3‰ — женщины), с дальнейшим уменьшением в возрастной группе 70 лет и выше (1,8‰ — мужчины и 1,5‰ — женщины).

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, заболеваемость, пораженность, смертность, летальность, агрессивность.

**Abstract.** The levels of morbidity and mortality from colon cancer in Azerbaijan for 2022 have been studied. A rather unfavorable situation regarding this nosology has been identified, where the extensive rate was 6,8% for males and 5,2% for females. An increase in intensity coefficient (8,9‰ — men and 7,5‰ — women) and the incidence (40,0‰ — men and 27,3‰ — women) was revealed. The mortality rate was sufficiently high both in men — 5,0‰, and in women — 3,0‰. During the study period, the 5-year survival rate of colon cancer patients was 31,5% on average. High values of the standardized incidence were in the age groups of 50-59 years (2,1‰ — men and 2,2‰ — women) and 60-69 years (3,4‰ — men and 2,3‰ — women), with a further decrease in the age group of 70 years and above (1,8‰ — men and 1,5‰ — women).

**Key words:** colon cancer, incidence, morbidity, mortality, lethality, aggressiveness.



### **Актуальность**

Проблема диагностики и лечения рака ободочной кишки (РОК) в последнее десятилетие становится одной из актуальных в клинической онкологии. Во всем мире, особенно в странах с развитой промышленностью, в связи с изменением экологической обстановки, характера питания населения, образа жизни отмечается непрерывный рост заболеваемости и смертности населения от рака указанной локализации [1].

Заболеваемость и распространенность РОК варьируют в широких пределах: от 2-5 случаев на 100 000 населения в странах Африки и Азии до 40-45 на 100 000 населения в Западной Европе и США. Во всем мире ежегодно регистрируется около 400 000 случаев смерти от рака ободочной кишки, что делает РОК четвертой по частоте причиной смерти от раковых заболеваний [2, 3]. В России заболеваемость РОК у лиц обоих полов составляет 20 случаев на 100 000 населения, смертность — 13 на 100 000 населения. За последние 20 лет эта опухоль переместилась в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с шестого на третье место, после рака легкого (26,5%) и желудка (14,2%). В структуре смертности от злокачественных новообразований на долю РОК приходится 4,3% у мужчин и 7,9% у женщин [4].

Необходимо отметить, что возраст является значимым фактором риска РОК, коэффициенты заболеваемости резко возрастают после 50-летнего возраста, самые высокие показатели в возрастной группе 85+. Наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены у мужчин и жителей городов. Существенное влияние на заболеваемость РОК, согласно данным эпидемиологических исследований различного дизайна, оказывают диетические факторы (главным образом, избыточное потребление красного и обработанного мяса), ожирение [5].

Симптоматическая терапия является необходимым компонентом комплексного ле-

чения онкологических больных на всех этапах, а в определенных случаях приобретает самостоятельное значение. Симптомы рака ободочной кишки настолько многочисленны и разнообразны, что ряд авторов группируют их в шесть-семь синдромов, выделяя ряд клинических форм: токсико-анемическую, энтероколитическую, диспепсическую, obturационную, псевдовоспалительную и опухолевую [6].

Успехи практической онкологии в настоящее время определяются почти исключительно удельным весом ранних стадий злокачественных новообразований у первично зарегистрированных больных. Состояние противораковой борьбы проявляется в появлении качественно новых подходов к предупреждению, выявлению и лечению онкологических заболеваний. В условиях современности необходима разработка таких профилактических программ, которые были бы максимально адаптированы к реальным условиям и возможностям.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки в Азербайджанской Республике в 2022 г.

### **Материал и методы исследования**

Основой для изучения заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки в республике послужили статистические данные отчетной формы №7 за 2022 г. Ситуационную характеристику оценивали на основе ниже следующих показателей: экстенсивный показатель (в %), интенсивный показатель (в ‰), показатель пораженности (в ‰), общий коэффициент смертности (в ‰), показатель летальности (в %), агрессивность, 5-летняя выживаемость (%), стандартизованный по возрасту показатель. Для количественной оценки эпидемиологической ситуации были использованы методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии [7, 8].

**Результаты исследования**

Анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики раком ободочной кишки выявил достаточно неблагоприятную ситуацию в отношении данной нозологии, что нашло отражение при расчете показателей оценки заболеваемости населения Республики. Так, экстенсивный показатель заболеваемости составил для лиц мужского пола 6,8% и 5,2% — для лиц женского пола. Необходимо отметить, что рост заболеваемости раком ободочной кишки среди мужского населения достаточно выше, чем среди женского населения (в 1,3 раза).

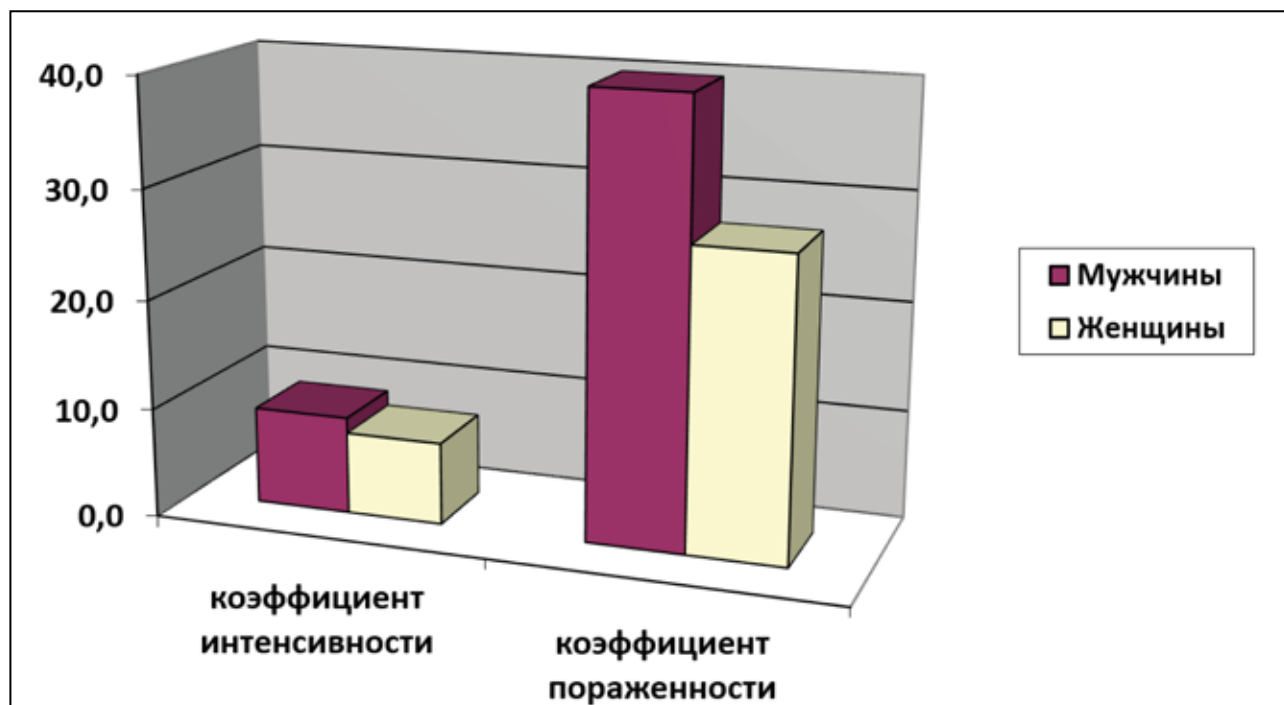
Статистический анализ таких показателей заболеваемости как коэффициент интенсивности и пораженности выявил их значительное увеличение за исследуемый период. Как видно из рисунка 1, значения коэффициента интенсивности заболеваемости раком ободочной кишки в 2022 г. составили для лиц мужского пола 8,9‰, для лиц женского пола — 7,5‰. Аналогичная картина наблюдается и со стороны пока-

зателя пораженности, величина которого составила 40,0‰ у лиц мужского пола и 27,3‰ — у лиц женского пола. Следует отметить, что величина заболеваемости у лиц мужского пола оставалась выше, чем у лиц женского пола как по величине показателя интенсивности (в 1,2 раза), так и пораженности (в 1,5 раза).

Проведенный статистический анализ выявил достаточно высокие значения коэффициента смертности за исследуемый период как у лиц мужского пола — 5,0‰, так и у лиц женского пола — 3,0‰.

При изучении показателя коэффициента летальности, как критерия оценки тяжести заболевания, выявлены его значения на уровне 21,1% в случае лиц мужского пола и 19,6% — в случае лиц женского пола.

При расчете коэффициента агрессивности (индекс достоверности учета) значения его в исследуемый период находились на среднем уровне как среди мужского населения (0,6), так и среди женского населения — (0,4).



**Рис. 1.** Показатели заболеваемости раком ободочной кишки в Азербайджанской Республике в 2022 г.  
**Fig. 1.** Indicators of colon cancer incidence in the Republic of Azerbaijan in 2022

Величина 5-летней выживаемости у больных раком ободочной кишки за изучаемый период составила в среднем 31,5%.

Как известно, эффективность специализированного лечения больных со злокачественными новообразованиями во многом определяется клинической стадией заболевания. Проведенные исследования выявили, что наиболее часто встречаемой клинической стадией больных раком ободочной кишки составили больные I-II стадией — 39,8%. Для больных III стадией процент заболевших составил 34,0% и 26,2% больных были отмечены в случае IV стадии болезни.

С целью оценки суммарной характеристики заболеваемости, которую имела бы популяция при наличии стандартной возрастной структуры, были рассчитаны стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, наименьшие значения величины заболеваемости раком ободочной кишки отмечены в возрастной группе 0-17 лет: у мужчин — 0,02‰, у женщин — не выявлены. Начиная с возрастной группы

18-29 лет, выявлено стабильное увеличение данного показателя, как у лиц мужского пола, так и женского, причем пик заболевания приходится на возрастные группы 50-59 лет (2,1‰ — мужчины и 2,2‰ — женщины) и 60-69 лет (3,4‰ — мужчины и 2,3‰ — женщины), с дальнейшим уменьшением его значения в возрастной группе 70 лет и выше (1,8‰ — мужчины и 1,5‰ — женщины). Величина стандартизованного показателя независимо от возраста составила у лиц мужского пола — 8,8‰ и 7,5‰ — у лиц женского пола.

### **Выводы**

1. Анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики раком ободочной кишки в 2022 году выявил достаточно неблагоприятную ситуацию в отношении данной нозологии, где экстенсивный показатель заболеваемости составил для лиц мужского пола 6,8% и 5,2% — для лиц женского пола. При этом заболеваемость раком ободочной кишки среди мужского населения превышает в 1,3 раза, по сравнению с женским населением.

**Таблица 1.** Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком ободочной кишки в Азербайджанской Республике за 2022 год

**Table 1.** Age-standardized indicator of colon cancer incidence in the Republic of Azerbaijan for 2022

Возраст	Показатель интенсивности (на 100 тыс. нас.)		Средний стандарт		Стандартизованный показатель (на 100 тыс. нас.)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
0-17	0,07	-	27858,6	24217,4	0,02	-
18-29	0,3	0,6	18681,9	17106,0	0,06	0,1
30-39	2,4	2,6	17354,3	17732,9	0,4	0,5
40-49	7,8	7,0	12689,0	13220,7	1,0	0,9
50-59	17,9	16,5	11947,5	13390,8	2,1	2,2
60-69	43,2	25,0	7922,7	9231,5	3,4	2,3
70 >	51,9	30,2	3546,0	5100,7	1,8	1,5
Σ	8,9	7,5	100000	100000	8,8	7,5

2. Статистический анализ показателей интенсивности и пораженности заболеваемости выявил их значительное увеличение за исследуемый период, где значения коэффициента интенсивности заболеваемости раком ободочной кишки составили для лиц мужского пола 8,9‰, для лиц женского пола — 7,5‰. Высокие значения наблюдаются и со стороны показателей пораженности — 40,0‰ у лиц мужского пола и 27,3‰ — у лиц женского пола.

3. Выявлены достаточно высокие значения коэффициента смертности как у лиц мужского пола — 5,0‰, так и у лиц женского пола — 3,0‰.

4. Значения коэффициента летальности выявлены на уровне 21,1% в случае лиц мужского пола и 19,6% — в случае лиц женского пола.

5. Величина коэффициента агрессивности на протяжении наблюдаемого периода находилась на среднем уровне — 0,6 (мужчины) и 0,7 (женщины).

6. Величина 5-летней выживаемости у больных раком ободочной кишки за изучаемый период составила в среднем 31,5%.

7. Проведенные исследования выявили, что наиболее часто встречаемой клинической стадией больных раком ободочной кишки составили больные I-II стадией — 39,8%. Для больных III стадией процент заболевших составил 34,0% и 26,2% больных были отмечены в случае IV стадии болезни.

8. Наиболее высокие величины стандартизованного показателя заболеваемости

были отмечены в возрастных группах 50-59 лет (2,1‰ — мужчины и 2,2‰ — женщины) и 60-69 лет (3,4‰ — мужчины и 2,3‰ — женщины), с дальнейшим уменьшением в возрастной группе 70 лет и выше (1,8‰ — мужчины и 1,5‰ — женщины).

#### **Литература**

1. Рак ободочной и прямой кишки: учебное пособие / Ш.Х. Ганцев, М.Я. Назметдинов, М.А. Мустафин и др. — Уфа, 2000. — 90 с.
2. Berger B.M. Coton cancer-associated DNA mutations: marker selection for the detection of proximal colon cancer / R M Berger, L. Robison, J. Glickman // *Diagn. Mol. Pathol.* — 2003. — Vol. 12, №4. — P. 187-92.
3. *Cancer Management: A Multi Disciplinary Approach* Gighth ed. Network CMP United Business Media, 2004. — P. 974.
4. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2014. — 250 с.
5. Руководство по ранней диагностике рака (Guide to cancer early diagnosis). — Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2018. — 38 с.
6. Ганцев Ш.Х. Анализ показателей заболеваемости, смертности и выживаемости при раке ободочной кишки / Ш.Х. Ганцев, А.В. Важенин, И.Р. Рахматуллина и др. // *Здравоохранение Российской Федерации.* — 2005. — №1. — С. 21-22.
7. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. — ВОЗ, Женева, 1994. — С. 17-47.
8. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии (Методические рекомендации). — М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ, 2014. — 40 с.

© В.Н. Журман, 2023

УДК 618.11-006.6-036.66 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-76-87

## ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМА МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ

В.Н. Журман<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток

## APPLICATION OF A MACHINE LEARNING ALGORITHM FOR SURVIVAL OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER PREDICTION

V.N. Zhurman<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok

**Журман Варвара Николаевна** — кандидат медицинских наук, врач онколог

ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»

690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 63А, тел. +7-904-622-25-77, e-mail: varvara2007@yandex.ru,

ORCID ID: 0000-0002-6927-3336

**Zhurman Varvara N.** — Cand. of Sci. (Med.), oncologist of the Primorsky Regional Oncological Dispensary

63A Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation, tel. +7-904-622-25-77, e-mail: varvara2007@yandex.ru,

ORCID ID: 0000-0002-6927-3336

### Реферат

**Целью данного исследования** явилось применение алгоритма машинного обучения для определения прогностических параметров, прогнозировать выживаемость пациентов раком яичников.

Информация о 910 пациентах раком яичников из Приморского краевого онкологического диспансера проанализирована с использованием метода машинного обучения «случайный лес» (Random Forest) и регрессии Кокса. Для визуализации общей выживаемости пациентов использовался метод Каплана — Мейера.

**Результаты.** Выявлено, что при прогнозировании общей выживаемости пациентов раком яичников наибольший вклад вносят применение платиносодержащих агентов при химиотерапии второй линии, первичная циторедукция (полная и оптимальная и неоптимальная), гистологические типы серозный high-grade, low-grade и муцинозный рак. Предложенное сочетание алгоритма машинного обучения с регрессионным анализом Кокса и методом Каплана — Мейера позволяет выделить из множества факторов, сопровождающих развитие рака яичников, те показатели, которые имеют прогностическое значение для определения общей выживаемости пациенток. Этот алгоритм может быть полезен для более точной оценки индивидуальных результатов и выбора наилучших вариантов лечения для пациентов раком яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, выживаемость, регрессия Кокса, случайный лес, метод Каплана — Мейера.

### Abstract

**The purpose of this study** was to use a machine learning algorithm to determine prognostic parameters, to predict the survival of patients with ovarian cancer.

Information on 910 ovarian cancer patients from the Primorsky Regional Oncological Dispensary was analyzed using the Random Forest machine learning method and Cox regression. The Kaplan — Meyer method was used to visualize the overall survival of patients.

**Results.** It was revealed that the use of platinum-containing agents in second-line chemotherapy, primary cytoreduction (complete and optimal and suboptimal), histological types of serous high-grade, low-grade and mucinous cancer make the greatest contribution to predicting the overall survival of patients with ovarian cancer. The proposed combination of a machine learning algorithm with Cox regression analysis and the Kaplan — Meyer method makes it possible to isolate from the many factors accompanying the development of ovarian cancer those indicators that have prognostic value for determining the overall survival of patients. This algorithm can be useful for more accurate assessment of individual results and selection of the best treatment options for ovarian cancer patients.

**Key words:** ovarian cancer, survival, correlation, Random Forest, Kaplan — Meyer method.

### **Введение**

Рак яичников относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям женской половой сферы с высоким уровнем летального исхода, показатель пятилетней выживаемости ниже 45%. По причине невыраженной и неспецифичной симптоматики он проявляется в вариабельной клинической картине не характерной для онкологического заболевания. Чаще рак яичников диагностируют на III–IV стадиях, когда эффективность применяемых методов лечения значительно снижена [1]. Вследствие чего общая выживаемость (ОВ) пациентов при раке яичников продолжает оставаться на низком уровне, и смертность составляет 4,4% от общего количества во всем мире [2]. В России в 2019 году выявлено 14 206 больных раком яичников (12 843 больных в 2009 г.), погибло от рака яичников в 2019 году 7 520 больных (в 2009 г. — 7 759 больных). Показана оценка значимости многочисленных различных маркеров в первичной диагностике и появлении рецидивов опухоли яичников, их вклад в эффективность проводимой терапии, а также прогностическая ценность для общей выживаемости. Для пациентов с раком яичников к факторам риска неблагоприятного прогноза, согласно рекомендациям Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), относят гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, наличие резидуальной опухоли и уровень ракового антигена 125 (CA-125) [3, 4]. Несмотря на это проводятся дальнейшие исследования для повышения качества предикторов в прогнозировании заболевания у пациентов раком яичников, что необходимо для индивидуализации лечения. Методы прогнозирования на основе обширного количества данных с применением интеллектуального анализа эффективно используются при многих видах исследований в области здравоохранения, при определении эффективности лечения рака [5, 6]. Показано применение онлайн-наборов данных, таких как машинное обучение

UCI, SEER [7] и TCGA [8, 9]. Обширное количество вводимых параметров в таких системах не позволяет охватить все показатели. Для построения различных моделей прогнозирования широкую область применения имеют алгоритмы машинного обучения [2]. Уменьшение размера дизайна модели путем сокращения числа переменных, позволяет убрать незначимые переменные. Дизайн модели в комбинации различных вариантов, позволяет дифференцировать и отобрать наилучшую модель, содержащую минимум независимых переменных. Необходимо построить алгоритмы отбора наиболее важных факторов. С этих позиций часто используется метод Correlation Feature Selection (CFS), который позволяет оценивать подмножества признаков на базе гипотезы: «Хорошие поднаборы признаков содержат признаки, сильно коррелирующие с классификацией, но не коррелирующие друг с другом» [10].

Настоящее исследование направлено на определение важности отдельных предикторов для прогноза времени жизни пациентов раком яичников. Для создания модели прогнозирования общей выживаемости пациентов использована интегрированная модель, включающая атрибуты из разных профилей данных. Были собраны данные пациентов Приморского краевого онкологического диспансера и обработаны соответствующим образом. Предпринята попытка использования методов машинного обучения для оценки влияния отдельных факторов на время жизни пациентов с раком яичников, включая назначенные курсы лечения. Ранее показана связь временных промежутков между курсами лечения и прогнозом у пациентов раком яичников [11–13].

### **Материал и методы**

Проведен ретроспективный анализ больных раком яичников I–IV стадии, получавших лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере в период с 2004 по 2021 гг. (г. Владивосток, Россия). В исследова-

нии проанализированы данные 910 больных раком яичников I – IV стадии. Гистологический тип был классифицирован в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Данные были собраны вручную из файлов, хранящихся в цифровом виде в канцер-регистре онкологического диспансера, после получения соответствующего разрешения на использование по принципу анонимности. Исследование утверждено этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета (Протокол №51/16.11.2019).

Параметры для исследования включали: дата постановки и снятия с учета, возраст, дата установления диагноза, цензурирующая переменная (0) — цензурированный пациент, который выбыл из исследования по какой-либо причине, но на момент выбывания был жив, (1) — нецензурированный пациент с известным исходом, смерть), тип отдаленных метастазов, прогрессирование заболевания (в месяцах), стадия по классификации FIGO и гистологический тип опухоли, данные молекулярно-генетического анализа на наличие изменений нуклеотидных последовательностей гена BRCA 1 и 2, объем хирургического вмешательства, виды химиотерапии, срок наблюдения после терапии (стабилизация, прогрессирование, линии терапии и их количество), сопутствующие заболевания, гинекологический анамнез. Всего в моделях машинного обучения проанализировано 24 фактора, представленных 53 переменными (для переменных качественного типа были введены наборы фиктивных переменных). Клинические данные показали высокую связь с общей выживаемостью пациентов и были наиболее широко используемыми предикторами в существующих исследованиях. В отличие от онлайн-наборов данных и других клинических исследований, в настоящем исследовании рассмотрены методы лечения.

