

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

ГИБРИДНЫЕ ЛАПАРОЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ КРУПНЫХ ПОЛИПОВ
ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

ЗУБЧАТЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ.
АКТУАЛЬНЫЙ ОБЗОР

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО
ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ
У ОПИОИДЗАВИСИМОГО ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПОДВОДНЫЕ
КАМНИ

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМ ДЛЯ НЕЗАВИСИМОЙ
ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

1 TOM 3 / VOLUME 3
2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

1
ТОМ 3
2023

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов
Адрес редакции и издательства:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru
Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Веры Борисовне

Редактор **Е.М. Печерская**
Корректоры **Е.С. Самойлова**
Дизайн и верстка:
Е.В. Степанова
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций,
ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021 г.
При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «MD-Onco» обязательна.
Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)
MD-Onco. 2023.
Том 3, № 1. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2022

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».

127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19

Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Онкология головы и шеи

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пужеду Роберто, профессор, оториноларинголог, Clinica ORL (Кальяри, Италия)

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Гущин Вадим Викторович, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Мерсу (Балтимор, США)

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гшвенд Юрген, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

Онкоколопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Теккис Пэрис, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мутлу Арат, профессор, директор отделения ТТСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кричевский Лев Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Куайя Эмилио, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

Чекини Дженнет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Керимов Полад Акшин оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)

Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматцуренович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

The purpose of the journal is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

1
VOL. 3
2023

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.

www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru

Editor **E.M. Pecherskaya**

Proofreader

E.S. Samoylova

Designer and maker-up

E.V. Stepanova

Subscription & Distribution
Service

I.V. Shurgaeva

base@abvpress.ru

Project Manager

A.V. Donskih

a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PI No. FS77-81466 dated 03 August 2021).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "MD-Onco".

The editorial board is not responsible for advertising content. The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2023.
Volume 3, No. 1. 1–72.

© PH "ABV-Press", 2022

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd,
Moscow, 127273.

3,500 copies.
Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov, Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., DSc, MD, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center, head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Fedenko, Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., DSc, MD, Professor, member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); deputy chairman of the Association for scientific and long-term development of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina, Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD**Oncology of the head and neck**

Kutukova, Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Puxeddu, Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)

Thoracoabdominal oncology

Akbarov, Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)

Allakhverdiev, Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Oncological gynecology

Aminova, Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Gallyamov, Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guschin, Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)

Oncological urology

Panakhov, Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Figurin, Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gschwend, Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)

Oncological proctology

Nevolskikh, Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rasulov, Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Tekkis, Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)

Oncology of the bones and skin

Kulaga, Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Musaev, Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

TePLYakov, Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oncological hematology

Iskhakov, Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)

Klyasova, Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Москва, Россия)

Mutlu, Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz, Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krichevskiy, Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gruzdev, Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva, Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Quaia, Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)

Chekalova, Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)

Antitumor therapy

Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)

Chekini, Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)

Clinical immunology

Gritsova, Ludmila Y., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko, Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pediatric oncology

Akhaladze, Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev, Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kerimov, Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev, Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Davydov, Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)

Kaner, Dmitry Y., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)

Kaprin, Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kit, Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov on Don, Russia)

Levchenko, Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Parkhanov, Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Stroyakovskiy, Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Choynzonov, Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- Е.В. Глухов, М.М. Давыдов, А.А. Филатов, М.С. Шогенов, Е.В. Дементьева*
Успешное лечение распространенного гнойного перитонита. Клиническое наблюдение 16
- А.О. Расулов, З.Р. Расулов, Ж.М. Мадьяров, А.Э. Куликов, Ш.А. Алишихов, Ю.Э. Львова, Р.А. Расулов*
Гибридные лапароэндоскопические технологии в лечении крупных полипов ободочной кишки 22
- В.В. Верещак, И.Н. Юричев*
Зубчатые образования толстой кишки. Актуальный обзор 30
- В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, Е.В. Глухов*
Периоперационное обезболивание у опиоидзависимого пациента с хронической болью: современные подходы и подводные камни. Описание клинического случая 38

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- Б.Г. Пхешхова, А.М. Мудунов, М.Б. Пак, П.А. Зейналова, А.Ф. Бацев*
Опыт успешного применения иммунотерапии в лечении местно-распространенного неоперабельного плоскоклеточного рака кожи волосистой части головы 48
- Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Г.Ф. Аллахвердиева, А.Г. Жуков, Т.Т. Валиев*
Применение обинутузумаба в терапии пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» 53

РЕДКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева, Т.Т. Валиев, А.Г. Жуков, Н.А. Купрышина*
Применение систем для независимой пролонгированной инфузионной терапии в лечении пациентов с гемобластомами. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» 61

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

- Д.А. Чекини*
Алгоритм коррекции анемии у онкологических больных 68

CONTENTS

NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

<i>E.V. Glukhov, M.M. Davydov, A.A. Filatov, M.S. Shogenov, E.V. Dementieva</i> Successful treatment of advanced purulent peritonitis. Clinical case	16
<i>A.O. Rasulov, Z.R. Rasulov, J.M. Madyarov, A.E. Kulikov, Sh.A. Alishikhov, Yu.E. Lviv, R.A. Rasulov</i> Hybrid laparoendoscopic technologies in treatment of large colon polyps	22
<i>V.V. Vereshchak, I.N. Iurichev</i> Serrated colonic lesions. Current review	30
<i>V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, E.V. Glukhov</i> Perioperative pain management in opioid-dependent patient with chronic pain: Current approaches and hidden dangers. Clinical case	38

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

<i>B.G. Pkeshkhova, A.M. Mudunov, M.B. Pak, P.A. Zeynalova, A.F. Batsev</i> Experience of successful use of immunotherapy in treatment of locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the hairy part of the head	48
<i>Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, G.F. Allakhverdieva, A.G. Zhukov, T.T. Valiev</i> Use of obinutuzumab in therapy of patients with newly diagnosed follicular lymphoma. Experience of the Oncohematology Division of the Clinical Hospital “Lapino”	53

RARE COMPLICATIONS, QUALITY OF LIFE, AND FOLLOW-UP CARE OF ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

<i>Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, T.T. Valiev, A.G. Zhukov, N.A. Kupryshina</i> Application of autonomous extended infusion therapy systems in treatment of patients with hemoblastoses. Experience of the Oncohematology Division of the Clinical Hospital “Lapino”	61
--	----

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

<i>J.A. Chekini</i> Algorithm of anemia correction in oncological patients	68
--	----

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-16-21

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. Глухов¹, М.М. Давыдов^{1,2}, А.А. Филатов¹, М.С. Шогенов¹, Е.В. Дементьева¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Евгений Вячеславович Глухов drgluhov@mail.ru

Распространенный перитонит остается одной из актуальных проблем в urgentной хирургии. В связи с этим совершенствование хирургических методов ведения пациентов является важной задачей современной хирургии. В данной статье представлен клинический случай эффективного лечения перитонита, абдоминального сепсиса на фоне несостоятельности илеотрансверзоанастомоза. Пациентке с разлитым фибринозно-гнойным перитонитом выполняли хирургические вмешательства с использованием VAC-системы, тактики damage control.

Ключевые слова: перитонит, абдоминальный сепсис, VAC-система, хирургия damage control, релапаротомия

Для цитирования: Глухов Е.В., Давыдов М.М., Филатов А.А. и др. Успешное лечение распространенного гнойного перитонита. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(1):16–21. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-16-21

SUCCESSFUL TREATMENT OF ADVANCED PURULENT PERITONITIS. CLINICAL CASE

E.V. Glukhov¹, M.M. Davydov^{1,2}, A.A. Filatov¹, M.S. Shogenov¹, E.V. Dementieva¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Evgeny Vyacheslavovich Glukhov drgluhov@mail.ru

The advanced purulent peritonitis is one of the urgent problems in urgent surgery. The improvement of surgical research methods is one of important problem of nowadays surgery. The article presents a clinical case of effective treatment of peritonitis, abdominal sepsis in the context of ileotransverse anastomosis failure. Female patient with generalized fibrinous purulent peritonitis underwent surgical interventions using VAC system, damage control tactics.

Keywords: peritonit, abdominal sepsis, VAC system, damage control surgery, relaparotomy

For citation: Glukhov E.V., Davydov M.M., Filatov A.A. et al. Successful treatment of advanced purulent peritonitis. Clinical case. MD-Onco 2023;3(1):16–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-16-21

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения распространенного перитонита на сегодняшний день не утратила своей актуальности, что обусловлено сохраняющимися высокими показателями летальности, которая за последние 20 лет почти не снизилась и составляет около 20 %, а при сочетании с абдоминальным сепсисом – до 40–60 %, по данным разных авторов [1, 2]. Такие показатели связаны со значительным увеличением числа пациентов пожилого возраста, имеющих сопутствующую патологию [2, 3]. Среди хирургических патологий наиболее часто

к возникновению перитонита приводит перфорация полого органа. Тяжелые формы гнойного перитонита достаточно часто ведут к развитию абдоминального сепсиса [2].