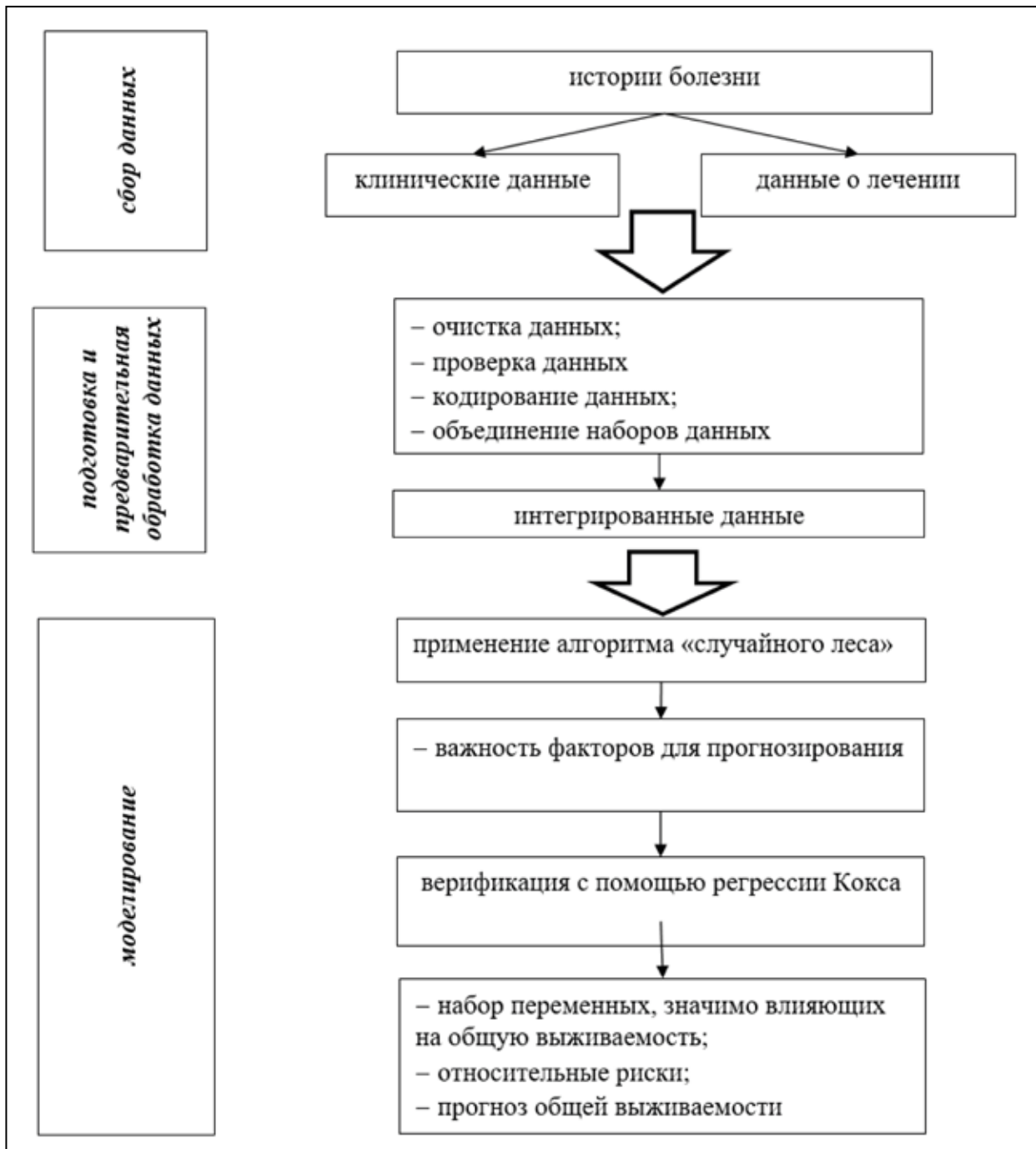
Для анализа общей выживаемости пациентов использован метод Каплана

Майера [14]. Анализ дожития/выживаемости (анализ длительности до наступления событий) позволяет выявить закономерность определенного исхода в течение определенного времени. Общая выживаемость отображается в виде долей единицы или в процентах, период времени до возникновения события может быть представлен в виде количества месяцев, лет. Анализ Каплана — Майера позволяет оценить длительность до наступления события при наличии цензурированных наблюдений. Это позволяет охарактеризовать процесс, который на момент последнего обследования не завершился событием (смертью или прогрессированием заболевания), включая данные пациентов со злокачественными новообразованиями, которые живы на момент завершения наблюдения. Второй вариант цензурированных случаев — пациенты, которые исключаются из наблюдения (в случае переезда в другой город или отказа от наблюдения и т.д.). Следовательно, множительный непараметрический метод Каплана — Мейера позволяет оценить кумулятивную функцию дожития (выживаемость) в момент возникновения каждого случая исхода, расчет которой производится по формуле:

$$\mathfrak{S}(t) = \prod_{i=0}^T \frac{R_i - d_i}{R_i}$$

где:  $R_i$  — число объектов, доживающих до момента времени  $t_i$ , исключая выбывших;  $d_i$  — число объектов, для которых произошел исход в момент времени  $t_i$ ,  $d_i/R_i$  — вероятность исхода.

Графическое изображение метода Каплана — Мейера заключается в построении кривой общей выживаемости, отображающей пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло к окончанию периода наблюдения. Временные интервалы определены периодичностью наблюдения (контрольных обследований) пациентов с диагнозом рака яичников. Перерасчет доли оставшихся



**Рис. 1.** Последовательность разработки модели прогнозирования общей выживаемости у пациентов с раком яичников  
**Fig. 1.** Sequence of development of a model for predicting overall survival in patients with ovarian cancer

в исследовании пациентов, у которых событие не произошло, отображается «ступенькой» вниз на кривой. Время до события — это время от начала до исследуемого исхода. В базу данных занесены даты последнего контакта с пациентом для цензурированных

наблюдений или даты интересующего события (даже если сам контакт случился позже). Этот метод взят нами за основу расчета.

Анализ данных проводился в три основных этапа (рис. 1): сбор данных, предварительная их обработка и прогнозирование.



К сожалению, при формировании медицинской базы данных обнаруживается много отсутствующих и нерелевантных показателей, которые не могут быть использованы для прогнозирования.

Поэтому в процесс выполнения второго этапа мы включили предварительную обработку клинических данных, включающую очистку, проверку и кодировку значений.

Для машинного обучения выбора признаков с целью ранжирования и выявления наиболее релевантных функций для целевого класса с выбором характеристик типа фильтра использовали метод выбора признаков Minimum Redundancy — Maximum Relevance (MRMR), предложенный Ding and Peng et al. [15]. Использование этого метода позволяет найти максимально релевантные функции для целевых классов, а также помогает убедиться, что эти выбранные функции максимально не похожи друг на друга.

Для целей прогнозирования применяли метод машинного обучения, алгоритм «случайного леса», который продемонстрировал эффективность в клинических приложениях. Алгоритм на каждом шаге генерирует из имеющейся выборки пациентов подвыборку с возвращением, на основании которой создает новое «дерево», на основании которого делается вывод о том, какие переменные внесли наибольший вклад. После большого числа шагов работы алгоритма полученные результаты усредняются и получается итоговое решение. Специфика алгоритма заключается в том, что в отличие от стандартного регрессионного анализа, основанного на методе наименьших квадратов или максимального правдоподобия, он представляет собой «черный ящик», то есть не представляет исследователю регрессионную модель в привычном виде. Результат может быть получен только в виде рассчитанного прогноза, ошибок прогноза и величин важности переменных для моделирования. При этом не представляется возможным проверить значимость влияния независимых пе-

ременных на зависимую, а также записать модель в явном виде. Это снижает возможности применения алгоритма для прогнозирования, так как для получения прогноза каждый раз требуется его повторный запуск. Однако преимуществом алгоритма является принцип его работы, заключающийся в том, что на каждом шаге алгоритма строятся некоррелированные друг с другом деревья, что решает проблему мультиколлинеарности, возникающую при оценке параметров модели стандартными способами. В связи с этим в настоящем исследовании предлагается использовать алгоритм «случайного леса» для отбора показателей, вносящих наибольший вклад в прогнозирование общей выживаемости пациентов с раком яичников, для дальнейшей верификации с помощью регрессии Кокса, учитывающей наличие цензурированных наблюдений.

Для исходных данных для моделирования представлены описательные статистики показателей исследуемой совокупности пациентов, включая количество и доли для категориальных переменных, и медианы и квартили для непрерывных переменных, не распределенных нормально. Тестирование переменных на нормальность выполнено с помощью теста Колмогорова — Смирнова (с коррекцией значимости Лильефорса) и Шапиро — Уилка. Для анализа выживаемости использована множительная оценка Каплана — Мейера и лог-ранговый критерий для тестирования различия выживаемости по уровням категориальных факторов. Для принятия решений использованы уровни значимости 0,05 и 0,01. Статистический анализ выполнен с помощью STATA 17.

### **Результаты**

Демографические и клинические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Проанализированы медицинские записи 910 пациентов с серозным раком яичника, пролеченных в Приморском краевом онкологическом диспансере. Выявлено 446 слу-

чаев рецидива рака яичников и 313 случаев смерти. Большинство пациентов имели III–IV стадию заболевания (51,3%) и гистологически high-grade серозный рак яичников (65,3%). 749 пациентам (82,3%) выполнена первичная циторедуктивная операция, из них известно, что у 490 (65,4%) это была полная и оптимальная, и у 163 (21,8%) — неоптимальная операция. Интервальная циторедуктивная операция выполнена 160 (17,9%)

пациентам, из них 25 (15,6%) — полная и оптимальная, 130 (81,3%) — неоптимальная, по остальным информации не имеется.

Общая выживаемость онкологических пациентов характеризует длительность периода, в течение которого пациенты остаются живы. Этот показатель позволяет оценивать эффективность подхода к противоопухолевому лечению, мониторингования программ по контролю рака и стимулирования к при-

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

№	Характеристики	n (%)
1	<i>Демографические показатели:</i>	910 (100,0%)
2	Средний возраст*	54 [46;62]
3	Менструальный цикл сохранен	16 (1,8%)
4	Менопауза до 50 лет	19 (2,1%)
5	Менопауза с 50 лет и более	763 (83,8%)
6	Нет данных	112 (12,3%)
6	Роды в анамнезе	556 (61,1%)
7	<i>Стадия:</i>	336 (36,9%)
8	I-IIA	107 (11,8%)
9	IIIB-IIIВ	467 (51,3%)
9	IIIC-IV	
10	<i>Гистологический тип:</i>	173 (19,0%)
11	- Серозный low-grade	594 (65,3%)
12	- Серозный high-grade	21 (2,3%)
13	- Эндометриоидная карцинома	5 (0,5%)
14	- Муцинозный рак	5 (0,5%)
15	- Светлоклеточная карцинома	2 (0,2%)
16	- Злокачественная опухоль Бреннера	110 (12,1%)
16	- Не указано	
17	<i>Асцит:</i>	517 (56,8%)
18	- Да	376 (41,3%)
19	- Нет	17 (1,9%)
19	- Не указано	
20	<i>Отдаленные метастазы:</i>	109 (12,0%)
21	- Да	786 (86,4%)
22	- Нет	15 (1,6%)
22	- Не указано	
23	<i>Рецидив:</i>	446 (49,0%)
24	- Да	464 (51,0%)
24	- Нет	
25	<i>Сопутствующие заболевания**:</i>	805 (78,4%)
26	- Желудочно-кишечного тракта	379 (43,6%)
27	- Эндокринные заболевания	118 (13,0%)
28	- Ожирение	341 (37,5%)
29	- Заболевания сердечно-сосудистой системы	186 (20,4%)
30	- Гинекологические заболевания	415 (45,6%)
30	- Другие сопутствующие заболевания	

**Таблица 1 (продолжение).** Демографические данные и клинические характеристики пациентов  
**Table 1 (continuation).** Demographic data and clinical characteristics of patients

№	Характеристики	n (%)
	<i>Лечение:</i>	
	<i>Хирургическое</i>	676 (76,0%)
31	- Первичная циторедукция	749 (82,3%)
32	- Интервальная циторедукция	160 (17,9%)
33	- Первичная циторедукция полная и оптимальная	490 (53,8%)
34	- Первичная циторедукция неоптимальная	163 (17,9%)
35	- Интервальная циторедукция полная и оптимальная	25 (2,7%)
36	- Интервальная циторедукция неоптимальная	130 (14,3%)
37	<i>Химиотерапия 1 линия</i>	853 (93,7%)
38	- ТС/ТР/ДР/ДС	623 (68,5%)
39	- платина и другие нетаксановые агенты	152 (16,7%)
40	- ТР/ТС + bev	72 (7,9%)
41	- ТР/ТС + олапариб	6 (0,7%)
	<i>Мутации в гене BRCA1/2:</i>	306 (34,4%)
42	- BRCA 1+	86 (9,5%)
43	- BRCA 2+	12 (1,3%)
44	- BRCA neg	263 (28,9%)

*Примечание:* \* — возраст не распределен нормально, поэтому указана медиана и квартили []; \*\* — у одного пациента встречалось по несколько сопутствующих заболеваний одновременно

*Note:* \* — the age is not distributed normally, so the median and quartiles are indicated []; \*\* — one patient had several concomitant diseases at the same time

принятию решений в доступе помощи. Стандартный подход к регрессионному анализу подразумевает проведение на первом этапе корреляционного анализа для выявления связи факторов с зависимой переменной. Однако большая часть анализируемых факторов является категориальными, что не дает возможности использовать коэффициенты линейной корреляции. Альтернативой в данном случае является показатель эмпирического корреляционного отношения, позволяющий оценить тесноту связи непрерывной и категориальной переменной. Но его применение не позволяет оценить направление связи, а также ограничено в применении в связи с наличием цензурированных наблюдений, что может привести к смещению оценок. Таким образом, возможности применения корреляционного анализа для отбора переменных для моделирования ограничены, что приводит к необходимости использовать другой подход, основанный на применении алгоритма машинного обучения «случайный лес».

Результатом работы алгоритма с включением всех переменных (категориальные были закодированы в бинарной форме) и 500 итерациями явились показатели важности факторов для прогнозирования общей выживаемости, представленные для переменных с наибольшим вкладом в модель на рисунке 2. Показатели важности рассчитаны в процессе работы алгоритма и означают вклад каждой переменной при формировании регрессионной модели. Показатели нормированы таким образом, что важность переменной с наибольшим вкладом равна единице, остальные определяются пропорционально. Отметим, что показатели важности не имеют аналогов в обычном регрессионном анализе, не являются ни регрессионными коэффициентами, ни показателями статистической значимости, поэтому могут быть использованы только для отбора переменных. Наибольший вклад вносит химиотерапия второй линии платиносодержащим агентом, на втором и третьем местах — первичная циторедукция соответственно полная и оп-

тимальная и неоптимальная. Остальные переменные имеют меньшие показатели важности, но для четырнадцати первых переменных превышают 0,4. Это дает возможность предположить, что регрессионная модель с включением данных переменных позволит прогнозировать общую выживаемость пациентов раком яичников.

С помощью алгоритма «случайного леса» были спрогнозированы значения общей выживаемости. Средняя абсолютная ошибка прогноза составила 12,46, среднеквадратическая ошибка модели составила 17,12. Однако, как отмечалось, данный алгоритм машинного обучения, работающий по принципу «черного ящика», не позволяет получить регрессионную модель в явном виде, что неудобно. Поэтому те переменные, которые были идентифицированы алгоритмом, как вносящие наибольший вклад в прогнозирование общей выживаемости, были включены в спецификацию модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты представлены в таблице 2. Видно, что в многофакторной модели, включающей десять факторов, получивших оценки наибольшей важности в результате работы алгоритма «случайного леса» не все коэффициенты являются значимыми, что подтверждается входением единицы в

доверительный интервал для оценок относительного риска. Причина такого результата заключается в наличии коллинеарности факторов, включенных в модель. Это подтверждается результатами оценки набора однофакторных регрессий Кокса, включенных в таблицу 2 для сравнения. По отдельности влияние каждого фактора на общую выживаемость является статистически значимым.

Полученный результат свидетельствует о том, что хотя алгоритм «случайного леса» не позволяет получить регрессионную модель в явной форме, он позволяет преодолеть препятствие классического регрессионного анализа, связанного с ухудшением оценок модели при наличии корреляции независимых переменных.

Для иллюстрации значимости влияния факторов, выявленных алгоритмом «случайного леса», на общую выживаемость пациентов с раком яичников, а также оценки качества прогноза, полученного с помощью алгоритма, были построены функции дожития в форме множительных оценок Каплана — Мейера. На рисунке 3 представлены фактические и прогнозные значения общей выживаемости для трех факторов, определенных алгоритмом, как первых по важности в построенной регрессии.



**Рис. 2.** Диаграмма важности факторов при прогнозировании общей выживаемости  
**Fig. 2.** Diagram of the importance of factors in predicting overall survival

**Таблица 2.** Результаты оценки однофакторных и многофакторной модели Кокса для общей выживаемости  
**Table 2.** Results of evaluation of single-factor and multi-factor Cox models for overall survival

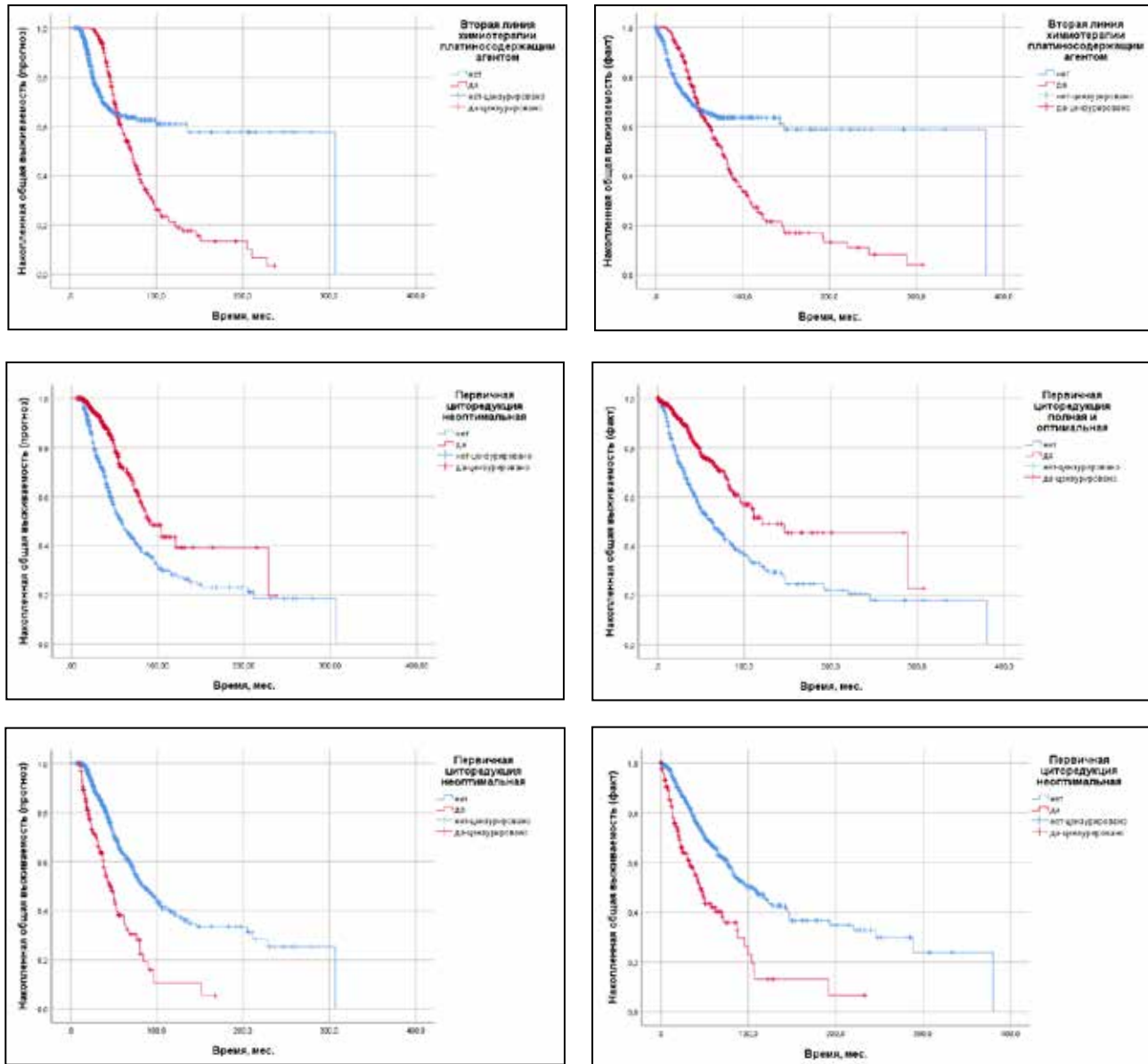
Факторы	Многофакторный анализ		Однофакторный анализ	
	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)
Вторая линия терапии платиносодержащим агентом	0,845	0,97 (0,76-1,26)	0,006	1,37 (1,09-1,71)
Первичная циторедукция полная и оптимальная	0,037	1,58 (1,03-2,44)	<0,001	0,45 (0,35-0,57)
Первичная циторедукция неоптимальная	<0,001	4,11 (2,61-6,47)	<0,001	2,38 (1,85-3,07)
Гистологический тип серозный high-grade	0,046	1,43 (1,01-2,03)	<0,001	1,83 (1,42-2,35)
Гистологический тип серозный low-grade	0,305	1,26 (0,81-1,95)	0,047	0,72 (0,52-0,99)
Гистологический тип муцинозный рак	<0,001	17,37 (5,93-50,84)	<0,001	12,54 (4,62-34,03)
Опухоль в малом тазу локальная	0,774	1,04 (0,80-1,36)	0,007	1,40 (1,10-1,78)
Стадия II	0,077	0,65 (0,41-1,05)	0,005	0,51 (0,32-0,81)
НАХТ	<0,001	5,09 (3,28-7,91)	<0,001	2,95 (2,33-3,74)
Возраст	<0,001	1,04 (1,03-1,05)	<0,001	1,05 (1,04-1,06)

Как видно на рисунке 3, общие выживаемости при наличии и отсутствии влияющих факторов различаются статистически значимо ( $p < 0,001$ ) по результатам расчета лог-рангового критерия. При этом формы фактических и прогнозных кривых дожития похожи, однако прогнозная модель дает более пессимистическую оценку дожития — накопленная общая выживаемость убывает быстрее по сравнению с фактической оценкой. Это подтверждает возможность применения комбинации алгоритма «случайного леса» с регрессией Кокса и оценкой Каплана — Мейера для прогнозирования общей выживаемости пациентов раком яичников.

### **Обсуждение**

Для анализа эффективности организации онкологической помощи проводится по-

пуляционная оценка общей выживаемости пациентов на основе данных канцер-регистра, располагающего сведениями о зарегистрированных на его территории больных и имеющего своевременные и полные сведения об их жизненном статусе. Эти данные не в полном объеме показывают влияние различных параметров общей выживаемости при раке яичников. Точный прогноз для отдельного пациента все еще затруднен с помощью традиционных статистических методов, поскольку большинство клинических характеристик демонстрируют многомерную и нелинейную связь [16, 17]. Метод машинного обучения обладает высокой гибкостью при обнаружении и распознавании сложных нелинейных взаимосвязей между переменными. В своем исследовании мы провели прогностическую оценку общей



**прогнозная**

**фактическая**

**Рис. 3.** Функции общей выживаемости пациентов с раком яичников (множительная оценка Каплана — Мейера)  
**Fig. 3.** Functions of the overall survival of patients with ovarian cancer (multiple score Kaplan — Meyer)

выживаемости с использованием алгоритма машинного обучения «случайный лес», и продемонстрировали, что его преимущество в решении данной задачи заключается в преодолении эффекта мультиколлинеарности, создающего смещение оценок стандартных ошибок коэффициентов и самих коэффициентов стандартной регрессии Кокса и приводящего к невозможности ана-

лиза результатов многофакторной регрессии Кокса. В качестве основных факторов, оказывающих значимое влияние на время дожития пациентов с раком яичников, выявлены применение во время второй линии химиотерапии платиносодержащих агентов, проведение первичной циторедукции (полной и оптимальной — снижает риск смерти, неоптимальной — повышает его), гистологи-

ческого типа опухоли (серозный high-grade и муцинозный рак повышает риски смерти, серозный low-grade — снижает).

### **Заключение**

Предложенный нами принцип применения алгоритма машинного обучения позволяет выделить из множества факторов, сопровождающих развитие рака яичников, те показатели, которые имеют прогностическое значение при определении выживаемости пациенток. Такой алгоритм машинного обучения может быть полезен для более точной оценки индивидуальных результатов и выбора наилучших вариантов лечения пациентов раком яичников.

### **Поддержка**

Исследование поддержано в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозировании исходов на стадиях развития хронических неинфекционных заболеваний у людей разных этнических групп».

### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### **Источник финансирования**

Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

### **Литература**

1. Mizuno M., Kajiyama H., Shibata K., et al. Prognostic value of histological type in stage IV ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 223 patients // *Br. J. Cancer*. — 2015. — 112. — P. 1376-83.
2. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., et al. Ovarian cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J. Clin.* — 2018. — 68. — P. 284-296.
3. Bendifallah S., Body G., Daraï E., & Ouldamer L. Diagnostic and prognostic value of tumor markers, scores (clinical and biological) algorithms, in front of an ovarian mass suspected of an epithelial ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled «Initial management of patients with epithelial ovarian cancer» developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa // *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*. — 2019. — 47 (2). — P. 134-154. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.12.013>
4. Paik E.S., Lee Y.Y., Lee E.J., et al. Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2015. — 58. — P. 124-34.
5. Zhordania K.I., Kalinicheva E.V., Moiseev A.A. Ovarian cancer: epidemiology, morphology and histogenesis // *Oncogynecology*. — 2017. — 3 (23). — P. 26-32.
6. Mosayebi A., Mojaradi B., Bonyadi Naeini A., & Khodadad Hosseini S.H. Modeling and comparing data mining algorithms for prediction of recurrence of breast cancer // *PloS one*. — 2020. — 15 (10). — P. e0237658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237658>
7. Kaur I., Doja M.N., Ahmad T., et al. An Integrated Approach for Cancer Survival Prediction Using Data Mining Techniques // *Computational intelligence and neuroscience*. — 2021. — 6342226. <https://doi.org/10.1155/2021/6342226>
8. «Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) Program». — 1975. <https://www.seer.cancer.gov>.
9. Network T.R. The Cancer Genome Atlas Data Portal, National Institute of Health, Maryland, USA, 2010.
10. Gareth J., Witten D., Hastie T., Tibshirani R. An Introduction to Statistical Learning. — Springer, 2013.
11. Senliol B., Gulgezen G., Yu L., Cataltepe Z. Fast Correlation Based Filter (FCBF) with a different search strategy // *ISCIS'08. 23rd International Symposium on*. — IEEE, 2008. — P. 1-4.
12. Fagotti A., Ferrandina M.G., Vizzielli G., et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) // *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. — 2020. — 30 (11). — P. 1657-1664. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001640>
13. Kawakami E., Tabata J., Yanaihara N., et al. Application of Artificial Intelligence for Preoperative Diagnostic and Prognostic Prediction in Epithelial Ovarian Cancer Based on Blood Biomarkers // *Clinical cancer research*:

- an official journal of the American Association for Cancer Research. — 2019. — 25 (10). — P. 3006-3015. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3378>
14. Shen S., Wang G., Zhang R., et al. Development and validation of an immune gene-set based Prognostic signature in ovarian cancer // *EBioMedicine*. — 2019. — 40. — P. 318-326. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.054>
15. Ding C., Peng H., Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. In: *Computational Systems Bioinformatics CSB2003* Proceedings of the 2003 IEEE Bioinformatics Conference CSB2003: 11-14 Aug. 2003. — P. 523-528.
16. Zhu L., Luo W., Su M., et al. Comparison between artificial neural network and Cox regression model in predicting the survival rate of gastric cancer patients // *Biomed. Rep.* — 2013. — 1. — P. 757-60.
17. Каминский Ю.В., Полушин О.Г., Горелик М.З. Морфогистохимические исследования в современной клинике // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2012. — 4. — С. 7-12.



© А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров, А.Н. Чугунов, М.А. Назмеев, Р.Р. Зайнутдинов, 2023  
УДК 616.329-072.1 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-88-95

### СТЕНТИРОВАНИЕ ПИЩЕВОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.И. Иванов<sup>1,3,4</sup>, В.А. Попов<sup>2</sup>, М.В. Бурмистров<sup>2,3</sup>, А.Н. Чугунов<sup>4</sup>, М.А. Назмеев<sup>2</sup>, Р.Р. Зайнутдинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

<sup>4</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

### ESOPHAGEAL STENTING (LITERATURE REVIEW)

A.I. Ivanov<sup>1,3,4</sup>, V.A. Popov<sup>2</sup>, M.V. Burmistrov<sup>2,3</sup>, A.N. Chugunov<sup>4</sup>, M.A. Nazmееv<sup>2</sup>, R.R. Zaynutdinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan

<sup>3</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

<sup>4</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

---

**Попов Владимир Альбертович** — врач-эндоскопист отделения эндоскопии, научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, корпус А, тел. +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru  
**Popov Vladimir A.** — endoscopist of the Department of Endoscopy, researcher of the research department of the Republican Clinical Hospital  
138 Orenburskiy tract, building A, Kazan, 420064, Russian Federation, tel. +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru

---

**Реферат.** Разрешение дисфагии при раке пищевода остается актуальной задачей современной медицины. Для достижения этой цели на сегодняшний день существует множество вариантов оказания паллиативной помощи, и каждый из них имеет свои недостатки и преимущества. Среди них стентирование является эффективным миниинвазивным методом, который позволяет в короткие сроки восстановить проходимость пищевода и улучшить качество жизни больных. Однако эта технология не освобождает и от осложнений, некоторые из них могут свести на нет первостепенную задачу стентирования, а другие привести к смертельному исходу. В статье описаны современные литературные сведения, посвященные актуальности стентирования, а также преимущества и недостатки данного метода.

**Ключевые слова:** рак пищевода, стентирование пищевода, аденокарцинома, гастростомия.

**Abstract.** The resolution of dysphagia in esophageal cancer remains an urgent task of modern medicine. To achieve this goal, today there are many options for providing palliative care, and each of which has its own disadvantages and advantages. Among them, stenting is an effective minimally invasive method that allows you to quickly restore the patency of the esophagus and improve the quality of life of patients. However, this technology does not exempt from complications, some of which can nullify the primary task of stenting, while others can lead to death. The article describes the current literature on the relevance of stenting, as well as the advantages and disadvantages of this method.

**Key words:** esophageal cancer, esophageal stenting, adenocarcinoma, gastrostomy.

Плоскоклеточный рак пищевода представляет собой одну из самых агрессивных опухолей пищеварительного тракта. В настоящее время ежегодно диагностируется 400 000 новых случаев рака пищевода. Рак пищевода находится на восьмом месте по частоте заболеваемости и на шестом месте по показателям смертности среди онкологических заболеваний [1]. В России каждый год выявляют более 8 000 новых случаев рака пищевода. Рост заболеваемости за последние 10 лет составил 12,5% [2]. Отсутствие ранних предупреждающих симптомов приводит к позднему стадированию. Хирургическая операция остается основным методом выбора в лечении больных с местнораспространенным раком пищевода. Однако радикальная операция применима лишь не более чем у 1/3 больных с установленным диагнозом и имеет неутешительный прогноз с пятилетней общей выживаемостью в 6-20% [3, 4]. У 20% радикально оперированных больных диагностируется местный рецидив рака в зоне анастомоза с развитием опухолевого стеноза и дисфагии [5]. Средняя же продолжительность жизни при неоперабельном раке пищевода составляет от 3 до 6 месяцев [6, 7]. По данным отечественных авторов летальность от рака пищевода на первом году жизни с момента постановки диагноза составила 58,8% [8]. Одним из факторов столь неутешительных результатов является то, что среди больных преобладают лица преклонного возраста, страдающие множеством сопутствующих заболеваний, доля которых составляет до 70% [2].

Между тем, карцинома пищеводно-желудочного перехода, также демонстрирует постоянный рост заболеваемости [9]. По результатам двух крупных исследований карцинома пищеводно-желудочного перехода является опухолью с самой высокой динамикой заболеваемости за последние два десятилетия [10, 11]. Во многом это связано с растущей тенденцией возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,

которая часто приводит к формированию пищевода Барретта [12]. Только 16% больных выживают в течение 5 лет, а медиана продолжительности жизни у таких больных составляет менее 1 года [13].

Таким образом, в подавляющем большинстве у больных раком пищевода и кардиоэзофагеального перехода паллиативная помощь зачастую является единственным вариантом в связи с местнораспространенным опухолевым процессом, имеющимся отдаленными метастазами, рецидивами в зоне анастомозов или при наличии тяжелой сопутствующей патологии, которая нивелирует возможности хирургической операции [14].

Дисфагия является наиболее распространенным симптомом запущенного онкологического процесса в пищеводе. Это один из самых тревожных и изнурительных симптомов, который усиливается по мере прогрессирования заболевания, приводя к болевому синдрому, кахексии, снижению работоспособности и качества жизни больных [15]. Прогрессирующая кахексия является определяющим фактором толерантности к лечению и напрямую влияет на продолжительность жизни [16]. В связи с этим перед врачом-клиницистом в первую очередь стоит задача в выборе наиболее эффективного и безопасного метода разрешения дисфагии у больного. Но даже при имеющихся на сегодняшний день множества таких вариантов не существует единого мнения в отношении наиболее предпочтительного метода среди них [17]. Безусловно, выбор должен основываться с учетом гистологии и локализации опухолевого поражения, а также общего состояния больного, его возраста и ожидаемой продолжительности жизни [17]. Кроме того, целью паллиативного лечения больных с распространенным раком пищевода является не только эффективное купирование дисфагии, но и улучшение качества жизни за счет технологий, имеющих минимальные риски осложнений [18].

На сегодняшний день доступна масса вариантов, позволяющих бороться с дисфагией у онкологических больных, среди них: гастростомия, химиолучевая терапия, брахитерапия, лазерная и аргоноплазменная абляция, фотодинамическая терапия и стентирование [19, 20]. Все вышеперечисленные способы имеют свои ограничения и недостатки. Методы деструкции опухоли, такие как лазерная и аргоноплазменная абляция нуждаются в частых реинтервенциях и в последующем могут приводить к перфорации. Фотодинамическая терапия связана с высокой стоимостью фотодинамических препаратов, осложнениями со стороны кожных покровов и большой вероятностью возникновения стриктур и также нуждается в повторных сеансах для поддержания клинического эффекта. Необходимо отметить, что вышеуказанные методы лечения также не являются широко доступными. Химиолучевая терапия хоть и имеет преимущество в возможности увеличения сроков продолжительности жизни у инкурабельных больных, но не позволяет разрешить дисфагию в короткие сроки [20]. Кроме того, у значительной части пациентов химиолучевая терапия противопоказана из-за наличия множества сопутствующих заболеваний [21]. Хирургические методы шунтирования имеют высокую частоту осложнений и летальности [20]. Эндоскопические методы дилатаций, такие как бужирование и баллонная дилатация, редко обеспечивают длительную эффективность и нуждаются в необходимости повторных сеансов, что увеличивает риск перфорации [22]. Преимуществами гастростомии является относительная простота выполнения и возможность ее реализации в любом хирургическом стационаре. Тем не менее, гастростомия является не всегда безопасным вмешательством. Такие осложнения, как дислокация и инфицирование гастростомической трубки, мецерация, несостоятельность швов, нагноение кожи вокруг стомы и развитие перитонита в свя-

зи с отхождением гастростомической трубки от передней брюшной стенки встречаются от 3,5 до 87%, а частота послеоперационной летальности колеблется от 5 до 40% [23]. Кроме того, в 6,7-8% случаев требуется повторное хирургическое вмешательство [24]. Нужно также отметить, что основную когорту больных со злокачественной дисфагией составляют больные пожилого возраста зачастую с тяжелой сопутствующей патологией, что негативно влияет на операционно-анестезиологические риски, увеличивая частоту послеоперационных осложнений и летальности [25]. Кроме того, наличие желудочного свища и противоестественное питание крайне негативно сказывается не только на качестве жизни и социальной адаптации, но и психоэмоциональном состоянии больных: изменяется привычная форма питания, больной вынужден отказаться от сформированных при жизни предпочтений в пище и полностью исключаются положительные эмоции от вкусовых качеств употребляемых продуктов [26].

Стентирование пищевода саморасширяющимися металлическими стентами (SEMS) является простым, относительно безопасным и широкодоступным методом для устранения дисфагии. Купирование дисфагии наблюдается более чем в 80% случаев в большинстве серий, а в некоторых сериях она достигает до 100% случаев, особенно с закрытыми стентами, что способствует улучшению качества жизни [27, 28]. В большинстве случаев имплантация стента при злокачественных стенозах позволяет снизить степень выраженности дисфагии на 2 балла в течение 1-2 дней [27, 28]. Благодаря своей конструкции стенты могут поддерживать пероральный прием пищи на длительный промежуток времени [29]. Стентирование имеет более низкую частоту осложнений и смертности по сравнению с хирургической гастростомией [30]. Кроме того, стентирование показывает лучшие результаты в показателях разрешения дисфагии у инкура-

бельных больных по сравнению с фотодинамической и лазерной терапией, что доказывают несколько рандомизированных контролируемых исследований [31]. Вместе с тем, имплантация стентов позволяет проводить химиолучевую терапию и сокращает сроки пребывания в стационаре, в отличие от хирургических методов паллиации [32]. Имплантация стентов технически достаточно проста и может быть проведена в любом эндоскопическом кабинете с использованием стандартного эндоскопического оборудования [33]. Успехи в разработке стентов привели к расширению показаний для стентирования и возможности их использования в нестандартных ситуациях. Наблюдается растущее количество литературы, которая поддерживает все более широкое использование стентирования для успешного эндоскопического лечения доброкачественных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как рефрактерные стриктуры, несостоятельности пищеводных анастомозов, доброкачественные и злокачественные свищи, а также спонтанные или ятрогенные перфорации пищевода [34, 35].

### **Характеристики стентов**

Развитие эндоскопии и технический прогресс в настоящее время позволяют использовать ряд пищеводных стентов. К основным характеристикам относятся: безопасность и простота имплантации, соответствие формам стриктуры, устойчивость к деформации и биodeградируемость. В настоящее время в изготовлении стентов используются сталь, нитинол, кобальт и абсорбируемый полимер PDS. Тем не менее, большинство современных пищеводных стентов выполнены из нитинола (сплав никеля и титана). Нитинол обладает термопластическими свойствами (память формы), которые обеспечивают его раскрытие под воздействием определенной температуры (температура тела) [36]. На сегодняшний день на рынке медицинских изделий существует масса различных метал-

лических саморасправляющихся стентов с различной конструкцией и свойствами. В целом, их можно разделить по следующим основным параметрам:

#### **1) Покрытие стента:**

1. Частично покрытые саморасширяющиеся стенты;
2. Полностью покрытые саморасширяющиеся стенты.

#### **2) Материал стента:**

1. Нитинол;
2. Сталь.

#### **3) Вспомогательные механизмы стента:**

1. Антирефлюксные клапаны;
2. Антимиграционные механизмы.

#### **4) Раскрытие стента:**

1. Дистальное;
2. Прокximальное.

Каждый из моделей стентов имеет свои преимущества и недостатки. Однако современные рекомендации не дают указаний, какой конкретный тип стентов эффективнее при различного рода патологиях пищевода, будь то паллиативная помощь при злокачественных стенозах или другие клинические ситуации. Поэтому вопрос об оптимальной конструкции стента до сих пор остается дискуссионным [37]. Зачастую это связано с тем, что большинство исследований имеют небольшую выборку и в связи с этим оптимальные показания, методика стентирования и продолжительность эффективности стента еще не определены [38].

### **Показания и противопоказания**

Первостепенно стенты разрабатывались с целью разрешения злокачественной стриктуры пищевода и восстановления естественного пассажа пищи. Однако на сегодняшний момент показания к применению стентирования существенно расширились и включают в себя различные злокачественные стриктуры, препятствия, экстраорганные сдавливания желудочно-кишечного тракта, злокачественные перфорации желудочно-кишечного тракта и свищи, а также

отдельные случаи доброкачественных стриктур, которые устойчивы к повторной баллонной дилатации или хирургическому бу-жированию [39, 40].

В настоящее время нет единого мнения в отношении абсолютных противопоказаний стентирования, однако важен тщательный отбор пациентов. Тем не менее, ряд авторов выделяет следующие противопоказания к установке пищеводных стентов, среди них онкологические больные с прогнозируемой продолжительностью жизни <4 недель [41]; возможность возникновения после стентирования компрессии верхних дыхательных путей; некорригируемая коагулопатия; имеющаяся в анамнезе химиолучевая терапия; стриктура шейного отдела пищевода (ближе, чем на 2 см от устья пищевода); невозможность дилатации опухолевого стеноза пищевода для заведения направляющего проводника; наличие тяжелой сопутствующей патологии в анамнезе, не позволяющая выполнить эндоскопическое вмешательство [42].

### **Методики стентирования пищевода**

На сегодняшний день существуют три методики имплантации пищеводных стентов: под контролем эндоскопа, с помощью рентгенологического наведения и комбинация этих способов. В литературных источниках нет однозначного мнения о том, какая из них предпочтительнее. К преимуществам имплантации пищеводных стентов под эндоскопическим контролем можно отнести отсутствие рентгенологического облучения для пациентов и медицинского персонала и отсутствия необходимости оснащения кабинета дорогостоящим рентгенологическим оборудованием. Данная методика является наиболее распространенной в клинической практике, безопасной и эффективной. Обязательным условием для его применения является предварительный осмотр дистальной границы опухолевой стриктуры [43, 44]. Установка стента под рентгенологическим наведением не требует присутствия

врача-эндоскописта и оснащения рентгено-операционной эндоскопическим оборудованием, но в этом случае повышается лучевая нагрузка на медицинский персонал и пациентов, а также имеются высокие риски повреждения при введении стента пищевода, так как отсутствует визуальный контроль. В связи с этим, данная методика в настоящее время используется крайне редко [45]. Смешанная методика подразумевает под собой как эндоскопический, так и рентгенологический контроль и требует максимального оснащения операционной. В этой ситуации лучевая нагрузка существенно ниже, чем при установке стента под рентгенологическим наведением, так как рентген аппарат включается лишь в те периоды, когда требуется контроль позиционирования стента или в момент его проведения через опухолевую стриктуру. Показаниями для применения смешанной методики являются стриктуры с извитым ходом или невозможность провести предварительный осмотр границ опухолевого стеноза [46].

### **Осложнения**

Без сомнения, имплантация пищеводных стентов позволяет быстро и эффективно устранить проблему дисфагии у больных раком пищевода, но не освобождает от осложнений. Среди них встречаются кровотечения, рестеноз, фрагментация и разрушение стента, миграция, пневмомедиастинум, формирование пищеводных свищей, перфорации, обструкция стента пищевыми массами, ретростернальные боли, гастро-эзофагеальные рефлюксные изменения, сдавления дыхательных путей, аспирационная пневмония и лихорадка [38, 47]. Общий процент осложнений составляет 36-40% [48].

Осложнения, связанные со стентированием, классифицируются на ранние и отсроченные. Ранние осложнения возникают во время процедуры или в течение 2 недель после имплантации стента и включают в себя болевой синдром, лихорадку, кровотечение,

гастро-эзофагеальный рефлюкс, перфорацию и миграцию стента [49].

Отсроченные осложнения встречаются чаще и возникают через 2 недели, и даже месяцы после установки стента. Среди них выделяют рецидив дисфагии, миграцию стента, обрастание стента грануляционными тканями, обтурацию стента пищевыми массами и формирование свищей пищевода [50]. В то время как частота ранних осложнений существенно снизилась за счет постепенного прогресса конструкций стентов и систем доставки, отсроченные осложнения по-прежнему встречаются с частотой до 65% от общего числа осложнений, при этом частота эндоскопических реинтервенций достигает 50% [47].

Осложнения после стентирования также могут быть классифицированы на более серьезные (перфорация, свищи, кровотечения) и незначительные (миграция, обрастание пищевода грануляциями, обтурация стента пищей) [47].

По данным литературы серьезные осложнения, такие как кровотечения, перфорации, возникновение пищеводных свищей и аспирационная пневмония, встречаются в 22% из общего числа осложнений [48]. Показатели смертности, связанной со стентированием, составляют от 3,9 до 27,2% [31]. По некоторым наблюдениям смерть вскоре после установки стента часто имеет тесную связь с развившимися респираторными осложнениями [48].

В связи с этим, крайне важно обеспечить профилактику осложнений и тщательный отбор пациентов с низким риском развития осложнений, связанных с имплантацией стента. Эндоскопические реинтервенции в случае их возникновения часто способны эффективно справляться с подавляющим большинством осложнений [45] при условии их своевременного выявления [51].

### **Заключение**

Таким образом, стентирование в настоящее время является оптимальным мето-

дом выбора в разрешении дисфагии у онкологических больных. Несмотря на это, стентирование имеет достаточно высокую долю осложнений. Тем не менее, в случае их своевременного выявления с помощью эндоскопических технологий в большинстве случаев осложнения после стентирования достаточно легко разрешаются. С целью снижения частоты осложнений необходимо вести тщательный отбор пациентов перед имплантацией стентов, а также принимать во внимание возможные имеющиеся у больного сопутствующие факторы, которые могут привести к возникновению нежелательных последствий. Актуальность изучения стентирования в разрешении дисфагии в настоящее время продолжает сохраняться в связи с активными разработками и внедрением в клиническую практику новых стентов, а также развитию других эндоскопических технологий. Между тем, развиваются и альтернативные способы паллиативной помощи, и чтобы найти наиболее оптимальный вариант возможно в будущем потребуется сочетание разных методик. Для достижения этой цели необходимо проводить дальнейшее изучение проблемы.

### **Финансирование работы**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Литература**

1. Mocanu A., Bârla R., Hoara P. Endoscopic palliation of advanced esophageal cancer // J. Med. Life. — 2015. — 8 (2). — P. 193-201.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.
3. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Анিকেева О.Ю., и др. Ошибки и осложнения стентирования пищевода

- и пищеводных анастомозов // Вестн. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». — 2016. — Т. 27, №2. — С. 99-102.
4. Давыдов М.И., Сатыбалдиев Т.Д., Стилиди И.С. и др. Оценка эффективности химиолучевой терапии неоперабельного рака пищевода. Материалы I съезда онкологов стран СНГ. — М., 1996. — С. 288.
  5. Давыдов М.И., Бохан В.Ю., Стилиди И.С., и др. Внутривисцеральная толстокишечная пластика в хирургии рака грудного отдела пищевода // Сибирский онкологический журнал. — 2004. — №2-3 (10-11). — С. 48-54.
  6. Homs M.Y.V., Steyerberg E.W., Eijkenboom W.M.H., et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial // *Lancet*. — 2004. — 364. — P. 1497-1504. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17272-3
  7. Adler D.G., Merwat S.N. Endoscopic approaches for palliation of luminal gastrointestinal obstruction // *Gastroenterol Clin. North Am.* — 2006. — 35. — P. 65-82. doi: 10.1016/j.gtc.2005.12.004
  8. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. — 2017. — Т. 16, №3. — С. 5-11. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11
  9. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics. 2014. // *CA Cancer J. Clin.* — 2014. — 64. — P. 9-29. doi: 10.3322/caac.21208
  10. Surveillance, epidemiology, and end results program turning (2013) SEER stat fact sheets: esophageal cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>
  11. Sehdev A., Catencchi D.V. Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification, and staging // *Discov. Med.* — 2013. — 16. — P. 103-111.
  12. Simard E.P., Ward E.M., Siegel R., Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008 // *CA Cancer J. Clin.* — 2012. — 62. — P. 118-128. doi: 10.3322/caac.20141
  13. Rubenstein J.H., Shaheen N.J. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma // *Gastroenterology*. — 2015. — 149 (2). — P. 302-317. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.053
  14. Stein H.J., Siewert J.R. Improved prognosis of resected esophageal cancer // *World J. Surg.* — 2004. — 28. — P. 520-525. doi: 10.3748/wjg.v12.i41.6608
  15. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics. 2012 // *CA Cancer J. Clin.* — 2015. — 65. — P. 87-108. doi: 10.3322/caac.21262
  16. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F., et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // *Int. J. Epidemiol.* — 2012. — 41. — P. 1706-1718. doi: 10.1093/ije/dys176
  17. Ramakrishnaiah V.P.N., Malage S., Sreenath G.S., et al. Palliation of Dysphagia in Carcinoma Esophagus // *Clinical Medicine Insights Gastroenterology*. — 2016. — 9. — P. 11-23. doi: 10.4137/CGast.S30303
  18. Sigounas D.E., Krystallis C., Couper G., et al. Argon plasma coagulation compared with stent placement in the palliative treatment of inoperable oesophageal cancer // *United European Gastroenterol J.* — 2017. — 5 (1). — P. 21-31. doi:10.1177/2050640616650786
  19. Bal M.S., Bodal V.K., Kaur J., et al. Patterns of Cancer: A Study of 500 Punjabi Patients // *Asian Pac J. Cancer Prev.* — 2015. — 16 (12). — P. 5107-10. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5107
  20. Alsop B.R., Sharma P. Esophageal cancer // *Gastroenterol Clin. North. Am.* — 2016. — 45 (3). — P. 399-412. doi: 10.1016/j.gtc.2016.04.001
  21. Wong S.K., Chiu P.W., Leung S.F., et al. Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: A case-control study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — 15. — P. 576-582. doi: 10.1245/s10434-007-9679-y
  22. Adler D.G., Baron T.H. Endoscopic palliation of malignant dysphagia // *Mayo Clin. Proc.* — 2001. — 76. — P. 731-738. doi: 10.4065/76.7.731
  23. Loser C., Wolters S., Folsch U.R. Enteral long-term nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in 210 patients: a four-year prospective study // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — 43. — P. 2549-2557. doi: 10.1023/A:1026615106348
  24. Ljungdahl M. Complication rate lower after percutaneous endoscopic gastrostomy than after surgical gastrostomy: a prospective, randomized trial // *Surg. Endosc.* — 2006. — Vol. 20, №8. — P. 1248-51. doi: 10.1007/s00464-005-0757-6
  25. Bergstrom L.R., Larson De, Zinsmeister A.R., et al. Utilization and outcomes of surgical gastrostomies and jejunostomies in an era of percutaneous endoscopic gastrostomy: a population-based study // *Mayo Clin. Proc.* — 1995. — Vol. 70, №9. — P. 829-36.
  26. Мамонтов А.С., Соколов В.В., Верещагин В.Г. Лечебная тактика при нерезектабельном раке пищевода с дисфагией II-IV степени: обходное шунтирование, гастростомия или эндопротезирование? // *Паллиативная медицина и реабилитация*. — 2003. — №2. — С. 88-89.
  27. Dubecz A., Watson T.J., Raymond D.P., et al. Esophageal stenting for malignant and benign disease: 133 Cases on a Thoracic Surgical Service // *Ann Thorac. Surg.* — 2011. — 92 (6). — P. 2028-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.033
  28. Ghazanfar S., Qureshi S., Tariq F., et al. Palliative management of irresectable carcinoma esophagus using self expandable metallic stent (SEMS) // *J. Pak Med. Assoc.* — 2009. — 59 (7). — P. 437-40.