Абдоминальный сепсис – патологический процесс, характеризующийся синдромом системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome) в ответ на развитие деструктивных процессов в брюшной полости и забрюшинном пространстве и сопровождающийся признаками полиорганной недостаточности. Ведущая роль в развитии абдоминального

сепсиса у больных с распространенным гнойным перитонитом отводится синдрому энтеральной недостаточности, что приводит к транслокации кишечной микрофлоры [3, 4]. Основными критериями абдоминального сепсиса являются наличие четко установленного очага абдоминальной инфекции, хирургическая санация которого невозможна за один этап, и необходимы санационные хирургические вмешательства; высокий риск развития абдоминального компартмент-синдрома [1, 4].

Абдоминальный сепсис способствует развитию внутрибрюшной гипертензии и компартмент-синдрома, который характеризуется стойким или повторяющимся повышением внутрибрюшного давления более 12 мм рт. ст. [5]. В имеющихся доказательных исследованиях внутрибрюшная гипертензия всегда связана с осложненным течением заболевания и высокой послеоперационной летальностью [6]. Внутрибрюшная гипертензия приводит к дисфункции органов живота в связи с уменьшением их перфузии, что способствует возникновению сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, поражению почек, центральной нервной системы и требует интенсивной терапии, хирургического лечения в виде декомпрессии (назоинтестинальная интубация, ведение в виде лапаростомы) [7, 8].

Основными целями хирургических вмешательств при перитоните являются контроль источника инфекции, санация и дренирование брюшной полости, декомпрессия желудочно-кишечного тракта. Большое место отводится этиотропной антибиотикотерапии, интенсивной терапии полиорганной недостаточности [5, 7].

Существует 3 основных метода хирургического ведения пациента с перитонитом: 1) релапаротомия по плану, когда оперативное вмешательство осуществляется через 24–72 ч; 2) релапаротомия «по требованию», при возникновении послеоперационных осложнений (но оба эти метода увеличивают риск возникновения внутрибрюшного компартмент-синдрома); 3) «открытый живот» (open abdomen), при котором края передней брюшной стенки не сшиваются, органы брюшной полости закрываются биологически инертными материалами [9].

Показаниями к программированной повторной санации брюшной полости при перитоните являются: повышенное внутрибрюшное давление в конце операции в связи с выраженным отеком органов брюшной полости или забрюшинной клетчатки; невозможность полного устранения или недостаточность однократной санации источника инфекции; критическое состояние больного, не позволяющее выполнить операцию в полном объеме (стратегия damage control); необходимость последующего этапного удаления нежизнеспособных тканей; неуверенность в жизнеспособности кишечника [4, 5]. Использование метода «открытого живота» предпочтительнее у па-

циентов с септическим шоком, неустраняемым источником перитонита, абдоминальным компартмент-синдромом, особенно при возможности проведения терапии отрицательным давлением (negative pressure wound therapy, NPWT), хотя и имеет более высокий риск развития кишечных свищей, интраабдоминальных абсцессов, формирования фиксированной лапаростомы [5, 10, 11]. В настоящее время вакуум-ассистированная лапаростома считается предпочтительной методикой временного закрытия брюшной полости при распространенном перитоните [12].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Р., 72 лет, 29.10.2022 госпитализирована в хирургическое отделение городского стационара с диагнозом: опухоль восходящего отдела ободочной кишки (без гистологической верификации) с инвагинацией, разлитой серозно-геморрагический перитонит, анемия средней степени тяжести. В тот же день выполнены диагностическая лапароскопия, лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, санация, дренирование брюшной полости. Проводилась консервативная терапия с незначительным положительным эффектом. Во время госпитализации диагностирована новая коронавирусная инфекция, в связи с чем планировался перевод в инфекционный стационар, но пациентка от перевода отказалась. Выписана из хирургического стационара 16.11.2022 на амбулаторный этап лечения.

В течение нескольких дней пациентка отметила ухудшение общего состояния в виде нарастания слабости, повышения температуры тела до 39–40 °С, боли в животе. Самостоятельно обратилась в Клинический госпиталь «Лапино».

При осмотре дежурным хирургом в приемном отделении: состояние тяжелое, живот мягкий, болезненный во всех отделах. По срединной линии в области послеоперационного рубца эвентрация размерами 6 × 7 см. Перистальтика не выслушивается, перитонеальные симптомы положительные, при перкуссии живота – тимпанический звук. Отмечалась умеренная гипотония: артериальное давление 91/63 мм рт. ст. С учетом тяжести состояния госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Результаты обследования. *Общий анализ крови: гемоглобин – 95 г/л, лейкоциты – $11,91 \times 10^9$ /л, миелоциты – 4 %, метамиелоциты – 7 %, палочкоядерные – 22 %, остальные показатели в пределах референсных значений.*

Биохимический анализ крови: общий белок – 36,3 г/л, альбумин – 17,2 г/л, мочевины – 12 ммоль/л, креатинин – 150 мкмоль/л, С-реактивный белок – 348 мг/л, прокальцитонин – 11,79 нг/мл.

Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости (рис. 1): в плевральных полостях определяется выпот толщиной до 19 мм

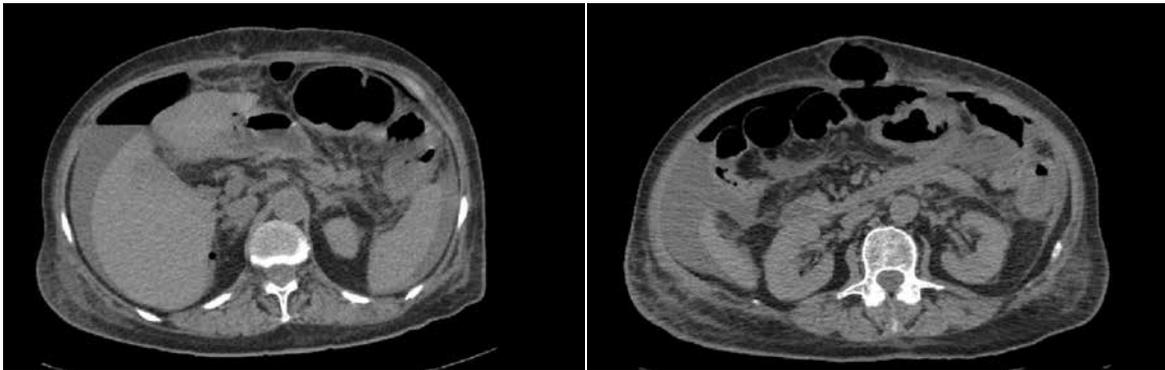


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости при поступлении
Fig. 1. Computed tomography of the abdominal organs at admission

справа и 11 мм слева. Сердце не увеличено. В полости перикарда выпот толщиной до 28 мм. Клетчатка брюшной полости, малого таза инфильтрирована. В брюшной полости определяются воздух толщиной до 37 мм по переднему контуру печени, выпот толщиной до 35 мм перигепатически, 19 мм перилиенально, 29 мм – в области правого латерального канала, в полости малого таза – до 8 мм. В мезогастррии определяется отграниченная воздушная полость, распространяющаяся на подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки, аксиальными размерами до 57 × 51 мм, высотой до 99 мм (в подкожной клетчатке). Петли тонкой кишки не расширены. Отмечаются умеренное утолщение стенок нисходящей ободочной, сигмовидной, прямой кишки, инфильтрация перифокальной клетчатки, неравномерное утолщение париетальной брюшины до 8 мм слева. В перед-

ней брюшной стенке слева определяется зона неомогенного уплотнения с включениями газовой плотности размером до 37 × 24 мм.

На основании клинико-инструментальных данных установлен диагноз: опухоль ободочной кишки, состояние после правосторонней гемиколэктомии от 29.10.2022. Перитонит, пневмоперитонеум, эвентрация, нагноение послеоперационной раны, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, новая коронавирусная инфекция, сепсис, полиорганная недостаточность.