29. Madhusudhan C., Saluja S.S., Pal S., et al. Palliative stenting for relief of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: impact on quality of life // *Dis. Esophagus*. — 2009. — 22. — P. 331-336. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00906.x
30. Khashab M., Alawad A.S., Shin E.J., et al. Enteral stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction // *Surg. Endosc.* — 2013. — 27. — P. 2068-2075. doi: 10.1007/s00464-012-2712-7
31. Dai Y., Li C., Xie Y., et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — CD005048. doi: 10.1002/14651858.CD005048.pub4
32. Włodarczyk J.R., Kuźdźał J. Stenting in Palliation of Unresectable Esophageal Cancer // *World Journal Surgery*. — 2018. — 42 (12). — P. 3988-3996. doi: 10.1007/s00268-018-4722-7
33. Rabenstein T. Palliative Endoscopic Therapy of Esophageal Cancer // *Viszeralmedizin*. — 2015. — 31 (5). — P. 354-359. doi: 10.1159/000441175
34. Fuccio L., Hassan C., Frazzoni L., et al. Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis // *Endoscopy*. — 2016. — 48. — P. 141-148. doi: 10.1055/s-0034-1393331
35. Ngamruengphong S., Sharaiha R.Z., Sethi A., et al. Endoscopic suturing for the prevention of stent migration in benign upper gastrointestinal conditions: a comparative multicenter study // *Endoscopy*. — 2016. — 48. — P. 802-808. doi: 10.1055/s-0042-108567
36. Maetani I., Ukika T., Inoue H., et al. Microwave recanalization: thermal effects with nitinol and stainless-steel stents // *Endoscopy*. — 2001. — Vol. 33 (6). — P. 533-536. doi: 10.1055/s-2001-14958
37. Kang Y. A Review of Self-Expanding Esophageal Stents for the Palliation Therapy of Inoperable Esophageal Malignancies // *Biomed Research International*. — 2019. doi: 10.1155/2019/9265017
38. Kang H.W., Kim S.G. Upper Gastrointestinal Stent Insertion in Malignant and Benign Disorders // *Clinical Endoscopy*. — 2015. — 48 (3). — P. 187-193. doi: 10.5946/ce.2015.48.3.187
39. Park J.S., Jeong S., Lee D.H. Recent Advances in Gastrointestinal Stent Development // *Clinical Endoscopy*. — 2015. — 48 (3). — P. 209-215. doi: 10.5946/ce.2015.48.3.209
40. Varadarajulu S., Banerjee S., Barth B., ASGE Technology Committee. Enteral stents // *Gastrointest Endosc.* — 2011. — 74 (3). — P. 455-464.
41. Yakami M., Mitsumori M., Sai H., et al. Development of severe complications caused by stent placement followed by definitive radiation therapy for T4 esophageal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2003. — 8. — P. 395-398. doi: 10.1007/s10147-003-0356-2
42. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В., и др. Стенозирующий первичный и рецидивный рак пищевода и желудка: эндоскопическое лечение и протезирование. Материалы VI всероссийского съезда онкологов // *Известия Ростовской-на-Дону государственной академии строительства*. — 2005. — №2. — С. 78.
43. Christie N.A., Buenaventura P.O., Fernando H.C., et al. Results of expandable metal stents for malignant esophageal obstruction in 100 patients: short-term and long-term follow-up // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — 71 (6). — P. 1797-801. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02619-4
44. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С., и др. Эндоскопическая реканализация и стентирование при раке пищевода у больных с дисфагией III-IV степени // *Вестник Московского онкологического общества*. — 2004. — №12. — С. 7.
45. Homs M.Y., Steyerberg E.W., Kuipers E.J. et al. Causes and treatment of recurrent dysphagia after self-expanding metal stent placement for palliation of esophageal carcinoma // *Endosc.* — 2004. — 36 (10). — P. 880-6. doi: 10.1055/s-2004-825855
46. Verschuur E.M., Homs M.Y., Steyerberg E.W., et al. A new esophageal stent design (Niti-S stent) for the prevention of migration: a prospective study in 42 patients // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — 63 (1). — P. 134-40. doi: 10.1016/j.gie.2005.07.051
47. Spaander M.C., Baron T.H., Siersema P.D., et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: ESGE clinical guideline // *Endoscopy*. — 2016. — 48. — P. 939-948. doi: 10.1055/s-0042-114210
48. Verschuur E.M., Steyerberg E.W., Kuipers E.J., et al. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2007. — 65 (4). — P. 592-601. doi: 10.1016/j.gie.2006.12.018
49. Martinez J.C., Puc M.M., Quiros R.M. Esophageal stenting in the setting of malignancy // *ISRN Gastroenterology*. — 2011. — P. 719575. doi: 10.5402/2011/719575.719575
50. Wang M.Q., Sze D.Y., Wang Z.P., et al. Delayed complications after esophageal stent placement for treatment of malignant esophageal obstructions and esophagorespiratory fistulas // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2001. — 12. — P. 465-474. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61886-7
51. Bor R., Fabian A., Balint A. et al. Endoscopic management of complications of self-expandable metal stents for treatment of malignant esophageal stenosis and tracheoesophageal fistulas // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2017. — 10 (8). — P. 599-607 doi: 10.1177/1756283X17718408



© И.З. Галиев, С.В. Зинченко, Е.Ю. Мингалимова, 2023  
УДК 616.447-089.87, 616.61-78 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-96-100

### **ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТА С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

*И.З. Галиев, С.В. Зинченко, Е.Ю. Мингалимова*

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

### **INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF THE PARATHYROID GLANDS IN A PATIENT WITH TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM (CLINICAL CASE)**

*I.Z. Galiev, S.V. Zinchenko, E.Yu. Mingalimova*

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

---

**Зинченко Сергей Викторович** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии 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, Obstetrics and Gynecology 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.** Проблема вторичного и третичного гиперпаратиреоза до настоящего времени не утратила своей актуальности. Радикальное удаление трансформированных паращитовидных желез с одномоментной свободной реплантацией неизменной части обеспечивает восстановление фосфорно-кальциевого обмена. Вопросы удаления с последующей аутологичной трансплантацией паращитовидных желез связаны для специалистов с рядом затруднений: малый размер (менее, чем 6x3x1,5 мм) и схожесть с окружающими тканями.

В данной работе показана эффективность применения производных 5 АЛК для флуоресцентной визуализации гиперплазированных и аденоматозно трансформированных паращитовидных желез у пациентки с третичным гиперпаратиреозом, визуализация паращитовидных желез до оперативного лечения не была проведена в полном объеме по причине тяжести состояния пациентки и наличии противопоказаний для проведения йодконтрастных исследований.

**Ключевые слова:** третичный гиперпаратиреоз, флуоресцентная диагностика, паращитовидная железа, паратиреоидэктомия.

**Abstract.** The problem of secondary and tertiary hyperparathyroidism has not lost its relevance to date. Radical removal of transformed parathyroid glands with simultaneous free replantation of the unchanged part ensures the restoration of phosphorus-calcium metabolism. The issues of removal with subsequent autologous transplantation of parathyroid glands are associated with a number of difficulties for specialists: small size (less than 6x3x1,5 mm) and similarity with surrounding tissues. This paper shows the effectiveness of the use of 5 ALA derivatives for fluorescent imaging of hyperplastic and adenomatous transformed parathyroid glands in a patient with tertiary hyperparathyroidism, visualization of the parathyroid glands before surgical treatment was not carried out in full due to the severity of the patient's condition and the presence of contraindications for iodine contrast studies.

**Key words:** tertiary hyperparathyroidism, fluorescent diagnostics, parathyroid gland, parathyroidectomy.

### **Введение**

Проблема вторичного и третичного гиперпаратиреоза до настоящего времени не утратила своей актуальности. Хроническая гиперфункция паращитовидных желез, обусловленная автономно функционирующими опухолями при первичном гиперпаратиреозе и викарной гиперплазией с последующей автономизацией и опухолевой трансформацией паращитовидных желез (ПЩЖ) при вторичном и третичном гиперпаратиреозе (ГПТ) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, является одной из важнейших проблем клинической нефрологии и эндокринологии. Полное и радикальное удаление трансформированных паращитовидных желез с одномоментной свободной реплантацией неизменной части обеспечивает восстановление фосфорно-кальциевого обмена [1].

Существует множество способов дооперационной визуализации паращитовидных желез (ПЩЖ). Так, например, широко известны способы определения ПЩЖ путем проведения ультразвукового исследования. Однако, как отмечают Е.В. Эпштейн и С.И. Матящук (2004) проблема визуализации паращитовидных желез при ультразвуковом исследовании заключается даже не в их малых размерах, а в том, что нет никакой разницы в эхогенности щитовидной железы и паращитовидных желез [2]. В Клиническом руководстве по ультразвуковой диагностике под ред. В.В. Митькова (2005) также указывается на невозможность визуализации нормальной околощитовидной железы даже высокочастотными датчиками в связи с малыми размерами и эхоструктурой, не отличающейся от эхоструктуры щитовидной железы [3].

Предложенный способ интраоперационного гамма-сканирования с радиофармпрепаратом технетрилом не позволяет визуализировать ПЩЖ в 29% случаев при первичных операциях и в 56% случаев при повторных вмешательствах [4].

Методика визуализации ПЩЖ с использованием внутривенной инфузии раствора метиленового синего в предоперационном периоде с развитием синего окрашивания ПЩЖ [5, 6], кроме того известно, что его использование может приводить к развитию острых неврологических нарушений после операции [7, 8], вследствие чего этот метод также является недостаточно эффективным и небезопасным для интраоперационной визуализации паращитовидных желез.

Способ, описанный в изобретении РФ по патенту №2458689 (Чиссов В.И. с соавт., 2012 г.), предлагает интраоперационную идентификацию паращитовидных желез, включающий пероральное введение раствора 5-аминолевулиновой кислоты до начала операции и проведение операции при облучении операционного поля поляризованным синим светом также не лишен ряда недостатков [9]. В нашем патенте «Способ интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей паращитовидных желез у пациентов с первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом» указано, что для адекватной паратиреоидэктомии требуются высокие дозы препарата, поскольку 5-аминолевулиновая кислота способна накапливаться в любых тканях с повышенным метаболизмом, коими являются гиперплазированные и адноматозно трансформированные паращитовидные железы. Кроме того, точное соблюдение временного интервала в 120 минут после введения 5-аминолевулиновой кислоты в целях создания более яркого «свечения» тканей с повышенным метаболизмом и короткий интервал сохранения визуальной оптической концентрации не способствуют прецизионности проводимого хирургического вмешательства [10].

### **Материал и методы**

Пациент А., 49 лет, находится с 2014 года на программном гемодиализе. С первых сеансов отмечены высокие показатели уровня паратгормона (ПТГ) на уровне 1500-2000 пг/мл.

Получала мимпару 80 мг длительно. Под наблюдением эндокринологов и хирургов МСЧ КФУ с 2021 г. Все попытки визуализации ПЩЖ их ортотопической локализации, либо дистопии не привели к однозначным результатам. Сцинтиграфия с технетрилом — данных за аденомы ПЩЖ нет, дистопии нет. УЗИ ПЩЖ — визуализируются по задней поверхности схожие по структуре с ПЩЖ образования 8x5 мм слева и 5x6 мм справа. РКТ органов шеи, средостения и ОГК проведена без контрастирования из-за ХБП. В динамике уровень паратгормона не снижался. Учитывая сложившуюся ситуацию, после объяснения пациентке и с ее информированного согласия, было принято решение об оперативном лечении с применением аласенса (производное 5-АЛК (аминолевулиновой кислоты) для интраоперационной визуализации ПЩЖ.

При обращении общее состояние относительно удовлетворительное, жалобы на слабость, утомляемость, частые переломы костей. Локальный статус: на шее объемные



**Рис. 1.** Мобилизованная левая доля щитовидной железы с флуоресцирующей ПЩЖ

**Fig. 1.** The mobilized left lobe of the thyroid gland with a fluorescent parathyroid gland

образования не определяются. Введен аласенс из расчета 1,5 г per os, за 2,5 часа до операции.

### **Результаты**

В условиях общей анестезии разрезом кожи по Кохеру послойно обнажена ЩЖ, мобилизована левая доля. В УФ свете длиной волны 395-400 нм выполнена визуализация предполагаемой локализации ПЩЖ, выявлено образование 15x10x8 мм алого цвета (накопленный в ПЩЖ аласенс в свете этой длины волны флуоресцирует алым светом) у нижнего полюса левой доли щитовидной железы, окружающие ткани темно-фиолетового цвета (рис. 1), последняя удалена, при дальнейшей ревизии в дневном и поляризованном свете выявлена левая верхняя паращитовидная железа 5x5x4 мм, удалена. Аналогичные манипуляции выполнены справа, визуализированы 3-я и 4-я ПЩЖ 6x7x8 мм и 5x5x6 мм, удалены (рис. 2, 3). Часть левой верхней ПЩЖ (макроскопически наименее измененная) аутотрансплантирована в правую плечелучевую мышцу. Для удобства выявления локализации при рентгенографии при возможном развитии аденомы ПЩЖ, вместе с ПЩЖ в мышцу внедрена металлическая скоба.

Послеоперационный период протекал без особенностей, в период нахождения на койке получала гемодиализ в условиях МСЧ КФУ. На следующий день после операции показатели кальция крови 1,6 ммоль/л, ионизированного кальция крови 0,8 ммоль/л, контроль ПТГ на 2-е сутки 3 пг/мл. Гистологическое заключение № 1), 2), 3), 4) – светлоклеточные аденомы ПЩЖ.

На 4-ые сутки пациентка выписана для амбулаторного лечения с рекомендациями контроля ПТГ через 2 недели.

Через 2 недели: ПТГ 20 пг/мл, Са общий 1,7 ммоль/л, Са ионизированный 0,9 ммоль/л. Нормализация уровня ПТГ свидетельствует о функционировании аутотрансплантированной ПЩЖ.



**Рис. 2.** Мобилизованная правая доля щитовидной железы с флуоресцирующей паращитовидной железой

**Fig. 2.** The mobilized right lobe of the thyroid gland with a fluorescent parathyroid gland



**Рис. 3.** Правая паращитовидная железа продолжает флуоресцировать после удаления

**Fig. 3.** The right parathyroid gland continues to fluoresce after removal

### **Заключение**

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует сложности, которые регулярно встречаются в клинической практике эндокринных хирургов, занимающихся проблемами вторичного и третичного ГПТ.

Учитывая выше изложенное, следует заключить, что выполнение радикальных операций у пациентов с ВГПТ, ТГПТ следует выполнять при совершенно четком и согласованном представлении:

1. о характере консервативной терапии, ее эффективности и продолжительности;
2. о показателях уровня ПТГ, кальция и фосфора крови;
3. о локализации, как минимум, 4-х ПЩЖ, подтвержденных СГ, УЗИ, РКТ при необходимости;
4. о локализации дистопированной ПЩЖ, определяющей оперативный доступ.

При наличии всей этой информации, имеющей однозначную трактовку, можно планировать оперативное лечение пациентов после совместного обсуждения с нефрологами и эндокринологами о характере послеоперационного лечения. Нормализация уровня ПТГ в послеоперационном периоде свидетельствует о эффективности аутотрансплантации ПЩЖ, что в дальнейшем дает возмож-

ность отменить заместительную терапию препаратами кальция.

Конфликт интересов отсутствует.

### **Литература**

1. Bilyalov A.I., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report // *BioNanoSci.* — 2020. — P. 807-810. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00749-7>
2. Эпштейн Е.В. Учебный атлас «Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство» / Е.В. Эпштейн, С.И. Матяшук. — Киев, 2004. изд. 2-е. — 382 с.
3. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. — М., 2005. — Т. 4. — С. 120.
4. Norman J. Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy: An Endocrine Surgeon's Perspective / J. Norman // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39. — P. 15-24.
5. Klopper P. Demonstration of parathyroids during surgery in dog with preliminary reports of results in some clinical cases / P. Klopper, R.E. Moe // *Surgery.* — 1966. — Vol. 59. — P. 1101.
6. Sweet G., Methylene-blue — associated encephalopathy / G. Sweet, S. Standiford // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Vol. 204, №3. — P. 454-458.
7. Kuriloff D.B., Sanbom K.V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion / D.B. Kuriloff, K.V. Sanbom // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2004. — Vol. 131, №5. — P. 616-622.

8. Bradley K.W. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review / K.W. Bradley, A.J.D. Cameron., Liang Rheaetal.//CanadianJ.Anest.—2008.—Vol.55.—P.36-41.

9. Способ интраоперационного определения парашитовидных желез / В.И. Чиссов, И.В. Решетов, А.К. Голубцов, и др. — №2458689, заявл. 28.03.2011; опубл. 20.08.2012, Бюл. №21.

10. Способ интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей парашитовидных желез у пациентов с первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом для адекватной паратиреоидэктомии / С.В. Зинченко, И.З. Галиев, Р.М. Минабутдинов, и др. — №2019142608; заявл. 28.03.2011; опубл. 23.06.2020, Бюл. №18.



**Abstract.** This article presents a case of successful using of the «AUTOPLAN» navigation complex and 3D printing while creation an individualized titanium mesh implant for giving the correct spatial orientation to a microsurgical flap from a fibula patient's fragment with an acquired mandibular defect. The surgical stage of restoring the continuity of the lower jaw with a peroneal flap using an individual titanium plate is described. The developed method - customization of the design of titanium plates, allows an optimization the medical treatment and rehabilitation of patients with oral cancer. A significant reduction in the duration of the surgery, due to the absence of the flap size with the defect zone comparing stage. It should be mentioned, that the stage of dental implantation is improved by the absence of interference of screws positioning that fixes the plate. Moreover, risks of developing postoperative complications are minimized by the safe position of the implant placement.

**Key words:** mandibular reconstruction, free-flap fibula, oral cancer, additive technologies in reconstruction, titanium plate.

### **Введение**

Рак слизистой оболочки полости рта — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов неороговевающего эпителия слизистой оболочки щек, неба, десен, дна ротовой полости, языка [1]. Стандартизованный показатель заболеваемости раком полости рта в России в 2021 г. среди мужчин составил 6,65 случая на 100 тыс. населения, среди женщин — 1,99 на 100 тыс. В 2019 г. в России было зарегистрировано 9 287 новых случаев рака слизистой оболочки полости рта, при этом средний возраст заболевших составил 61 год [2, 3]. Смертность от злокачественных новообразований полости рта, глотки и губы в 2018 году составляла среди мужчин 11,72 человека на 100 000 мужского населения, среди женщин — 2,61 на 100 000 женского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50-60 лет. В 60-70% случаев пациенты обращаются с распространенными процессами, соответствующими стадиям III-IV [4, 5].

Лечение злокачественных опухолей, локализующихся в ротовой полости, непременно требует хирургического этапа, так как вероятность излечения при использовании лучевой терапии составляет не больше 16% [6]. Тяжесть оперативного вмешательства в данной области обусловлена сложностью анатомо-физиологических особенностей головы и шеи, а также близким взаиморасположением важных структур, что является причиной того, что даже небольшие по объему опухолевые процессы требуют своевременного хирургического лечения.

Исходя из ранее приведенной статистики следует вывод, что активная хирургическая тактика является методом выбора в лечении рака полости рта [7].

Даже высокотравматичная хирургия оправдана тем, что помогает решить главную задачу — сохранение жизни пациента. Однако, сегментарная резекция нижней челюсти, даже небольшой протяженности, приводит к нарушению непрерывности нижнечелюстной дуги, что, следовательно, сказывается на функциях жевания, глотания, речеобразования. Кроме того, происходит значительная деформация нижней трети лица — грубый косметический дефект, который сам по себе является большой проблемой.

Исходя из данных фактов, целью операции можно назвать не только удаление опухоли в пределах здоровых тканей, но еще и устранение образовавшегося дефекта нижней челюсти — реконструкции [8, 9].

На данный момент вариантом выбора является метод замещения дефекта при помощи металлоконструкций в комплексе со свободными или несвободными тканевыми лоскутами [10].

Методика используется достаточно давно, однако не лишена недостатков. Использование любого из методов фиксации подразумевает наличие металлических деталей, соприкасающихся с мягкими тканями пациента, что сопряжено с высоким риском возникновения тяжелых осложнений: прорезывание пластины в полость рта, либо в подчелюстную область через кожные покровы, с дальнейшим инфицированием, атрофия мягких тканей вокруг пластины

с образованием деформации нижней трети лица, остеомиелит концевых фрагментов нижней челюсти, перелом пластины [11, 12].

Другим недостатком является сама необходимость моделирования костного ауто трансплантата с учетом формы дефекта на нижней челюсти. Это довольно долгий и трудоемкий процесс подгонки костного элемента под существующий дефект, который проводится интраоперационно, однако, сложная анатомическая форма нижней челюсти создает трудности для идеального сопоставления [13].

Появление современных технологий дополненной реальности, в значительной степени, позволило оптимизировать возможности реконструктивной хирургии [14]. Использование аддитивных технологий позволяет значительно улучшить точность и качество сопоставления костных фрагментов, что позитивно сказывается не только на времени операции, но и на качестве выполненного хирургического вмешательства. Современная концепция взаимодействия врача и медицинского инженера позволяет добиться унификации действий хирургов во время микрохирургического этапа. На данный момент для решения подобных задач создан и внедрен в клиническую практику блок операционной навигации «АВТОПЛАН» с операционным микроскопом Carl Zeiss Pentero 800 [15].

Особое внимание стоит уделить методике фиксации костных фрагментов. Их описано много, но в каждой основной задачей является надежность удерживания костных фрагментов в заданном положении. При этом важно соблюдать баланс между качеством фиксации и количеством фиксирующего материала. Необходимо помнить о том, что от выбранного способа костной фиксации напрямую будет зависеть успех последующего этапа дентальной имплантации.

Уникальность предложенного нами метода реконструкции титановой пластиной (сплав ВТ-6) является ее персонализирован-

ная форма для каждого пациента. Пластина изготавливается на 3D принтере на основании результатов компьютерной томографии области дефекта и с использованием навигационной системы «АВТОПЛАН»: его объема (длина, ширина, высота).