Определены показания для экстренного оперативного вмешательства в объеме релапаротомии. После кратковременной интенсивной терапии в условиях реанимации 19.11.2023 выполнены релапаротомия, экстирпация илеотрансверзоанастомоза, назоинтестинальная интубация, санация брюшной полости, установка VAC-системы.

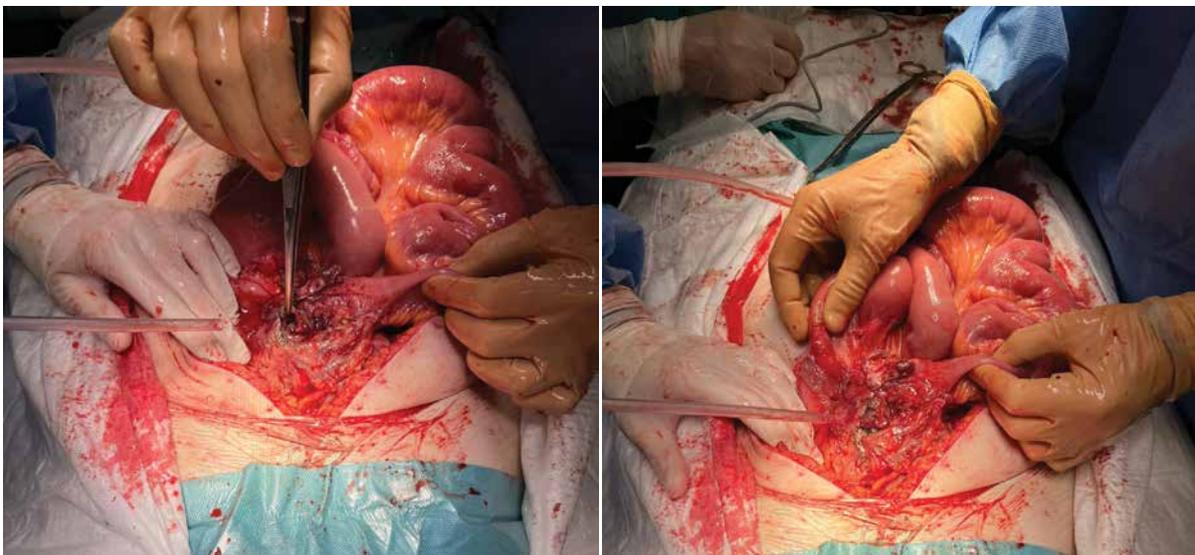


Рис. 2. Интраоперационные фотографии. Зона несостоятельности анастомоза
Fig. 2. Intraoperation photos. Area of anastomotic failure

Описание операции. Выполнена релапаротомия с обходом пупка слева. В верхней и средней трети послеоперационная рана грязно-серого цвета, содержит калово-гнойный экссудат. Взят материал для бактериологического исследования. Имеется расхождение краев апоневроза на протяжении 6 см. В брюшной полости 1,5 л гнойно-фибринозного экссудата (эвакуирован). Петли тонкой кишки расширены, не перистальтируют, на висцеральной и париетальной брюшине наложение фибрина. Петли тонкой кишки фиксированы друг к другу. В верхнем этаже брюшной полости инфильтрат размерами 20 × 15 см, состоящий из петель тонкой кишки, большого сальника, поперечно-ободочной кишки, желудка. В зоне илеотрансверзоанастомоза на передней стенке имеется дефект размерами 7 × 8 мм с поступлением кишечного отделяемого (рис. 2). Петли тонкой кишки разъединены. При дальнейшей ревизии между петель тонкой кишки обнаружены осумкованные жидкостные образования размерами от 3 × 3 до 4 × 5 см, содержащие гной. В подпеченочном пространстве – осумкованное жидкостное образование размерами 3 × 4 см. В малом тазу в маточно-прямокишечном и пузырьно-маточном пространстве имеется осумкованная жидкость, содержащая гной, размерами 8 × 7 см. Последние вскрыты, санированы. Выполнено пересечение инфильтрированной желудочно-ободочной связки с целью мобилизации илеотрансверзоанастомоза. Подвздошная кишка пересечена аппаратом УО-60 дистальнее илеотрансверзоанастомоза на 10 см. Мобилизована поперечно-ободочная кишка, пересечена аппаратом УО-60 проксимальнее анастомоза. Аппаратные швы укрыты кистными швами. Выполнено пересечение с перевязкой брыжейки подвздошной и поперечно-ободочной кишки удаляемого сегмента. Проведена экстирпация илеотрансверзоанастомоза. Выполнена назоинтестинальная интубация. Брюшная полость санирована раствором антисептика, осушена. Проверка на гемостаз – сухо. В брюшную полость установлена VAC-система.