К преимуществам метода относится — максимальное повторение формы отсутствующего сегмента дуги нижней челюсти с учетом мельчайших анатомических особенностей отдельного пациента, что обеспечивает идеальный контакт между свободными концами кости и смоделированного при помощи шаблона, ауто трансплантата. Неоспоримым преимуществом формы пластины является возможность расположить винты, с помощью которых осуществляется фиксация фрагментов малоберцовой кости, по нижне-внутренней поверхности нижнечелюстной кости, что исключает контакт слизистой оболочки с титаном, смещая контакт на более надежные наружные ткани. Это позволяет свести осложнения, такие как прорезывание и инфицирование пластины, к минимуму. Оптимизирован также этап дентальной имплантации. Мини-пластина с винтами зачастую располагается по верхненаружной поверхности лоскута, следовательно, ограничивает стоматолога-имплантолога в местах установки имплантов, а если костные фрагменты в ментальной части небольшого размера (около 20 мм), дентальная имплантация может спровоцировать ишемию ауто трансплантата [16]. Цельная кастомизированная пластина полностью лишена подобных недостатков в связи с тем, что все фиксирующие элементы расположены по задней и нижней поверхности лоскута. А за счет большого количества отверстий для мини-винтов возможно выбирать места их установки таким образом, чтобы последующая дентальная имплантация не была ими ограничена [17].

Использование нового изделия позволит ускорить процессы полноценной реабилитации пациентов после частичного или пол-



ного удаления нижней челюсти за счет более безопасного и быстрого этапа дентальной имплантации.

**Цель данного исследования** — оценка эффективности использования аддитивных технологий для индивидуализации микрохирургической реконструкции нижней челюсти.

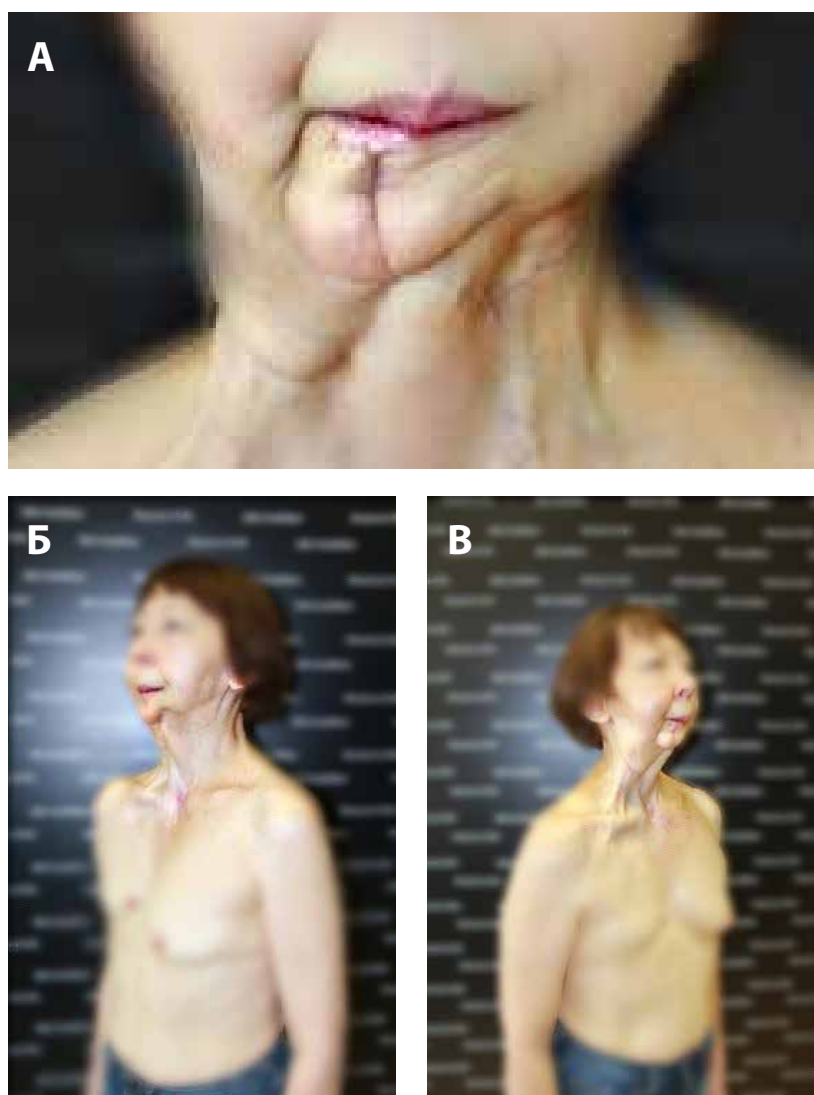
### **Материал и методы**

Пациентка А. обратилась с жалобами на приобретенный дефект нижней челюсти, функциональные нарушения при глотании и

жевании пищи. В анамнезе Плоскоклеточный рак дна полости рта с врастанием в нижнюю челюсть T3N1M0. Комбинированное лечение от 2017 г.

Проведено хирургическое лечение в объеме: Резекция нижней челюсти. Субтотальная резекция языка и дна полости рта. Двусторонняя шейная лимфаденэктомия с одномоментной реконструкцией большой грудной мышцей (рис. 1а-в). Лучевая терапия от 2017 г. (СОД 60 гр.).

По данным контрольных обследований, данных за прогрессирование не получено.



**Рис. 1.** Фотографии пациентки в 3-х проекциях. Стадия ремиссии, перед реконструктивным этапом  
**Fig. 1.** Photos of the patient in 3 projections. The stage of remission, before the reconstructive stage

### **Предоперационный этап**

На основании результатов компьютерной томографии области дефекта и с использованием навигационной системы «АВТОПЛАН» смоделирована будущая кастомизированная пластина — ее 3D-модель.

Дистальный край пластины: ширина 39,8 мм, длина 128,8 мм.

Медиальный край пластины: ширина 21,04 мм, длина 55,2 мм.

На 3D принтере изготовлено 2 вида шаблонов (титановые пластины: сплав ВТ-6):

*Шаблон №1* — для моделирования малоберцового аутоотрансплантата;

*Шаблон №2* — для навигации в реципиентной зоне.

Подобраны микровинты для фиксации пластины: 3 мм и 7 мм.

Проведена предоперационная подготовка пациента для минимизации рисков хирургического лечения и уменьшения вероятности развития осложнений в послеоперационный период.

### **Ход операции**

Выделение малоберцового свободного костного аутоотрансплантата производилось по общепринятой методике с учетом необходимого количества пластического материала. Далее, шаблон №1 был приложен к наружной поверхности лоскута, фиксирован титановыми микровинтами длиной 3 мм. С помощью осцилляторной пилы, через навигационные щели в шаблоне №1, выполнено рассечение костного аутоотрансплантата. После остеотомии костного аутоотрансплантата, свободный край пластины — шаблон №1 приложен к остеотомированной кости по нижне-внутреннему краю, опилены малоберцовой кости плотно сопоставлены друг к другу, получена необходимая форма аутоотрансплантата, соответствующая шаблону и дефекту нижней челюсти. С помощью дрели выполнено сверление 8 отверстий в лоскуте по задней поверхности, использованы титановые микровинты 3 мм для фиксации.

Лоскут выделен, смоделирован, подготовлен для переноса в область дефекта (рис. 2). Стоит отметить, что моделирование лоскута выполнено без остановки кровоснабжения.

Следующим этапом, был выполнен доступ в проекции нижней челюсти. Визуализированы опилены малоберцовой кости, выделены на 1,5 см в каждую сторону для позиционирования шаблона №1 и последующей фиксации винтов. Шаблон №2 (для реципиентной зоны) приложен на опилены костей нижней челюсти, с помощью осцилляторной пилы выполнено пиление концевых отделов нижней челюсти под необходимыми углами (которые определены с помощью подготовленного шаблона №2). В боковом треугольнике шеи выполнено выделение реципиентных сосудов a. et v. facialis, для последующего формирования микрососудистых анастомозов. Далее, выполнено отсечение сосудистой ножки лоскута и его позиционирование в область дефекта. Отмечено полное попадание по углам: опилены малоберцовой кости плотно соотносятся с опилами нижней челюсти. С помощью микровинтов длиной 7 мм выполнена фиксация конструкции «кастомизированная пластина + малоберцовый аутоотрансплант» по наружной поверхности к опилам нижней челюсти (рис. 3).

Далее, с использованием микрохирургической техники на микроскопе Carl Zeiss Pentero 800 выполнено формирование микрососудистых анастомозов. Кровоток запущен через 40 минут после отсечения лоскута от донорской зоны.

### **Результаты**

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Трахеостома удалена на 4-е сутки.

Через 1 месяц после операции восстановлены полноценные движения в височно-нижнечелюстном суставе, ходьба с опорой на обе ноги восстановлена через 14 дней после операции.



**Рис. 2.** Этап выделения малоберцового лоскута и фиксация заранее заготовленного шаблона №1 для дальнейшего моделирования лоскута

**Fig. 2.** The stage of isolating the fibular flap and fixing a pre-prepared template №1 for further flap modeling



**Рис. 3.** Фиксация кастомизированной пластины по нижнезаднему контуру малоберцового лоскута микровинтами

**Fig. 3.** Fixation of a customized plate along the lower-posterior contour of the fibular flap with microscrews

Анатомия лицевого скелета в значительной степени восстановлена (рис. 4а-в).

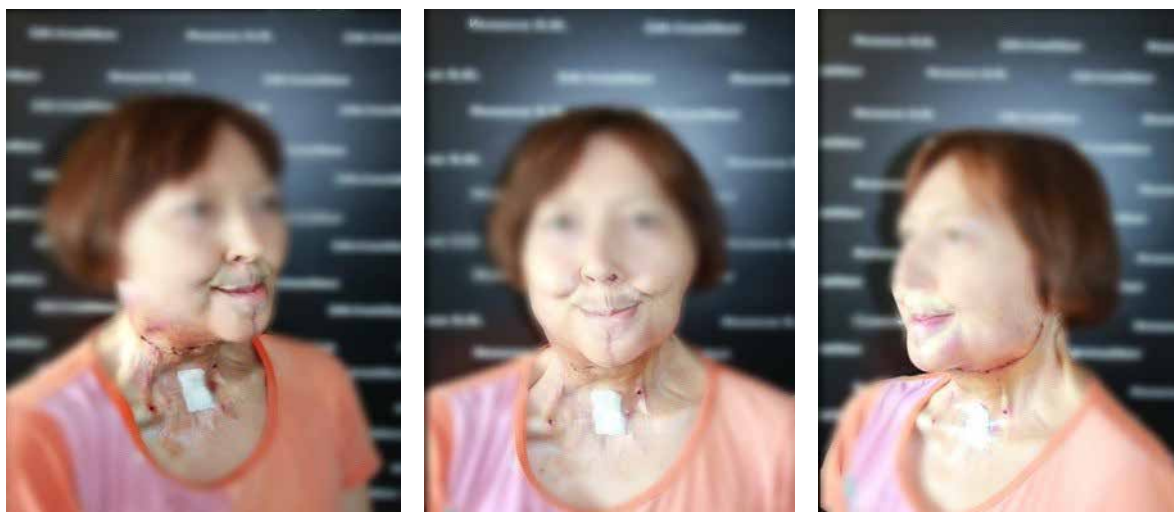
С помощью КТ выполнена навигация для установки основания имплантатов (рис. 5).

#### **Отсроченные результаты**

Через 1 год после основного реконструктивного этапа, подтвердив отсутствие данных, указывающих на рецидив основного заболевания с помощью ПЭТ КТ, принято решение о начале этапа дентальной имплантации.

#### **Обсуждение**

Ранний послеоперационный и поздний послеоперационный периоды протекали без осложнений. Пациент был выписан на 5 сутки после оперативного вмешательства, что подтверждает валидность расположения



**Рис. 4.** Фотографии пациентки в 3-х проекциях. 14 суток после проведенного этапа реконструктивно-пластической операции

**Fig. 4.** Photos of the patient in 3 projections. 14 days after the stage of reconstructive plastic surgery



**Рис. 5.** КТ нижней челюсти после установки 5 дентальных имплантов (длина — 4.0 mm; диаметр — 4.1 mm) спустя 1 год после проведенного этапа реконструкции

**Fig. 5.** CT scan of the mandible after placement of 5 dental implants (length — 4.0 mm; diameter — 4.1 mm) 1 year after the reconstruction

винтов по ниже-внутренней поверхности нижнечелюстной кости, исключая контакт слизистой оболочки полости рта с титановой пластиной, смещая контакт на более надежные наружные ткани. Как следствие, сведение осложнений к минимуму.

В ходе проведенного лечения пациента было достигнуто полное восстановление жевательных, глотательных и речевых функций. Это еще раз доказывает преимущества данного метода — возможность максимального повторения формы отсутствующего сегмента дуги нижней челюсти с учетом мельчайших анатомических. Это обеспечивает идеальный контакт между свободными концами реципиентной зоны и, смоделированного при помощи шаблона — титановой кастомизированной пластины, аутотрансплантата. Следовательно, это значительно ускоряет реабилитационный период [18].

Через 1 год после реконструкции, было принято решение о начале этапа дентальной имплантации, так как все фиксирующие элементы расположены по задней и нижней поверхности лоскута, а за счет большого количества отверстий для мини-винтов, были заранее спланированы места их установки таким образом, чтобы дентальная имплантация не была ими ограничена.

### **Заключение**

Подгонка имплантируемого элемента под дефект занимало до 25% операционного времени. Применение новых технологий в медицине значительно упростило этапы нижнечелюстной реконструкции, долгие годы требовавшей кропотливой и длительной ручной работы хирургов. Благодаря применению данного метода изготовления и использования кастомизированных пластин, проектируемых перед операцией при помощи 3D визуализации, как и ожидалось при планировании и проведении данного исследования, время операции сократилось еще на 15%. Более того, индивидуальные шаблоны для каждого пациента позволили в разы увеличить точность и качество сопоставления костных фрагментов, что значительно ускорило реабилитацию и повысило качество жизни пациента в раннем и позднем послеоперационных периодах. Более того, описанный метод позволяет моделировать лоскут на кровотоке, что сокращает время его ишемии до минимума. Это преимущество положительно влияет на качество лоскута, резко снижая послеоперационные риски его потери, так как минимизируется реперфузионный синдром.

Все металлические элементы пластины находятся на внутренней и нижней части лоскута, благодаря чему уменьшается вероятность прорезывания ими мягких тканей и последующего инфицирования [19].

Кроме того, по сравнению с другими существующими на данный момент вариантами расположения пластины, как было описано ранее, разработанный метод сильно облегчает последующий этап дентальной имплантации, который является неотъемлемой и завершающей частью полной реконструкции, окончательно обеспечивающей пациенту необходимое качество жизни.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Литература**

1. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. Злокачественные новообразования полости рта. Онкология: клинические рекомендации / Под ред. ассоциации онкологов России и общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи». — 2020.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — С. 3, 11, 15, 16.
3. Liu H., Huang Y., Huang M., et al. Current Status, Opportunities, and Challenges in Oral Cancer Diagnosis and Treatment // *Int. J. Nanomedicine*. — 2022. — Jun 16. — 17. — P. 2679-2705. doi: 10.2147/IJN.S365594. PMID: 35733418; PMCID: PMC9208818
4. Muller S., Tilakarath W.M. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue // *Head Neck Pathology*. — 2022. — 16. — P. 54-62. doi: 10.1007/s12105-021-01402-9
5. Черенков В.Г. Клиническая онкология: учебное пособие для системы последипломного образования врачей. — Изд. 3-е, испр. и доп. — М.: Медицинская книга, 2010. — 434 с.
6. Кропотов М.А. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта: автореф. дисс. ... док. мед. наук. — 2014.
7. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Диков Ю.Ю., и др. Реконструкция подбородочного отдела нижней челюсти при опухолях челюстно-лицевой области и слизистой полости рта // *Злокачественные опухоли*. — 2019. — Т. 9, №2. — С. 35-44.
8. Alonco del Hoyo J., Fernandez Sanroman J., Rubio Bueno P. et al. Primary mandibular reconstruction with bridging plates // *J Craniomaxillofac. Surg.* — 1994. — Feb. — 22 (1). — P. 43-8. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80295-1
9. Guerrisi J.O., Taborda G.A. Immediate mandibular reconstruction use of titanium plate reconstructive system and musculocutaneous pectoralis mayor flap // *J. Craniomaxillofac Surg.* — 2000. — 28. — P. 284-5.
10. Gilbert RW. Reconstruction of the oral cavity; past, present and future // *Oral Oncology*. — 2020. — Sep. — 108. — P. 104683. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104683
11. Davidson J., Boyd B., Gullane P. et al. A comparison of the results following oromandibular reconstruction using a radial forearm flap with either radial bone or a reconstruction plate // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1991. — Aug. — 88 (2). — P. 201-8. doi: 10.1097/00006534-199108000-00004
12. Сикорский Д.В., Володин А.Н., Чернявский А.А. Укрытие реконструктивной пластины с использованием мышечной части пекторального лоскута при реконструкции нижней челюсти после сегментарной резекции // *Опухоли головы и шеи*. — 2012. — №1. — С. 17-22.
13. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., и др. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных злокачественными опухолями полости рта // *Вопросы онкологии*. — 2018. — Т. 64, №5. — С. 602-606.
14. Котельников Г.П., Колсанов А.В., Николаенко А.Н. и др. Применение 3D-моделирования и аддитивных технологий в персонифицированной медицине // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. — 2017. — №1. — С. 20-26.
15. Колсанов А.В., Чаплыгин С.С., Зоткин Д.А. Заявитель — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Модуль интеграции хирургической навигационной системы «Автоплан» с операционным микроскопом. Патент №2021661452: Заявл. 20.07.2021: Опубл. 26.07.2021
16. Савельев А.Л., Самуткина М.Г. Современный подход к лечению пациентов с переломами нижней челюсти. Оперативная хирургия и клиническая анатомия // *Пироговский научный журнал*. — 2021. — 5 (1). — С. 29-34. doi: 10.17116/operhirurg2021501129
17. Nuri T., Ueda K., Iwanaga H., et al. Microsurgical mandibular reconstruction using a resin surgical guide combined with a metal reconstructive plate // *Microsurgery*. — 2019. — Nov 39 (8). — P. 696-703. doi: 10.1002/micr.30465. Epub 2019 May 2
18. Day K.M., Kelley P.K., Harshbarger R.J. Advanced three-dimensional technologies in craniofacial reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2021. — 148. — P. 94-108. doi: 10.1097/PRS.00000000000008212
19. Yamakawa S., Hayashida K. Safety and efficacy of secondary mandibular reconstruction using a free osteo-cutaneous fibula flap after segmental mandibular resection: a retrospective case-control study // *BMC Surg.* — 2021. — 21. — P. 189. doi: 10.1186/s12893-021-01194-3

© И.С. Малков, М.Р. Тагиров, В.А. Филиппов, Б.А. Канаев, 2023  
УДК 616.344-007.64-002-089 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-109-112

## ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ИНВАГИНАЦИИ ДИВЕРТИКУЛА МЕККЕЛЯ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*И.С. Малков<sup>1,2</sup>, М.Р. Тагиров<sup>1,2</sup>, В.А. Филиппов<sup>1</sup>, Б.А. Канаев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань  
<sup>2</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань

## TERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC TACTICS FOR INVAGINATION MECKEL'S DIVERTICULUM. CLINICAL CASE REPORT

*I.S. Malkov<sup>1,2</sup>, M.R. Tagirov<sup>1,2</sup>, V.A. Filippov<sup>1</sup>, B.A. Kanaev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan  
<sup>2</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan

---

**Малков Игорь Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. +7-965-594-40-07, e-mail: ismalkov@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-2350-5178, Scopus Author ID: 7003868993

**Malkov Igor S.** — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia 36 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-965-594-40-07, e-mail: ismalkov@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-2350-5178, Scopus Author ID: 7003868993

---

**Реферат.** Дивертикул Меккеля является распространенным пороком развития кишечника. Эту патологию следует рассматривать как важный дифференциальный диагноз при наличии абдоминальных жалоб. Отсутствие специфических симптомов и разнообразие клинической картины определяют трудности своевременной диагностики данного состояния, что приводит к задержке оперативного вмешательства. Для дифференциальной диагностики дивертикула Меккеля с другими воспалительными заболеваниями кишечника компьютерная томография остается ключевым неинвазивным методом.

**Цель** — представить редкий случай острой кишечной непроходимости, вызванной инвагинацией дивертикула Меккеля.

**Методы.** Использована комплексная диагностическая программа, включающая клинические, лабораторные и лучевые (обзорная рентгенография, УЗИ, РКТ брюшной полости) методы исследования. Комплексная диагностика позволила определить инвагинацию дивертикула Меккеля у мужчины 53 лет.

**Результат.** Гладкое послеоперационное течение.

**Ключевые слова:** дивертикул Меккеля, заболевания тонкой кишки, компьютерная томография.

**Abstract.** Meckel diverticulum is a common vice of intestinal development, this pathology should be considered as an important differential diagnosis in the presence of abdominal complaints. The lack of specific symptoms and the variety of the clinical picture determine the difficulties of the timely diagnosis of this state which delays in surgery. For the differential diagnosis of Meckel diverticulum with other inflammatory intestinal diseases, computed tomography remains a key non-invasive method.

**Key words:** Meckel diverticulum, small intestine diseases, computed tomography.

### **Введение**

Дивертикул Меккеля (ДМ), впервые описанный в 1809 г. немецким анатомом J.F. Meckel, является наиболее распространенной аномалией желудочно-кишечного тракта. Распространенность настоящего заболевания в популяции оценивается в 2-4%. А соотношение мужчин и женщин 2:1 [1, 2]. Его патофизиологический процесс заключается в неполном закрытии омфаломезентериального (желточного) канала с образованием истинного дивертикула в противобрыжеечной части тонкой кишки. Большинство случаев протекают бессимптомно, обнаружение дивертикула возможно как операционная находка при ревизии тонкого кишечника. Однако иногда встречаются клинические проявления дивертикула Меккеля при его воспалении. Отсутствие специфичных симптомов и разнообразие клинической картины определяют трудности своевременной диагностики и задержку с оперативным вмешательством [3-6]. В ДМ гистологически может быть обнаружена эктопия слизистой оболочки желудка и поджелудочной железы. Клиническая картина ДМ может проявляться желудочно-кишечным кровотечением, кишечной непроходимостью, перфорацией, реже дивертикулярным свищом и опухолью. Лечение при осложненных формах хирургическое [7].

### **Клинический случай**

Пациент 53 лет доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ПДО ГАУЗ ГKB №7 с жалобами на выраженные боли в животе схваткообразного характера, сопровождающиеся тошнотой, рвотой. Из анамнеза известно, что подобные жалобы беспокоят больного 10 дней. За медицинской помощью пациент обращался в частные клиники, где не смогли поставить правильный диагноз. При осмотре состояние больного средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Температура тела 36,7°C. АД 120/75 мм рт. ст. ЧСС 89 в мин. Частота дыхания 17 в мин. Живот не вздут, мягкий, болезненный во всех отделах, сим-

птомов раздражения брюшины нет. Стул отсутствует в течение двух дней. Лабораторные показатели: общий анализ крови: гемоглобин — 130 г/л, тромбоциты —  $218 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $11,00 \times 10^9$ /л. Общий анализ мочи: цвет — светло-желтый, удельный вес — 1004, кислотность — 7,5. Рентгенография органов брюшной полости (ОБП): свободного газа и горизонтальных уровней жидкостей нет. Пациент госпитализирован в отделение хирургии №2 с предварительным диагнозом: острый панкреатит. Назначена спазмолитическая и инфузионная терапия. На фоне консервативной терапии сохранялись схваткообразные боли. Для уточнения диагноза выполнена рентгеновская компьютерная томография (РКТ) ОБП без контрастирования.

По данным РКТ: В правой подвздошной области отмечается петля тонкой кишки, длиной около 10 см, с утолщенным до 1,2 см и слоистыми стенками, в просвете которой на этом уровне отмечается вытянутой формы, жировой плотности образование, до 1,5 см толщиной, длиной до 10 см. Вероятен инвагинат. Выраженный отек брыжейки тонкой кишки в данной области (рис. 1, 2).

Заключение РКТ: КТ признаки тонко-тонкокишечной инвагинации, признаки внутрикишечной липомы.

Выставлены показания к экстренному оперативному вмешательству. Согласие больного получено. Решено оперативное лечение начать с лапароскопии и определения дальнейшего объема хирургического пособия (лапароскопическая дезинвагинация или лапаротомия).

При лапароскопии в правой подвздошной области обнаружена тонко-тонкокишечная инвагинация. Ввиду технических трудностей продолжить операцию лапароскопически не представлялось возможным. Выполнена нижнесрединная лапаротомия. В правой подвздошной области на расстоянии 40 см от илеоцекального угла имеется двойная аборальная инвагинация дивертикула Меккеля (рис. 3).



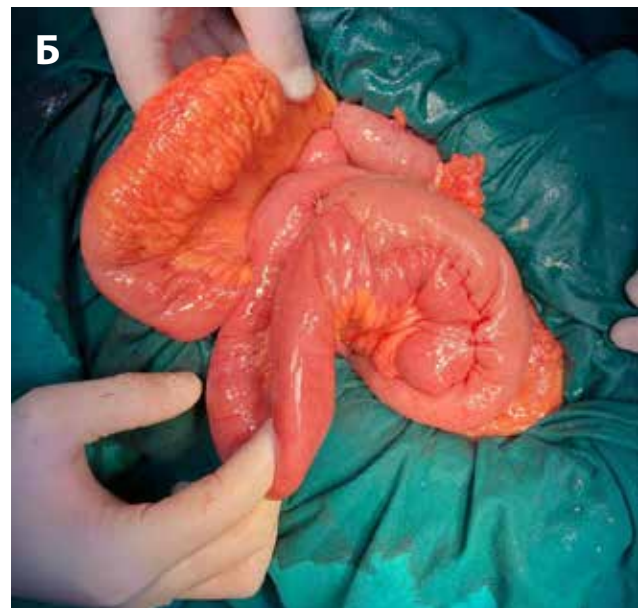
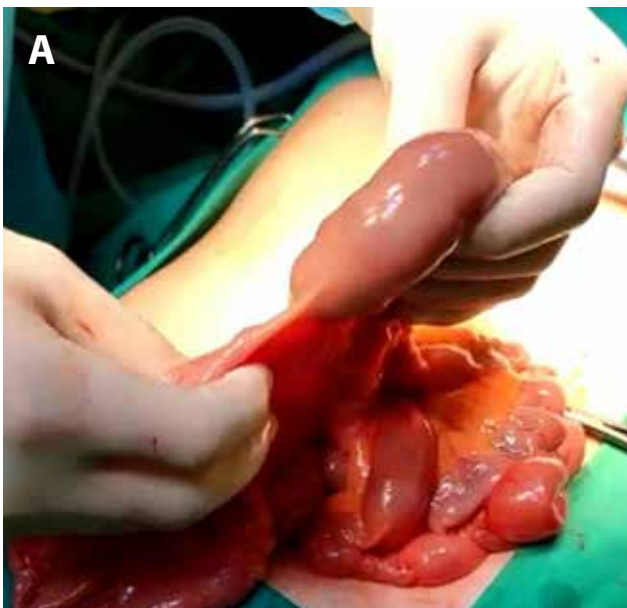
**Рис. 1.** Коронарный срез. Стрелкой указана измененная петля тонкой кишки

**Fig. 1.** Coronal cut. The arrow indicates the altered loop of the small intestine



**Рис. 2.** Сагиттальный срез. Раздутая петля тонкой кишки с инвагинатом внутри (указана стрелкой)

**Fig. 2.** Sagittal slice. A swollen loop of the small intestine with invaginate inside (indicated by the arrow)



**Рис. 3.** Интраоперационный снимок двойной аборальной инвагинации дивертикула Меккеля: А — момент дезинвагинации; Б — дивертикул Меккеля

**Fig. 3.** Intraoperative photograph of the double invagination of Meckel diverticulum: A — a moment of disinvagination; B — Meckel diverticulum

Двойная аборальная инвагинация подразумевает инвагинацию ДМ в тонкую кишку и данный участок далее инвагинирует дистальнее в кишечник.

Была выполнена резекция тонкой кишки несущей дивертикул Меккеля с наложением двухрядного межкишечного анастомоза «бок в бок».





**Рис. 4.** Этапы продольного разреза макропрепарата  
**Fig. 4.** Stages of the longitudinal section of the macropreparation

Послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан на 10 суток после снятия швов с клиническим улучшением.

#### **Заключение**

При неясной клинической картине «острого живота» необходимо помнить об осложненных формах дивертикула Меккеля, таких как: кровотечение, острая кишечная непроходимость, дивертикулит, перфорация. Для уточнения диагноза следует использовать комплексную диагностику, включающую в себя: подробный сбор анамнеза, осмотр больного, интерпретацию лабораторных показателей, результатов рентгенологических методов исследования, УЗИ, РКТ. При этом наиболее информативным методом исследования является компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки. Лечение осложненных форм ДМ должно быть оперативным. В данном случае выполнена резекция тонкой кишки, несущей инвагинацию дивертикула.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

#### **Литература**

1. Sagar J., Kumar V., Shah D.K. Meckel's diverticulum: a systematic review // *J. R. Soc. Med.* — 2006. — 99 (10). — P. 501-5. Erratum in: *J. R. Soc. Med.* — 2007. — 100 (2). — P. 69.
2. Elsayes K.M., Menias C.O., Harvin H.J., et al. Imaging manifestations of Meckel's diverticulum // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2007. — 189 (1). — P. 81-8.
3. AlShareef B., Khudari O. Perforated mesenteric Meckel's diverticulum: Case report // *Int. J. Surg. Case Rep.* — 2021. — 79. — P. 271-274. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.01.0275
4. LaFlam T.N., Phelps A., Choi W.T., et al. Meckel Diverticulum Presenting as Abdominal Pain and Subsequent Bowel Perforation // *J. Emerg. Med.* — 2020. — 58 (6). — P. e251-e254. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.03.0196
5. Leader H., Polott E., Pinto J.M., et al. Perforated Meckel's diverticulum // *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* — 2022. — Vol. 80. — P. 102225. doi: 10.1016/j.epsc.2022.102225
6. Барская М.А., Варламов А.В., Завьялкин В.А., и др. Диагностика и лечение осложнений дивертикула Меккеля у детей // *Пульс.* — 2020. — 22(12). — С. 162-168.
7. Hansen C.C., Soreide K. Systematic review of epidemiology, presentation, and management of Meckel's diverticulum in the 21st century // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — 97 (35). — P. e12154.

© М.В. Бурмистров, А.А. Смирнов, М.А. Назмеев, 2023  
УДК 616.333-009.16-072.1-089(470.41) | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-113-119

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПЕРОРАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ МИОТОМИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

М.В. Бурмистров<sup>1,2</sup>, А.А. Смирнов<sup>3</sup>, М.А. Назмеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

## THE FIRST EXPERIENCE OF PERORAL ENDOSCOPIC MYOTOMY IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

M.V. Burmistrov<sup>1,2</sup>, A.A. Smirnov<sup>3</sup>, M.A. Nazmееv<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

---

**Назмеев Марат Альбертович** — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением  
ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, корпус А, тел. +7-937-611-36-99, e-mail: 77nma@mail.ru,  
ORCID ID: 0000-0003-1442-0885

**Nazmееv Marat A.** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Hospital  
138 Orenburskiy tract, building A, Kazan, 420064, Russian Federation, tel. +7-937-611-36-99, e-mail: 77nma@mail.ru,  
ORCID ID: 0000-0003-1442-0885

---

**Реферат.** Пероральная эндоскопическая миотомия (ПОЭМ) была впервые выполнена Haruhiro Inoue в 2008 году в Showa University Northern Yokohama Hospital. С тех пор этот метод получил широкое распространение при лечении ахалазии кардии (АК).

На базе хирургического торакального отделения №2 ГАУЗ РКБ МЗ РТ впервые в Республике Татарстан была успешно выполнена ПОЭМ 3 пациентам с диагнозом ахалазия кардии. Послеоперационный период прошел без особенностей. Пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки.

**Ключевые слова:** ахалазия кардии (АК), кардиоспазм, нижний пищеводный сфинктер (НПС), чикагская классификация нарушений моторики пищевода, пневматическая дилатация, пероральная эндоскопическая миотомия.

**Abstract.** Peroral endoscopic myotomy (POEM) was first performed by Haruhiro Inoue in 2008 at Showa University Northern Yokohama Hospital. Since then, this method has become widespread in the treatment of cardiac achalasia (CA).

On the basis of the surgical thoracic department №2 of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, for the first time in the Republic of Tatarstan, POEM was successfully performed in 3 patients with a diagnosis of cardiac achalasia. The post-operative period passed without features. Patient were discharged in a satisfactory condition on the 7<sup>th</sup> day.

**Key words:** cardiac achalasia (CA), cardiospasm, lower esophageal sphincter (LES), Chi-cago classification of esophageal motility disorders, pneumatic dilatation, oral endoscopic myotomy.

### **Введение**

Ахалазия кардии (АК) — это редкое заболевание пищевода с нарушением моторной функции, которое проявляется отсутствием расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и нарушением перистальтических сокращений тела пищевода [1, 2].

АК впервые описал английский врач Т. Williams в 1674 г. у пациента с прогрессирующей рвотой, расширив пищевод с помощью китового уса. Термин «кардиоспазм» ввел J. Mikulich в 1882 г., объяснив нарушение нервно-мышечной передачи из-за снижения функции блуждающих нервов, и как результат этого сокращение гладкой мускулатуры в области НПС. Термин «ахалазия кардии» появился в 1914 г. Он был предложен С. Perry, а затем А. Hurst (1927 г.) как отсутствие релаксации (от греч. а — отсутствие, *chhalasis* — расслабление) [1].

Основным постоянным и самым ранним симптомом этого хронического заболевания является прогрессирующая дисфагия, к которой присоединяются загрудинные боли, отрыжка, регургитация и потеря веса. Длительное течение приводит к развитию стриктуры с декомпенсированным расширением и S-образной деформацией просвета пищевода. Выявляемость АК 1,07-2,5 на 100 тыс. населения, заболеваемость от 1,9 до 10-15,7 на 100 тыс. населения [2, 3]. По данным американских исследователей, регистрируется постепенный рост заболеваемости с 2,51 на 100 тыс. населения в 1996 г. до 26,0 на 100 тыс. населения в 2021 г. [4]. По данным эпидемиологических исследований, АК чаще диагностируют в возрастной группе от 25 до 60 лет, различий уровня заболеваемости по половому признаку не выявлено. Среди всех заболеваний пищевода по данным Т.А. Суворовой (1966 г.) и А.З. Моргенштерна (1968 г.) АК составляет 3,1-20% [1]. Несмотря на активное изучение, этиология заболевания до сих пор остается неясной.

В лечении АК применяются консервативный и оперативный методы. К неоператив-

ным методам относятся применение лекарственных средств с целью релаксации НПС, эндоскопические инъекции ботулинического токсина, а также баллонная дилатация кардии [5, 6]. Перечисленные методы не дают стойкого функционального результата, а проведение баллонной дилатации, которая в ряде случаев обеспечивает ремиссию на 1-2 года, связана с повышенным риском перфорации стенки пищевода от 1,6 до 3% случаев по разным данным [7].

На сегодняшний день миотомия как операция Э. Геллера с фундопликацией по Дору и эзофагофундорафией является операцией выбора в лечении АК 1-2 типа. Операция заключается в рассечении циркулярных мышц абдоминального отдела пищевода и кардиального отдела желудка с последующей фундопликацией. Развитие внутрипросветной оперативной эндоскопии создало малоинвазивные и эффективные способы лечения АК. Первые методики миотомии через эндоскоп из подслизистого доступа были разработаны и выполнены в эксперименте группой «Аполло» в 2007 г. [8]. Пероральная эндоскопическая миотомия была впервые выполнена Н. Inoue в 2008 г. в Showa University Northern Yokohama Hospital [9]. Прооперировав и тщательно обследовав более 500 пациентов, он доказал безопасность, эффективность и хорошие функциональные результаты метода пероральной эндоскопической миотомии (ПОЭМ) в лечении АК [8, 10]. Данный вариант миотомии можно выполнять на большем протяжении пищевода.

### **Описание клинического случая**

В декабре 2022 г. на базе хирургического торакального отделения №2 ГАУЗ РКБ МЗ РТ впервые в Республике Татарстан была выполнена ПОЭМ 3 пациентам с диагнозом АК. Длительность заболевания пациентов составила в среднем 3 года. Пациенты отмечали жалобы на затрудненное проглатывание твердой и жидкой пищей. Ранее пациенты проходили медикаментозное лечение по

месту жительства и двое перенесли несколько курсов баллонной дилатации кардии с незначительным и непродолжительным эффектом. Пациенты повторно госпитализированы с нарастанием симптоматики в торакальное отделение №2 ГАУЗ РКБ МЗ РТ. Для оценки клинической выраженности заболевания нами использовалась шкала Eckardt в диапазоне от 0 до 12 баллов, согласно которой наиболее тяжелая степень расстройств, сопровождающаяся дисфагией, регургитацией и ретростернальными болями после каждого приема пищи, а также снижением массы тела более чем на 10 кг, оценивалась в 12 баллов. По данной шкале степень выраженности заболевания у наших пациентов составила 5 и 6 баллов. Среди 3 прооперированных пациентов было 2 мужчин и 1 женщина в возрасте 35, 48 и 55 лет.

По данным рентгеноскопии пищевода и желудка выявлены характерные рентгенологические признаки АК: расширение просвета пищевода до 3,5-4 см, наличие натошак в пищеводе остаточного содержимого, отсутствие отчетливого газового пузыря в желудке, признак «птичьего клюва» или «крысиного хвоста» (рис. 1). Также у одного пациента имелись признаки спастической АК.

По данным эзофагогастродуоденоскопии, выполненных амбулаторно, у всех пациен-

тов просвет пищевода расширен, дилатирован, содержит пенистую жидкость, с-м «коры дерева» (рис. 2), у одного пациента на всем протяжении определялись сокращения перекрывающие просвет пищевода (признаки спастической ахалазии).

Двум пациентам до операции была выполнена манометрия пищевода с использованием манометра высокого разрешения и водно-перфузионного метода. Исследование проведено 22-канальным водно-перфузионным катетером в положении пациента лежа на спине, выполнено 10 глотков воды объемом по 5 мл каждый. Данные манометрии трактовались согласно Чикагской классификации V3.0. Данные манометрии 1-го пациента (рис. 3): давление покоя НПС в норме, раскрытие в ответ на влажный глоток затруднено; сокращения в грудном отделе пищевода не перистальтические с нормальной интегральной сократимостью в дистальном отделе, IRP за 4 сек. в среднем равен 19 мм рт. ст., в некоторых глотках до 22 мм рт. ст.; тест быстрых глотков: резерв сократительной способности пищевода отсутствует; индекс ТБГ ИСДС/ИСДС < 1. Данные манометрии 2-го пациента: давление покоя НПС в норме, раскрытие в ответ на влажный глоток затруднено; сокращения в грудном отделе пищевода не перистальти-



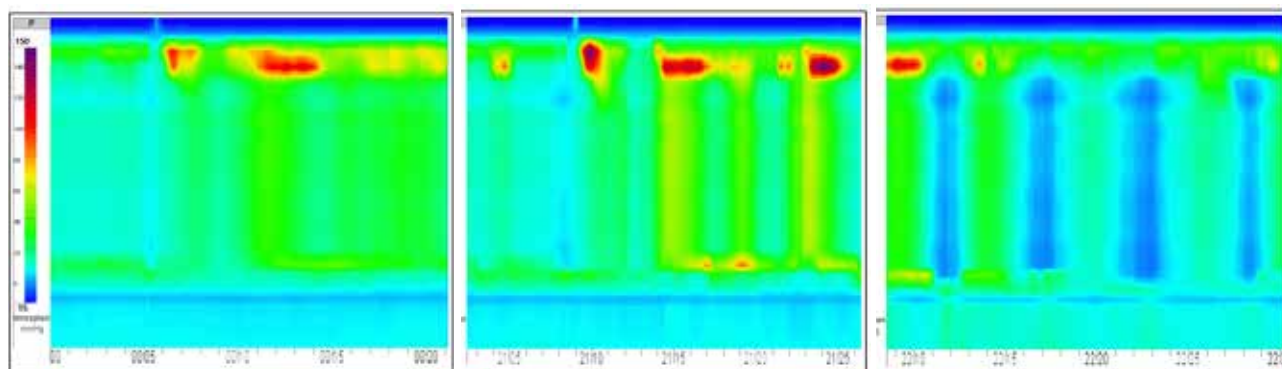
**Рис. 1.** Рентгенограмма пищевода. Расширение пищевода с нависанием стенки над его сужением

**Fig. 1.** X-ray of the esophagus. Expansion of the esophagus with overhanging wall over its narrowing

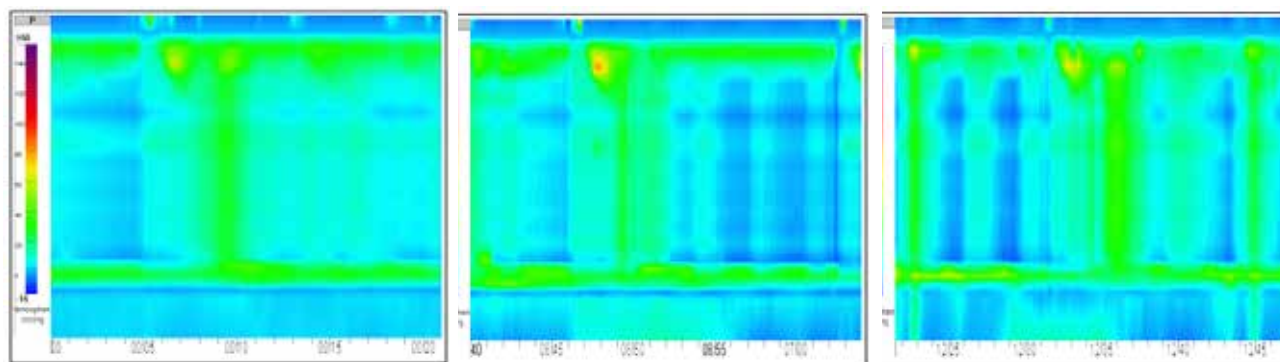


**Рис. 2.** Эндофото. Слизистая пищевода. Симптом «коры дерева»

**Fig. 2.** Endophoto. The mucous membrane of the esophagus. «Tree bark» symptom



**Рис. 3.** Манометрия 1 пациента. Ахалазия 1 типа  
**Fig. 3.** Manometry of 1 patient. Achalasia, type 1



**Рис. 4.** Манометрия 2 пациента. Ахалазия кардии 2 типа  
**Fig. 4.** Manometry of 2 patient. Achalasia, type 2

ческие, со сниженной интегральной сократимостью, сред. DCI=213 мм рт. ст., в 5 глотках из 10 DCI<1; IRP за 4 сек. в среднем равен 24 мм рт. ст. (рис. 4).

У первого пациента выявлена АК 1 типа (отсутствие перистальтики грудного отдела) (рис. 3), у второго — АК 2 типа (с эзофагеальной компрессией) (рис. 4). Одному пациенту по техническим причинам выполнить манометрию пищевода не удалось. Показатели давления НПС в покое у пациентов соответствовали 22 и 24 мм рт. ст., отсутствовало расслабление НПС в ответ на глотательные движения.

#### **Оборудование и методика выполнения ПОЭМ**

ПОЭМ выполняли на видеосистеме «EVIS EXERA III CLV-190» видеогастроскопом мо-

дель GIF-H190, с рабочим каналом 2,8 мм, для подачи углекислого газа (в условиях инсуффляции углекислого газа) CO<sub>2</sub> использовался — инсуффлятор Endomed ЭФА медика и с использованием дистального эндоскопического колпачка. Использовался электрохирургический блок ERBE VIO 300 D в режиме SOFT, SWIFT, SPREY коагуляции. Для рассечения слизистой оболочки, диссекции подслизистого слоя и пересечения циркулярных мышечных волокон использовался электрохирургический нож FM-EK0004 Q – type (Finemedix, Южная Корея); для гемостаза и для обработки крупных сосудов — щипцы для горячей биопсии EndoStars и коагулирующий зажим FD-411QR. Для окончательного закрытия дефекта слизистой оболочки использовались клиппликаторы EndoStars) и COOK INSC-7-230-S.

Методика выполнения ПОЭМ состояла из 3 основных этапов:

1. Формирование тоннеля в подслизистом слое пищевода. После инъекции с помощью иглы Finemedix 23G в подслизистый слой раствора Волювен, окрашенного индигокармином (рис. 5А), производили продольный разрез слизистой оболочки шейного и грудного отдела пищевода длиной 2 см (рис. 5В) на расстоянии 18-19 см от резцов и 28-29 см от резцов. Путем диссекции в режиме спрей коагуляции (рис. 5С), создавали длинный тоннель в подслизистом слое, который своим дистальным слепым концом заканчивался на уровне субкардиального отдела желудка. В ходе диссекции производилось дополнительное введение в подслизистый слой необходимого количества коллоидного раствора с 0,3%-ным индигокармином через катетер без использования иглы. Для обработки крупных сосудов или остановки кровотечения использовалась диатермокоагуляция эндоскопическим электродом в режиме мягкой коагуляции.

2. Миотомия циркулярных волокон на протяжении 13 см и 18-20 см начиная на 2-3 см дистальнее нижней границы доступа в подслизистый слой пищевода (рис. 5D) с пересечением циркулярных мышечных волокон пищевода, и дистальнее на 2-3 см нижнего

пищеводного сфинктера и кардиального отдела желудка в режиме спрей-коагуляции. После ее завершения выполнялись: тщательный контроль гемостаза, санация подслизистого тоннеля.

3. Ушивание дефекта слизистой оболочки последовательно 4–5 эндоклипсами с сопоставлением краев разреза (рис. 5Е). После вмешательства контроль на беспрепятственное прохождение эндоскопа через пищеводно-желудочный переход и отсутствие патологических сокращений пищевода.

### **Результаты**

Вмешательства проводились под общей анестезией с использованием комбинированного эндотрахеального наркоза. Время операций составило 105, 120 и 135 мин. соответственно. Во всех случаях пероральная эндоскопическая миотомия была успешно выполнена в полном объеме. Длина подслизистого тоннеля составила от 15 до 23 см. Общая протяженность миотомии составила от 13 до 20 см, при этом 2-2,5 см распространялись на желудок. В процессе выполнения ПОЭМ у пациентов повреждение слизистой со стороны подслизистого тоннеля не было. При миотомии циркулярных мышечных волокон у двух пациентов, что привело к раз-



**Рис. 5А.** Инъекция в подслизистый слой раствора окрашенного индигокармином

**Fig. 5A.** Injection into the submucosal layer of a solution stained with indigo carmine



**Рис. 5В.** Продольный разрез слизистой пищевода

**Fig. 5B.** Longitudinal section of the mucosa of the esophagus



**Рис. 5С.** Диссекция с созданием длинного тоннеля в подслизистом слое

**Fig. 5C.** Dissection with the creation of a long tunnel in the submucosal layer



**Рис. 5D.** Миотомия циркулярных волокон  
**Fig. 5D.** Myotomy of circular fibers



**Рис. 5E.** Ушивание дефекта слизистой пищевода  
**Fig. 5E.** Suturing the defect of the esophageal mucosa

витию клинически незначимой подкожной эмфиземы на шее, которая рассосалась на 3 сутки. Несмотря на превентивную коагуляцию сосудистых структур в процессе ПОЭМ у двух пациентов возникли незначимые кровотечения. Выполнение эндоскопического гемостаза в процессе вмешательств не составило сложностей.

Послеоперационный период проходил без осложнений. В первые сутки после операции пациентам был назначен постельный режим, голод, антибактериальная терапия и внутривенное введение ингибиторов протонной помпы. На вторые сутки всем пациентам было разрешено пить воду и передвигаться в пределах палаты. По данным клинического анализа крови отмечался небольшой лейкоцитоз ( $9,4-13,1 \times 10^9/\text{л}$ ). Из жалоб у пациентов отмечались умеренные боли за грудиной первые два дня после операции. Длительность антибактериальной терапии составила 4-5 дней.