Программные санации брюшной полости проводились каждые 48–72 ч. Отмечались положительная интраоперационная динамика в виде появления перистальтики стенки кишки, уменьшение количества выпота в брюшной полости и его серозный характер. Соматическое состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, проводились искусственная вентиляция легких (ИВЛ), вазопрессорная терапия раствором нор-адреналина со скоростью 0,6–0,8 мкг/кг. В связи с анурией на фоне стимуляции диуреза, нарастанием уровня маркеров почечного повреждения проводилась гемодиализация.

По результатам бактериологического исследования выпота брюшной полости была назначена антибиотикотерапия с учетом антибиотикочувствительности.

При бактериологическом исследовании выпота брюшной полости выявлены: *Acinetobacter baumannii*, чувствительные к гентамицину, тобрамицину, колистину; *Candida albicans*, чувствительные к флуконазолу, каспифунгину, амфотерицину В, микафунгину; *Enterococcus faecium*, чувствительные к линезолиду, ванкомицину, тигециклину. При бактериологическом исследовании крови: *Acinetobacter baumannii*, чувствительные к гентамицину, тобрамицину, колистину.

На 4-е сутки после первичной релапаротомии при очередной плановой санации брюшной полости с учетом положительной динамики по купированию перитонита (кишки не вздуты, активно перистальтируют, брюшина гладкая, блестящая, местами наложения фибрина, отсутствие выпота в брюшной полости) принято решение о восстановлении целостности пищеварительного тракта, сформирован илеотрансверзоанастомоз.

Далее проводились программные санации каждые 48 ч. Отмечалась положительная динамика по купированию перитонита: уменьшение наложения фибрина, количества серозного выпота в брюшной полости. Состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, что было обусловлено перитонитом, сепсисом, полиорганной недостаточностью, но с положительной динамикой в виде снижения доз вазопрессорной поддержки и уровня кислородной поддержки.

На 8-е сутки после первичной операции в связи с купированием явлений перитонита (петли кишки не вздуты, перистальтируют) принято решение об удалении назоинтестинального зонда, установке зонда для кормления в двенадцатиперстную кишку, ушивании апоневроза, установке VAC-системы на послеоперационную рану.

На 13-е сутки после поступления выполнено удаление VAC-системы из послеоперационной раны. Послеоперационная рана на всем протяжении очистилась, имелись активные грануляции без наложения фибрина. Выполнено дренирование раны на всем протяжении. Наложены узловы швы на кожу.

В состоянии пациентки наблюдалась выраженная положительная динамика: снижался уровень маркеров воспаления (прокальцитонина, С-реактивного белка, лейкоцитоза), требовались меньшие дозы вазопрессоров, началось отлучение от аппарата ИВЛ. Однако имелась олигоурия, что требовало проведения сеансов гемодиализации по показателям маркеров почечного повреждения. В период с 18.11.2022 по 09.12.2022 на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования перитонита, сепсиса, полиорганной недостаточности. Больная была переведена на самостоятельное дыхание, проводилась ее активизация. 10.12.2022 происходит ухудшение состояния в виде манифестации сердечно-сосудистой недостаточности (что потре-

бовало увеличения доз вазопрессоров), увеличение уровня маркеров воспаления, отмечены острая почечная и дыхательная недостаточность. 11.12.2022 больная переведена на ИВЛ. На фоне проводимой интенсивной терапии, смены антибактериальной терапии состояние пациентки с положительной динамикой. Через 10 дней пациентке не требовалась вазопрессорная поддержка, ИВЛ – во вспомогательном режиме, увеличился темп диуреза. С 27.12.2022 пациентка на самостоятельном дыхании.