Контрольная рентгеноскопия пищевода и желудка была выполнена на 3 сутки. У всех троих пациентов было отмечено свободное прохождение контрастного вещества через пищеводно-желудочный переход, затекание контраста в средостение и признаков пневмомедиастинума не отмечено. Пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии на 7-ые сутки.

### **Заключение**

Первые пероральные эндоскопические миотомии, успешно выполненные в клинике, показали безопасность и непосредственную эффективность данного метода в лечении АК. Методика пероральной эндоскопической миотомии показала высокую эффективность в купировании дисфагии у больных АК, несмотря на тип, давность существования болезни, местные изменения. Во время операции был отмечен ряд технических сложностей, главными из которых явились фиброз подслизистого слоя и не контролируемая подача  $\text{CO}_2$  с возникновением подкожной эмфиземы. ПОЭМ должна выполняться в специализированной клинике, имеющей в своем составе торакальное отделение и команду высокопрофессиональных врачей эндоскопистов, владеющих методикой выполнения ПОЭМ с соответствующим оборудованием.

### **Финансирование**

Данная работа не спонсировалась.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Литература**

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопротол. — 2016. — Т. 26, №4. — С. 36-54.
2. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G., Roman S. et al. European Guideline on Achalasia — UEG and ESNM recommendations // United European Gastroenterology Journal. — 2020. — Vol. 8, №1. — P. 13-34.
3. Sadowski D.C., Ackah F., Jiang B., Svenson L.W. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study // Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 22, №9. — P. 256-261.
4. Gaber C.E., Eluri S., Cotton C.C. et al. Epidemiologic and Economic Burden of Achalasia in the United States // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2022. — Feb. — 20 (2). — P. 342-352.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.035. Epub 2021 Feb 27.
5. Петровский Б.В. Кардиоспазм и его хирургическое значение. Труды 27-го Всесоюзного съезда хирургов. — М., 1962. — С. 162-173.
6. Федоров Е.Д., Иноуе Х., Шаповальянц С.Г. и соавт. Пероральная эндоскопическая миотомия при ахалазии кардии — первый отечественный опыт. XVI Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов под редакцией проф. Ю.И. Галлингера. — М., 2012. — С. 215-217.
7. Campos G.M., Vittinghoff E., Rabl C. et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia. A systematic review and meta-analysis // Ann. Surg. — 2009. — 249. — P. 45-57.
8. Inoue H., Minami H., Kobayashi Y. et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia // Endoscopy. — 2010. — 42. — P. 265-271.
9. Csendes A., Braghetto I., Burdiles P. et al. Very late results of esophagomyotomy for patients with achalasia: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and acid reflux studies in 67 patients for a mean followup of 190 months // Ann. Surg. — 2006. — 243. — P. 196-203.
10. Inoue H., Sato H., Ikeda H. et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients // J. Am. Coll. Surg. American College of Surgeons. — 2015. — Vol. 221, №2. — P. 256-264.
11. Gutschow C.A., Hölscher A.H. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia — laparoscopic versus peroral endoscopic approach // Endoscopy. — 2010. — 42. — P. 318-319.
12. Роман Л.Д., Ткаченко О. Б., Смирнов А. А. и соавт. Первый опыт лечения ахалазии кардии методом пероральной эндоскопической миотомии // Клиническая эндоскопия. — 2012. — Т. 2. — С. 48-50.
13. Haito-Chavez Y., Inoue H., Beard K.W. et al. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With Per Oral Endoscopic Myotomy in 1826 Patients: An International Multicenter Study // Am. J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 112, №8. — P. 1267-1276.
14. Абдулхаков С.Р., Багненко С. Ф., Баркалова Е. В. и соавт. Резолюция Экспертного совета «Первое российское соглашение по манометрии пищевода высокого разрешения» // Доказательная гастроэнтерология. — 2018. — Т. 1. — С. 58-62.



© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, В.С. Чалов, Н.И. Султанбаева, А.Ш. Резяпова, 2023  
УДК 616.155.392.2-036.12-08 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-3-120-130

## АКАЛАБРУТИНИБ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>, В.С. Чалов<sup>3</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, А.Ш. Резяпова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

<sup>3</sup>ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи» ОП «Центр ядерной медицины г. Уфа», г. Уфа

## ACALABRUTINIB AND THE POSSIBILITIES OF THERAPY OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN SUBSEQUENT LINES IN A COMORBID PATIENT. CLINICAL OBSERVATION

K.V. Menshikov<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Sh.I. Musin<sup>1</sup>, I.A. Menshikova<sup>2</sup>, V.S. Chalov<sup>3</sup>, N.I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, A.Sh. Rezyapova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>3</sup>Center of PET Technology, Center of nuclear Medicine, Ufa

**Султанбаев Александр Валерьевич** — кандидат медицинских наук, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-905-002-22-95, e-mail: rsovaa@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995  
**Sultanbaev Aleksandr V.** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, tel. +7-905-002-22-95, e-mail: rsovaa@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

**Реферат.** Согласно последним данным реестра SEER, заболеваемость хроническим лимфоцитарным лейкозом с поправкой на возраст составила 4,9 на 100 000 жителей в год, что делает это заболевание одним из наиболее распространенных типов лейкоза. Хронический лимфоцитарный лейкоз характеризуется клональной пролиферацией и накоплением зрелых, обычно CD5-позитивных В-клеток в крови, костном мозге, лимфатических узлах и селезенке. Тирозинкиназа Брутона играет значительную роль в выживании, пролиферации и адгезии злокачественных В-лимфоцитов при хроническом лимфоцитарном лейкозе. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона изменили подходы к лечению данной патологии. Ибрутиниб, первый ингибитор тирозинкиназы Брутона, одобрен для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза и мелкоцитарной лимфомы. Акалабрутиниб — это необратимый ингибитор тирозинкиназы Брутона нового поколения, с доказанной эффективностью при хроническом лимфоцитарном лейкозе и мелкоцитарной лимфомы с более коротким периодом полувыведения из плазмы и большей селективностью в отношении тирозинкиназы Брутона по сравнению с ибрутинибом. Приведено клиническое наблюдение лечения пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом с выраженной сопутствующей патологией. Получен длительный ответ, сохраняющийся более двух лет на терапии акалобрутинибом. Продемонстрированное клиническое наблюдение подтверждает эффективность акалобрутиниба у пожилого пациента с массой сердечно-сосудистой патологии, а также минимальное количество нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, тирозинкиназа Брутона, акалобрутиниб, ибрутиниб.

**Abstract.** According to the latest data from the SEER registry, the age-adjusted incidence of chronic lymphocytic leukemia was 4.9 per 100 000 inhabitants per year, making this disease one of the most common types of leukemia. Chronic lymphocytic leukemia is characterized by clonal proliferation and accumulation of mature, usually CD5-positive B cells in the blood, bone marrow, lymph nodes, and spleen. Bruton's tyrosine kinase plays a significant role in the survival, proliferation, and adhesion of malignant

B-lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. Bruton's tyrosine kinase inhibitors have changed approaches to the treatment of this pathology. Ibrutinib, the first Bruton's tyrosine kinase inhibitor, is approved for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and small cell lymphoma. Acalabrutinib is a new generation irreversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor with proven efficacy in chronic lymphocytic leukemia and small cell lymphoma with a shorter plasma half-life and greater selectivity for Bruton's tyrosine kinase compared to ibrutinib. A clinical observation of the treatment of a patient with chronic lymphocytic leukemia with severe concomitant pathology is presented. A long-term response was obtained, lasting more than two years on acalabrutinib therapy. The demonstrated clinical observation confirms the effectiveness of acalabrutinib in an elderly patient with a mass of cardiovascular pathology, as well as a minimum number of adverse events.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase, acalabrutinib, ibrutinib.

Согласно последним данным реестра SEER, заболеваемость хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) с поправкой на возраст составила 4,9 на 100 000 жителей в год, что делает ХЛЛ одним из наиболее распространенных типов лейкоза [1]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 70 лет. Только 19,1% пациентов с ХЛЛ моложе 45 лет [1]. Примерно у 0,6% мужчин и женщин будет диагностирован ХЛЛ в какой-то период их жизни. По оценкам SEER, в 2021 году выявлено 21 250 новых случаев ХЛЛ в США, что составляет 1,1% от всех новых случаев рака. В 2018 году, в США насчитывалось 195 129 человек, с ХЛЛ [1]. Хотя заболеваемость ХЛЛ была стабильной в течение последних двух десятилетий, смертность снижалась. Это конечно связано с возможностями терапии данной патологии. Уровень смертности, связанной с ХЛЛ, составил 1,1 на 100 000 мужчин и женщин в год в США, а 5-летняя относительная выживаемость пациентов с ХЛЛ в 1975 году составляла 65,1% и неуклонно увеличивалась за последние десятилетия; в 2021 году этот показатель составил 87,2% [1]. Аналогичные данные относительно эпидемиологии ХЛЛ были получены в Европе, в то время как в азиатских странах и этнических группах заболеваемость ниже [2-4].

ХЛЛ характеризуется клональной пролиферацией и накоплением зрелых, обычно CD5-позитивных В-клеток в крови, костном мозге, лимфатических узлах и селезенке [5]. Способность генерировать клональные В-клетки, по-видимому, приобретает на стадии гемопоэтических стволовых клеток,

предполагая, что первичное лейкемогенное событие при ХЛЛ может включать мультипотентные, самообновляющиеся гемопоэтические стволовые клетки [6]. Процесс поэтапной лейкемической трансформации становится все более понятным. ХЛЛ часто инициируется потерей или добавлением большого хромосомного материала (например, делецией 13q, делеция 11q и трисомия 12), за которыми позже следуют дополнительные мутации, которые делают лейкоз все более агрессивным [7]. Примерно 80% всех пациентов с ХЛЛ имеют по крайней мере одно из четырех распространенных хромосомных изменений: делецию в хромосоме 13q14.3 (del[13q]), del(11q), del(17p) или трисомию 12,8 Del(13q), которая является наиболее распространенным хромосомным изменением, происходящим до 55% всех случаев ХЛЛ. Изолированная del(13q14) характеризуется доброкачественным течением заболевания. МикроРНК miR-15a и 16-1 расположены в критической области del(13q14)9 и регулируют экспрессию белков, которые могут ингибировать апоптоз или которые участвуют в прогрессировании клеточного цикла [8]. Делеции короткого плеча хромосомы 17 (del(17p)) обнаружены у 5-8% пациентов, не прошедших химиотерапию. Пациенты с ХЛЛ, несущие клон del(17p), демонстрируют выраженную резистентность к химиотерапии [9]. Мутации в гене TP53 обнаруживаются у 4-37% пациентов с ХЛЛ и в ряде исследований продемонстрирован очень плохой прогноз [10].

Тирозинкиназа Брутона (ВТК) играет значительную роль в выживании, пролиферации и

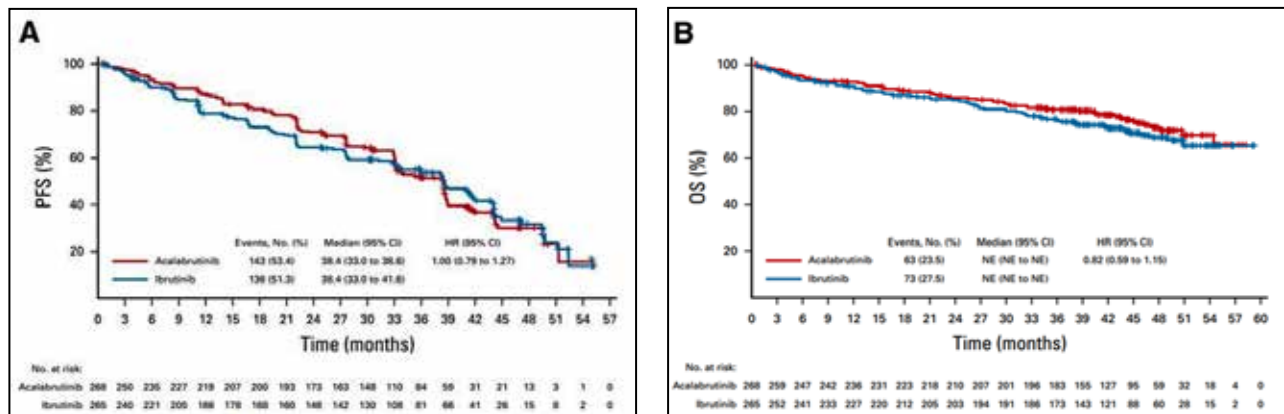
адгезии злокачественных В-лимфоцитов при ХЛЛ [11-13]. Ингибиторы ВТК изменили подходы к лечению ХЛЛ [14-17]. Ибрутиниб, первый ингибитор ВТК, который одобрен для лечения ХЛЛ и мелкоцитарной лимфомы [18, 19]. В исследованиях III фазы, где сравнивался ибрутиниб и химио-иммуноterapia у ранее не получавших лечения пациентов (RESONATE-2) или рецидивирующим (RESONATE) ХЛЛ получены преимущества в выживаемости при применении ибрутиниба. Но в свою очередь токсичность привела к отмене терапии ибрутинибом у 28% и 12% пациентов при медиане наблюдения 60 и 44 месяца соответственно [20, 21]. Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных исследований ибрутиниба продемонстрировали повышенный риск фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии [22]. В вышеупомянутых анализах исследований RESONATE-2 и RESONATE частота фибрилляции предсердий составила 16% и 11% соответственно, а частота артериальной гипертензии — 26% и 20% соответственно [20, 21].

Акалабрутиниб — это необратимый ингибитор ВТК нового поколения, с доказанной эффективностью при ХЛЛ и мелкоцитарной лимфомы с более коротким периодом полувыведения из плазмы и большей селективностью в отношении ВТК по сравнению с ибрутинибом [18, 19, 23]. Акалабрутиниб продемонстрировал лучшие результаты по выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиоиммунотерапией в исследованиях III фазы у пациентов с ранее не леченным (ELEVATE-TN) или рецидивирующим и рефрактерным (ASCEND) ХЛЛ. Прекращение лечения по поводу токсичности отмечено у 9% и 11% пациентов при медиане наблюдения 28,3 и 16,1 месяцев соответственно [16, 17]. Случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений в долгосрочных анализах II фазы клинического исследования монотерапии акалабрутинибом при ранее нелеченном или рецидивиру-

ющем и рефрактерном ХЛЛ было отмечено у 6% и 11% пациентов, соответственно, при медиане наблюдения 53 и 41 месяц [24, 25]. Акалабрутиниб также продемонстрировал эффективность и переносимость у пациентов с ХЛЛ, не переносящих ибрутиниб [26].

В исследовании III фазы ELEVATE-RR проспективно оценивалась эффективность и безопасность акалабрутиниба и ибрутиниба у пациентов с ранее леченным ХЛЛ, чтобы проверить гипотезу о том, что акалабрутиниб не уступает ибрутинибу по ВБП с улучшенной переносимостью. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, ранее получавшие терапию по поводу ХЛЛ, нуждались в лечении в соответствии с критериями International Workshop on CLL [27]. Статус по ECOG был 2 балла и менее и у пациентов было наличие del(17)(p13.1) и/или del(11)(q22.3), подтвержденной центральной лабораторией. Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавшие сопутствующее лечение варфарином или эквивалентными антагонистами витамина К, ранее принимавшие ингибиторы ВТК или BCL-2 или нуждавшиеся в лечении ингибиторами протонной помпы, были исключены [28].

С октября 2015 по ноябрь 2017 года 808 пациентов прошли скрининг на соответствие критериям, и 533 пациента были рандомизированы в 124 центрах в 15 странах для получения акалабрутиниба (268) или ибрутиниба (265). Средний возраст составил 66 лет (28-89 лет), 241 (45,2%) пациент имели del(17)(p13.1) и 342 (64,2%) имели del(11)(q22.3). Среднее количество предшествующих терапий составило две в обеих группах [28]. На этапе среза данных для окончательного анализа (сентябрь 15, 2020), 124 (46,3%) пациента на акалабрутинибе и 109 (41,1%) пациентов на ибрутинибе продолжали лечение. При медиане наблюдения 40,9 месяцев (диапазон 0,0-59,1) медиана ВБП, составила 38,4 месяца в обеих группах (акалабрутиниб: 95% ДИ от 33,0 до 38,6; ибрутиниб: 95% ДИ, 33,0-41,6; ОР 1,00; 95% ДИ 0,79-1,27; (рис. 1А)).



**Рис. 1.** А. Кривая Каплана — Мейера ВБП в исследовании ELEVATE-RR, оцененная независимым комитетом (первичная конечная точка). В. Кривая Каплана — Мейера ОВ (вторичная конечная точка) [28]

**Fig. 1.** А. Kaplan — Meyer's curve progression-free survival in the ELEVATE-RR study, evaluated by an independent committee (primary endpoint). В. Kaplan — Meyer's curve overall survival rate (secondary endpoint) [28]

ВБП, оцененная независимым комитетом, в целом была сопоставим в заранее определенных подгруппах, включая пациентов с del(17)(p13.1) и del(11)(q22.3) и независимо от количества предшествующих линий терапии. Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп: 63 (23,5%) случая смерти при терапии акалабрутинибом и 73 (27,5%) при терапии ибрутинибом (ОР, 0,82; 95% ДИ от 0,59 до 1,15; (рис. 1В)).

По оценке независимого комитета, общий уровень ответов составил 81,0% (217 из 268; 95% ДИ от 75,8 до 85,2) для акалабрутиниба и 77,0% (204 из 265; 95% ДИ от 71,5 до 81,6) для ибрутиниба. Последующая противоопухолевая терапия ХЛЛ была начата 60 (23,3%) пациентам после лечения акалабрутинибом и 56 (22,2%) пациентам после ибрутиниба.

Средняя продолжительность лечения составила 38,3 месяца (диапазон 0,3-55,9 месяцев) в группе акалабрутиниба и 35,5 месяцев (диапазон 0,2-57,7 месяцев) в группе ибрутиниба. Наиболее распространенные нежелательные явления любой степени тяжести, выявляемые по меньшей мере у 10% пациентов в любой подгруппе включали диарею, головную боль, кашель, артралгию, появление гематом, фибрилляцию предсердий, артериальную гипертонию, инфекцию мочевыводящих путей, боли в спине, мышечные спазмы и дис-

пепсию). Нежелательные явления 3-й степени или выше наблюдались у 68,8% (183) пациентов, получавших акалабрутиниб, и у 74,9% (197), получавших ибрутиниб. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления 3-я степени и выше отмеченные по меньшей мере у 5% пациентов в любой группе были цитопении, пневмонии и артериальная гипертония. Наиболее распространенные серьезные нежелательные явления, встречающиеся, по крайней мере, у 5% пациентов в подгруппе были пневмония (27 [10,2%] в группе акалабрутиниба и 26 [9,9%] в группе ибрутиниба), анемия (14 [5,3%] и 13 [4,9%] соответственно) и фибрилляция предсердий (6 [2,3%] и 14 [5,3%] соответственно). Развитие нежелательных явлений привело к прекращению лечения у 14,7% (39) пациентов, получавших акалабрутиниб и у 21,3% (56), получавших ибрутиниб. Нежелательные явления, приводящие к прерыванию приема или снижению дозы, наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах.

Таким образом, в этом первом прямом сравнительном исследовании III фазы ибрутиниба с акалабрутинибом при ХЛЛ акалабрутиниб не уступает по ВБП и обладает более лучшими показателями по безопасности при меньшем количестве случаев фибрилляции предсердий и прекращении лечения из-за

нежелательных явлений по сравнению с ибрутинибом. Эти результаты клинических испытаний демонстрируют, что акалабрутиниб лучше переносится и обладает аналогичной эффективностью с ибрутинибом у ранее получавших лечение пациентов с ХЛЛ.

Ниже хотелось бы продемонстрировать клиническое наблюдение лечения пациентки с ХЛЛ акалабрутинибом в реальной клинической практике.

Пациент Ф. 1936 г.р. впервые в сентябре 2016 года обратился по поводу нарастания слабости и наличия увеличенных периферических лимфатических узлов в республиканский клинический онкологический диспансер. При обращении было установлено наличие периферической лимфоаденопатии, а так же присутствовали симптомы интоксикации. На момент дебюта заболевания пациенту было 80 лет. Из сопутствующей патологии отмечено следующее: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (2012 г.). АВ-блокада III ст., имплантация ЭКС (2012 г.). ХСН I, ФК II. Гипертоническая болезнь III стадия, степень III, риск 4. Так же в 2011 году пациенту проведен курс рентген-терапии по поводу базальноклеточного рака кожи лба.

В соответствии с клиническими рекомендациями в сентябре 2016 года пациенту произведена биопсия подмышечного лимфоузла справа, трепанобиопсия костного мозга. Диагноз был подтвержден морфологически и данными иммуногистохимического исследования — В клеточная мелко-клеточная лимфома, CD20+. Также методом иммунофенотипирования выявлена пролиферация В-лимфоцитов CD19+ CD5+ CD23+ CD20+ CD38+, характерная для хронического лимфолейкоза. В общем анализе крови на момент установления диагноза отмечены следующие показатели — лейкоцитоз  $43,4 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютный лимфоцитоз  $14,54 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 114 г/л, тромбоциты  $322 \times 10^9/\text{л}$ . Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие

del(17p) и/или мутаций TP53, а так же мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV). Мутаций не было выявлено. Проведена оценка международного прогностического индекса для ХЛЛ, сумма баллов составила 4, что соответствует высокому уровню прогрессирования [29]. Пациенту проведено ПЭТ КТ, констатировано поражение шейных, подмышечных, забрюшинных и внутритазовых лимфатических узлов. С учетом уровня гемоглобина более 100 г/л (114 г/л), тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$  ( $322 \times 10^9/\text{л}$ ) и поражения более трех лимфатических областей установлена стадия заболевания В по Binet [30]. Таким образом, на момент начала терапии установлен диагноз: Хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet.

Тогда же в 2016 году пациенту проведено 2 курса ПХТ в режиме R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) в качестве терапии первой линии. Выбор данного режима был обусловлен возрастом пациента и наличием массивного поражения. Но следует отметить, что при первом контрольном ПЭТ КТ от 03.02.2017 года констатирована прогрессия заболевания. Проведена смена режима терапии на R-B (ритуксимаб, бендамустин). Бендамустин — это старый препарат, который лишь недавно был тщательно исследован и добавлен в арсенал для лечения ХЛЛ [31]. Механизм действия бендамустина сложен и до конца не выяснен. В основном это включает индуцирование апоптоза посредством активации реакций стресса, связанных с повреждением ДНК, и ингибирования контрольных точек митоза, что приводит к митотической катастрофе, за которой следует гибель клеток [32]. Тем не менее, исследования *in vitro* показали, что цитотоксическая активность бендамустина на клеточных линиях ХЛЛ, синергически усиливается добавлением ритуксимаба [33]. На фоне терапии бендамустином в комбинации с ритуксимабом у пациента развились базально-клеточные карциномы кожи лба и

правого предплечья, по поводу чего в период с 17.11.2017 г. по 30.11.2017 г. проведена лучевая терапия на область кожи лба СОД 4000 сГр, на область кожи правого предплечья СОД 1000 сГр.

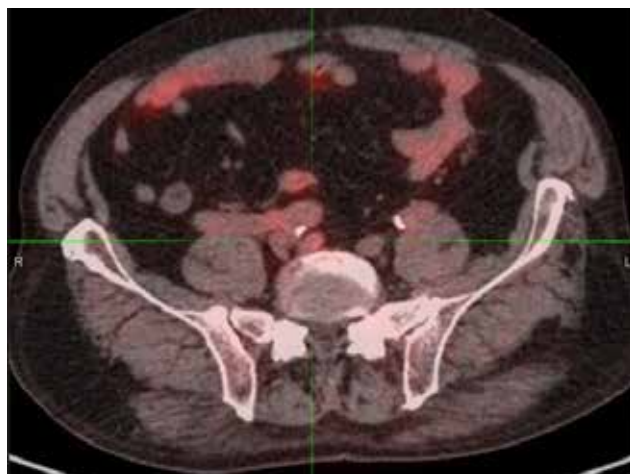
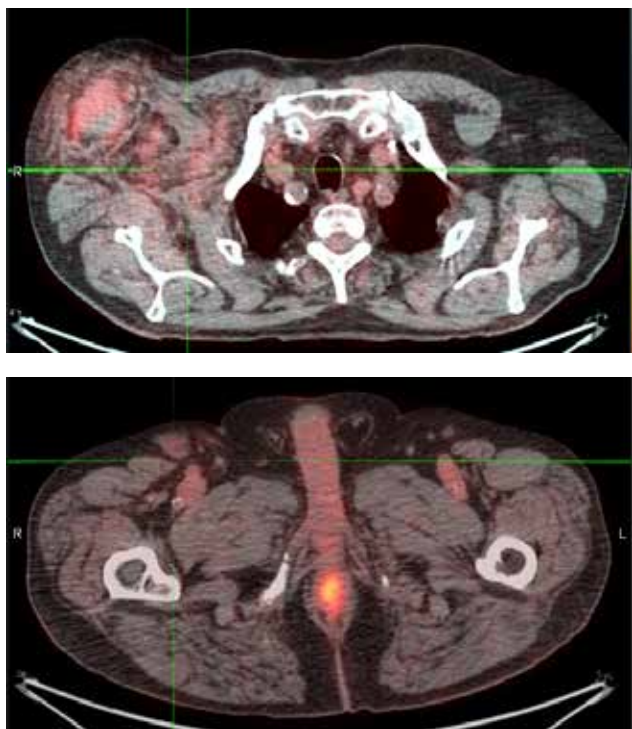
После трех курсов терапии в режиме бендамустина и ритуксимаб была достигнута стабилизация заболевания, и с учетом возраста пациента, а также сопутствующей патологии решено оставить на динамическом наблюдении без специального лечения. На момент окончания второй линии терапии показатели периферической крови нормализовались — лейкоциты  $6,3 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты  $1,4 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 121 г/л, тромбоциты  $301 \times 10^9/\text{л}$  по данным ПЭТ КТ констатирована стабилизация заболевания.

В ноябре 2018 года, то есть более чем через 16 месяцев с момента окончания терапии второй линии зарегистрирована прогрессия заболевания. Прогрессирование подтверждено данными ПЭТ КТ от 15.11.2018 года в виде нарастания количества и активности специфически пораженных лимфатических узлов. Также отмечено нарастание абсолютного лимфоцитоза до  $34,8 \times 10^9/\text{л}$ , причем следует отметить, что основные жалобы пациента были связаны с конгломератами увеличенных лимфатических узлов в подмышечных областях с обеих сторон, что существенно снижало качество жизни пациента. С учетом выше изложенных обстоятельств пациенту проведен курс лучевой терапии в период 26.11.2018 г. по 14.12.2018 г. на подмышечные лимфоузлы с обеих сторон (СОД 30 Гр). Констатирована стабилизация заболевания, которая сохранялась до мая 2018 года. В мае 2018 года очередное прогрессирование заболевания, подтвержденное данными ПЭТ КТ и клиническими анализами. С учетом коморбидности пациента начата терапия ритуксимабом в монорежиме подкожной формой в дозе 1400 мг. С 08.05.2019 г. по 10.09.2019 г. проведена иммунотерапия ритуксимабом в подкожной форме в дозе 1400 мг, суммарно 6 введе-

ний. Достигнута стабилизация заболевания. Также следует отметить, что в 2018 году пациент перенес коронарографию и стентирование коронарных артерий.

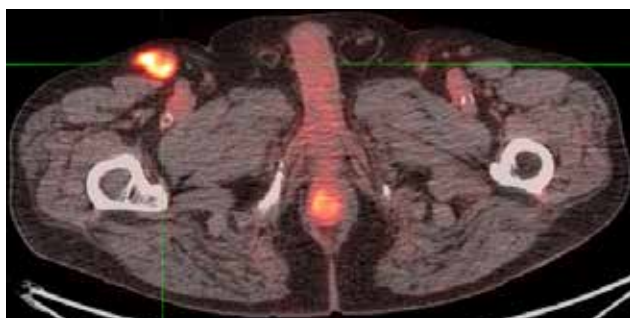
В январе 2020 года пациент вновь обратился с жалобами на нарастание слабости, по данным ПЭТ КТ констатирована прогрессия заболевания. С 13.01.2020 г. по 13.03.2020 г. проведено 3 курса химиотерапии в режиме G-B (обинутузумаб, бендамустин). Благодаря демонстрации эффективности бендамустина *in vitro* в клеточных линиях ХЛЛ, он стал привлекательным средством для терапии ХЛЛ [34]. Ключевым исследованием является сравнение бендамустина ( $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  в 1 и 2 дни цикла) с хлорамбуцилом ( $0,8 \text{ мг}/\text{кг}$  в 1 и 15 дни) у 319 пациентов в течение 6 курсов терапии [35]. Основной целью исследования было достижение ЧОО у 68% в группе бендамустина по сравнению с 31% в группе хлорамбуцила. Также преимущество было отмечено в улучшении ВБП с медианой 21,6 месяцев в группе бендамустина по сравнению всего с 8,3 месяцами в группе хлорамбуцила. Также была подтверждена целесообразность применения обинутузумаба в комбинации с бендамустином в дозе  $90 \text{ мг}/\text{м}^2$  (G-B) в исследовании IB фазы GALTON [36]. Число пациентов в группе G-B составило 20 с впечатляющим показателем ЧОО 90%. После медианы наблюдения в 23,5 месяца ни один из пациентов не спрессиоровал и не умер. Уровень безопасности был управляемым, при этом наиболее заметным побочным эффектом была реакция, связанная с инфузией, у 90% пациентов, возникающая преимущественно при первом цикле G-B.

На фоне проводимой химиотерапии у пациента развился вторичный иммунодефицит, с октября по декабрь 2020 г. проводилась терапия иммуноглобулинами (Привиджен 1 раз в 4 недели). Ухудшение самочувствия с января 2021 г. в виде роста подмышечных лимфоузлов, нарастания болевого синдрома, общей слабости. По данным ПЭТ/КТ от 29.01.2021 г. — увеличение размеров лимфо-



**Рис. 2.** Данные ПЭТ КТ от 29.01.2021 г. Справа подмышечные лимфоузлы — множественные, активны 42x25 мм SUVmax 3,6. Наружный подвздошный лимфоузел справа 14 мм SUVmax 1,6. Ретрокуральные лимфоузлы до 16 мм SUVmax 2,7

**Fig. 2.** PET CT data from 29.01.2021. On the right axillary lymph nodes — multiple, active 42x25 mm SUVmax 3,6. External iliac lymph node on the right 14 mm SUVmax 1,6. Retrocrural lymph nodes up to 16 mm SUVmax 2,7



**Рис. 3.** Данные ПЭТ КТ от 25.08.2021 г. Периферические лимфоузлы: справа подмышечные, подключичные — множественные, рост фиксации ФДГ прежних размеров, 38x20 мм SUVmax 7,3. Тазовые и периферические лимфоузлы: тазовые, паховые — с ростом активности в динамике, 13 мм SUVmax 2,6, 18 мм SUVmax 5,5, 23x16 мм SUVmax 6,8. 4 балла по шкале Deauville

**Fig. 3.** PET CT data from 25.08.2021. Peripheral lymph nodes: axillary on the right, subclavian — multiple, growth of FDG fixation of the previous size, 38x20 mm SUVmax 7,3. Pelvic and peripheral lymph nodes: pelvic, inguinal — with an increase in activity in dynamics, 13 mm SUVmax 2,6, 18 mm SUVmax 5,5, 23x16 mm SUVmax 6,8. 4 points on the Deauville scale

узлов выше и ниже диафрагмы (рис. 2а-в). Констатирована прогрессия заболевания.

С 02.02.2021 г. по 10.02.2021 г. проведен 1 курс противорецидивной химиотерапии 4 линии в режиме СЕРР (циклофосфамид, этопозид, дакарбазин, преднизолон) с редукцией доз химиопрепаратов на 30% в связи с коморбидностью пациента. После курса химиотерапии отмечена гематологическая токсичность — тромбоцитопения III ст., анемия II ст., усиление слабости до III ст. Таким образом, констатирована непереносимость химиотерапии на тот момент. Пациент находился на динамическом наблюдении до марта 2021 года. По данным ПЭТ КТ рост очагов (рис. 3а-в).

Рассмотрев возможные варианты лечения данного пациента, с 02.03.2021 г. начата лекарственная противоопухолевая терапия 5 линии акалабрутинибом в монорежиме. Терапия начата в стандартной дозировке акалабрутиниба по 100 мг, внутрь независимо от приема пищи, 2 раза в сутки в течение 30 дней, общей дозой за курс 6000 мг.

На контрольном ПЭТ КТ через три месяца терапии зарегистрирован частичный ответ (рис. 4а-в).

На фоне проводимой терапии акалабрутинибом в 2021 году пациенту проведен курс лучевой терапии на область кожи левого плеча СОД 1000 сГр по поводу базальноклеточного рака кожи.

Из нежелательных явлений следует отметить жалобы пациента на головную боль в течении первых 3-4 недель терапии, эпизоды диареи II степени, артралгию. Нежелательные явления не потребовали редукции дозы акалабрутиниба.

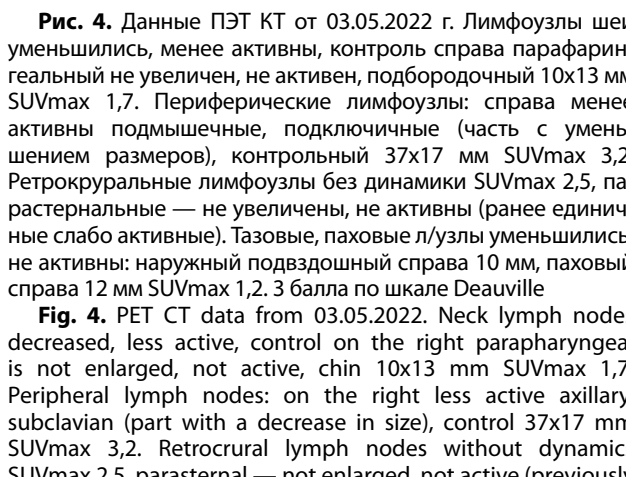
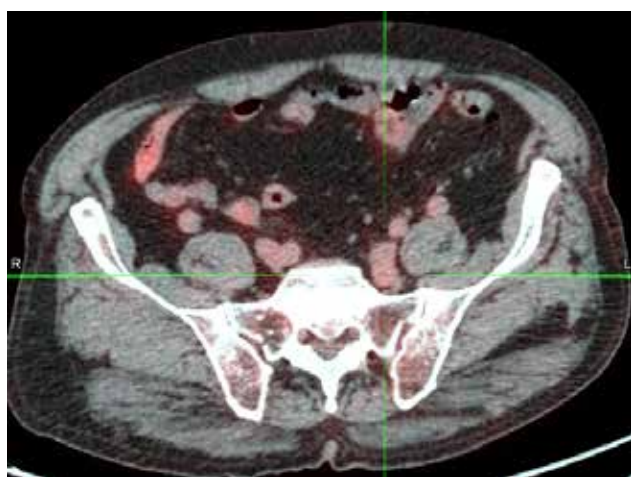
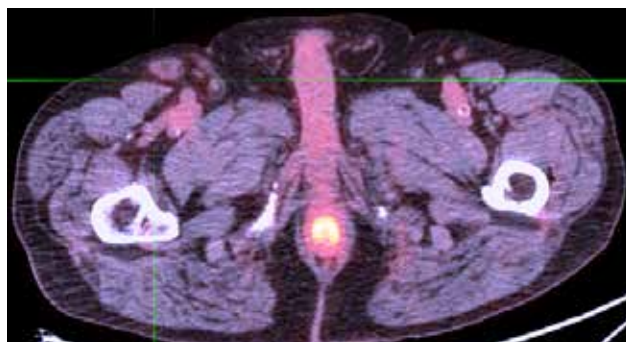
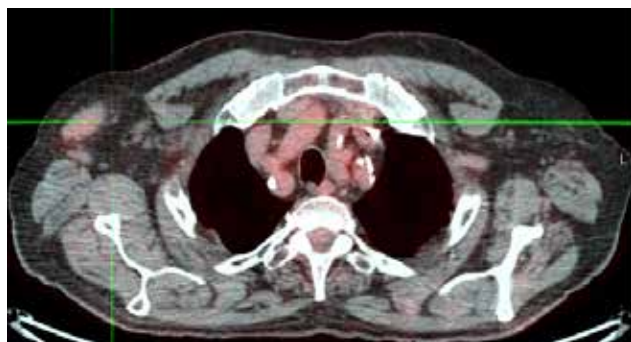
В настоящее время пациент продолжает терапию акалабрутинибом по 100 мг два раза в сутки в течение 24 месяцев. Сохраняется частичный ответ на проводимую терапию. Следует отметить, что при рецидивах повторной биопсии лимфатических узлов не выполнялись ввиду отказа пациента.

### **Обсуждение**

Современные возможности терапии ХЛЛ позволяют достичь высоких показателей как ВБП, так и ОВ. В приведенном клиническом наблюдении акалабрутиниб назначен в 5 линии терапии ХЛЛ. Мы ожидали результатов в терапии соответствующие результатам первого исследования по оценке эффективности акалабрутиниба в лечении ХЛЛ, ACE-CL-001 (NCT02029443) Ib/II фазы опубликованым J. Byrd и соавт. в 2020 г. В это исследование вошли пациенты, ранее не получавшие лечение, и пациенты с рецидивами ХЛЛ, а также имеющие ХЛЛ высокого риска и непереносимость ибрутиниба. Монотерапия акалабрутинибом продемонстрировала высокую ЧОО наряду с большой продолжительностью ремиссий у пациентов с рецидивами ХЛЛ (n=134) [37]. Так же в исследовании ACE-CL-001 в когорте первичных пациентов (n=99) ЧОО для акалабрутиниба составила 97% при медиане срока наблюдения 42 мес. [38]. В исследовании II фазы (ACE-CL-208; NCT02717611), в которое включены 60 пациентов с рецидивами ХЛЛ с непереносимостью ибрутиниба из-за нежелательных явлений 3–4-й степени, 3 (5%) достигли полной ремиссии и 40 (67%) — частичной ремиссии [39].

Необходимо отметить, что пациент в приведенном клиническом случае являлся достаточно коморбидным с массой сопутствующей патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, АВ-блокада III ст., в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Также на момент начала терапии акалабрутинибом пациенту было 84 года. Во время применения акалабрутиниба нежелательные явления обычно незначительны (1–2-я степень), и частота их со временем при продолжении терапии снижается [40, 41]. Тем не менее у акалабрутиниба есть преимущества по сравнению с ибрутинибом с точки зрения лучшей переносимости. В первую очередь реги-





**Рис. 4.** Данные ПЭТ КТ от 03.05.2022 г. Лимфоузлы шеи уменьшились, менее активны, контроль справа парафарингеальный не увеличен, не активен, подбородочный 10x13 мм SUVmax 1,7. Периферические лимфоузлы: справа менее активны подмышечные, подключичные (часть с уменьшением размеров), контрольный 37x17 мм SUVmax 3,2. Ретрокруральные лимфоузлы без динамики SUVmax 2,5, парастеральные — не увеличены, не активны (ранее единичные слабо активные). Тазовые, паховые л/узлы уменьшились, не активны: наружный подвздошный справа 10 мм, паховый справа 12 мм SUVmax 1,2. 3 балла по шкале Deauville

**Fig. 4.** PET CT data from 03.05.2022. Neck lymph nodes decreased, less active, control on the right parapharyngeal is not enlarged, not active, chin 10x13 mm SUVmax 1,7. Peripheral lymph nodes: on the right less active axillary, subclavian (part with a decrease in size), control 37x17 mm SUVmax 3,2. Retrocrural lymph nodes without dynamics SUVmax 2,5, parasternal — not enlarged, not active (previously

isolated weakly active). Pelvic, inguinal lymph nodes have decreased, are not active: external iliac on the right 10 mm, inguinal on the right 12 mm SUVmax 1,2. 3 points on the Deauville scale

стрировалось меньшее число геморрагических осложнений 3-й степени или более — частых причин прекращения приема ибрутиниба [42]. Для пациента с сопутствующей кардиогенной патологией более важным представляется кардиотоксичность терапии. В отличие от ибрутиниба акалабрутиниб приводил к меньшей гибели клеток как предсердных, так и желудочковых кардиомиоцитов ( $p < 0,0001$ ), что согласуется с выводами о том, что акалабрутиниб обладает меньшей кардиотоксичностью в сравнении с ибрутинибом [43]. Это особенно важно для пожилых пациентов, у которых больше риск непереносимости ибрутиниба и фибрилляции предсердий а также внезапной смерти [44].

### **Заключение**

Акалабрутиниб является более мощным и селективным необратимым ингибитором

тирозинкиназы Брутона. В отличие от ибрутиниба он имеет минимальную активность против нецелевых киназ (EGFR, ИТК, SRC), что напрямую связано с меньшей частотой развития побочных эффектов. Так же следует отметить удовлетворительную переносимость акалабрутиниба пожилыми пациентами с сопутствующей патологией. Характер нежелательных явлений у акалабрутиниба, таких как головные боли, кашель следует учитывать при терапии этим препаратом. Продемонстрированное клиническое наблюдение подтверждает эффективность акалабрутиниба у пожилого пациента с массой сердечно-сосудистой патологии, а также минимальное количество нежелательных явлений. Терапия на протяжении 24 месяцев не выявила каких-либо не типичных нежелательных явлений, чем те, что отмечены в клинических исследованиях.

**Литература**

1. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>; 2021.
2. Sant M., Allemani C., Tereanu C., et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project // *Blood*. — 2010. — 116. — P. 3724-3734.
3. Yang C., Zhang X. Incidence survey of leukemia in China // *Chin Med. Sci J.* — 1991. — 6. — P. 65-70.
4. Bassig B.A., Au W.Y., Mang O., et al. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010 // *Cancer Epidemiol.* — 2016. — 42. — P. 15-23.
5. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // *Blood*. — 2018. — 131. — P. 2745-2760.
6. Kikushige Y., Ishikawa F., Miyamoto T., et al. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Cell*. — 2011. — 20. — P. 246-259.
7. Landau D.A., Tausch E., Taylor-Weiner A.N., et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse // *Nature*. — 2015. — 526. — P. 525-530.
8. Klein U., Lia M., Crespo M., et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Cell*. — 2010. — 17. — P. 28-40.
9. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet*. — 2010. — 376. — P. 1164-1174.
10. Zenz T., Vollmer D., Trbusek M., et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations // *Leukemia*. — 2010. — 24. — P. 2072-2079.
11. Wen T., Wang J., Shi Y., et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: Drug development advances // *Leukemia*. — 2021. — 35. — P. 312-332.
12. Kil L.P., de Bruijn M.J., van Hulst J.A., et al. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia // *Am. J. Blood Res.* — 2013. — 3. — P. 71-83.
13. de Rooij M.F., Kuil A., Geest C.R., et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. — 2012. — 119. — P. 2590-2594.
14. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 373. — P. 2425-2437.
15. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — 371. — P. 213-223.
16. Ghia P., Pluta A., Wach M., et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — 38. — P. 2849-2861.
17. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W., et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): A randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet*. — 2020. — 395. — P. 1278-1291.
18. Barf T., Covey T., Izumi R., et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2017. — 363. — P. 240-252.
19. Imbruvica [package insert]. Sunnyvale, CA; Horsham, PA, Pharmacyclics; Janssen Biotech, 2020.
20. Byrd J.C., Hillmen P., O'Brien S., et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab // *Blood*. — 2019. — 133. — P. 2031-2042.
21. Burger J.A., Barr P.M., Robak T., et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study // *Leukemia*. — 2020. — 34. — P. 787-798.
22. Caldeira D., Alves D., Costa J., et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. — 2019. — 14. — P. e0211228.
23. Byrd J.C., Harrington B., O'Brien S., et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — 374. — P. 323-332.
24. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., et al. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. — 2021. — 137. — P. 3327-3328.
25. Byrd J.C., Wierda W.G., Schuh A., et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Updated phase 2 results // *Blood*. — 2020. — 135. — P. 1204-1213.
26. Awan F.T., Schuh A., Brown J.R., et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib // *Blood Adv.* — 2019. — 3. — P. 1553-1562.
27. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lympho-

- cytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // *Blood*. — 2008. — 111. — P. 5446-5456.
28. Byrd J.C., Hillmen P., Ghia P., et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2021, Nov 1. — 39 (31). — P. 3441-3452.  
doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26.  
PMID: 34310172; PMCID: PMC8547923
29. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLLPI): a meta-analysis of individual patient data // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group. — 2016. — Vol. 17, №6. — P. 779-790.
30. Hallek M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // *Blood.* American Society of Hematology. — 2018. — Vol. 131, №25. — P. 2745-2760.
31. Cheson B.D. & Rummel M.J. Bendamustine: rebirth of an old drug // *Journal of Clinical Oncology*. — 2009. — 27. — P. 1492-1501.
32. Leoni L.M., Bailey B., Reifert J., et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents // *Clinical Cancer Research*. — 2008. — 14. — P. 309-317.
33. Rummel M.J., Chow K.U., Hoelzer D., et al. In vitro studies with bendamustine: enhanced activity in combination with rituximab // *Seminars in Oncology*. — 2002. — 29. — P. 12-14.
34. Schwänen C., Hecker T., Hübinger G., et al. In vitro evaluation of bendamustine induced apoptosis in B-chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia*. — 2002. — 16. — P. 2096-105.
35. Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A., et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — 27. — P. 4378-84.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8389>
36. Brown J.R., O'Brien S., Kingsley C.D., et al. Obinutuzumab plus fludarabine/cyclophosphamide or bendamustine in the initial therapy of CLL patients: the phase 1b GALTON trial // *Blood*. — 2015. — 125. — P. 2779-85.
37. Петренко А.А., Кислова М.И., Дмитриева Е.А., и др. Акалбрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных // *Современная онкология*. — 2021. — 23 (2). — С. 332-338.
38. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., et al. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Mature results from phase II study demonstrating durable remissions and long-term tolerability // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — 38 (15suppl.). — P. 8024.  
doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.8024
39. Rogers K.A., Thompson P.A., Allan J.N., et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib (IBR)-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — 37 (15 suppl.). — P. 7530.  
doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.7530
40. Byrd J.C., Owen R., O'Brien S.M., et al. Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in hematologic malignancies // *Blood*. — 2017. — 130 (Suppl. 1). — P. 4326.
41. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 369 (1). — P. 32-42.  
doi: 10.1056/NEJMoa1215637
42. Stephens D.M., Byrd J.C. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. — 2019. — 133 (12). — P. 1298-307. doi: 10.1182/blood-2018-11-846808
43. Shafaattalab S., Lin E., Christidi E., et al. Ibrutinib Displays Atrial-Specific Toxicity in Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes // *Stem Cell Reports*. — 2019. — 12 (5). — P. 996-1006.  
doi: 10.1016/j.stemcr.2019.03.011
44. Salem J.E., Manouchehri A., Bretagne M., et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2019. — 74 (13). — P. 1667-8.

## **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 метаданных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте [www.oncovestnik.ru](http://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](mailto: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](http://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](http://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 А4:

- 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 6x9 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 именуется 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](http://www.udc.biblio.uspu.ru), [www.kod-udk.narod.ru](http://www.kod-udk.narod.ru), [www.gyrnal.ru](http://www.gyrnal.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 под-разделы:

- 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 составляется 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/> (ресурс платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу [www.amwa.org](http://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](http://www.councilscienceeditors.org) (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу [www.sspnet.org](http://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 максимального 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, процентах), 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.

Пристатейный 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) Опубл. 10.09.2012. Бюлл. 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 абстрактном 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 абстрактном 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 абстрактном 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 пристатейном 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 6x9 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](http://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).