09.01.2023 пациентка была переведена из отделения реанимации в хирургическое онкоабдоминальное отделение. На всех этапах лечения проводились реабилитационные мероприятия. Пациентка выписана спустя 2 мес после госпитализации в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные принципы ведения пациентов с разлитым перитонитом, абдоминальным сепсисом – санация и контроль источника инфекции, этиотропная антибактериальная терапия, интенсивная терапия полиорганной недостаточности на фоне системного воспалительного ответа [2, 3]. Во многих случаях методом выбора становится хирургия damage control, концепцией которой является этапное хирургическое лечение, направленное на контроль источника инфекции, установка VAC-системы, далее при стабилизации состояния – проведение повторного оперативного вмешательства с выполнением полного объема хирургического лечения, чтобы избежать ухудшения полиорганной недостаточности [13].

При распространенном перитоните на первый план выдвигаются купирование септического процесса и соблюдение принципа устранения источника перитонита. Выбор тактики ведения периоперационного периода является немаловажным фактором для достижения благоприятного исхода заболевания. Хирургическое лечение распространенного перитонита заключается в проведении saniрующих операций. Программированные санации брюшной полости при распространенном перитоните позволяют осуществлять контроль за источником инфекции в брюшной полости, лапаростомия обеспечивает меньшую травматизацию при проведении saniрующей операции, дает возможность предупредить развитие интраабдоминальной гипертензии [14, 15].

Основная причина неудовлетворительных результатов лечения пациентов с распространенным

гнойным перитонитом – прогрессирование эндогенной интоксикации, которая приводит к развитию полиорганной недостаточности [3, 4]. Поэтому необходим комплексный мультидисциплинарный подход, совместная работа хирургов, анестезиологов-реаниматологов. Одним из эффективных хирургических методов является применение при перитоните NPWT (терапии отрицательным давлением). Доказана эффективность NPWT при лечении гнойных ран и гнойно-деструктивных процессов конечностей [16]. Неотъемлемой технической составляющей VAC-технологии является использование слоя специальной протективной пленки, отграничивающей петли кишечника от передней брюшной стенки, поверх нее располагается полиуретановая губка. Завершающий верхний слой – клейкая пленка, которая плотно фиксируется к коже, герметизируя тем самым брюшную полость. По центру верхней пленки располагается силиконовая трубка, подключенная к вакуум-аспиратору [10].

Проведенные исследования показывают, что данный метод лечения распространенного перитонита (основанный на активном постоянном удалении из брюшной полости экссудата) позволяет осуществлять непрерывное локальное благотворное влияние на течение гнойного процесса, способствует отграничению пораженной зоны брюшной полости и снижает системный ответ, отек тканей и, как следствие, повышенное внутрибрюшное давление [8, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть состояния таких пациентов ставит перед врачами сложную задачу выбора оптимального вида и времени проведения хирургического вмешательства, а также комплекса интенсивной терапии, направленной на эрадикацию возбудителей, поддержку функций органов и систем, ранней и адекватной антибактериальной терапии, коррекции эндотоксикоза, базисной и адьювантной терапии. На сегодняшний день четких критериев, позволяющих определить тактику хирургического лечения распространенного перитонита у конкретного пациента, по-прежнему не существует. Разнообразие источников воспаления брюшины, клинических вариантов течения распространенного перитонита и клинико-лабораторных изменений в сочетании с часто возникающей необходимостью использования комбинаций различных методов лечения во время операции и в послеоперационном периоде объясняют необходимость мультидисциплинарного индивидуального подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hecker A., Reichert M., Reuß C.J. et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404(3):257–71. DOI: 10.1007/s00423-019-01752-7
- Mandell, Douglas and Bannet's Infectious Disease Essentials. Ed. by J.E. Bannet, R.Dolin, M.J. Blaser. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017. 520 p.
- Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017;12:29. DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6
- Clements T.W., Tolonen M., Ball C.G., Kirkpatrick A.W. Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies. *Scand J Surg* 2021;110(2):139–49. DOI: 10.1177/1457496920984078
- Cecconi M., Evans L., Levy M., Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018;392(10141):75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2
- Cheatham M.L., Malbrain M.L.N.G., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007;33(6):951–62. DOI: 10.1007/s00134-007-0592-4
- Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8
- Malbrain M.L.N.G., Cheatham M.L., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intraabdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32(11):1722–32. DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5
- Coccolini F., Biffi W., Catena F. et al. The open abdomen, indications management and definitive closure. *World J Emerg Surg* 2015;10: 32.
- Normandin S., Safran T., Winocour S. et al. Negative pressure wound therapy: mechanism of action and clinical applications. *Semin Plast Surg* 2021;5(3):164–70. DOI: 10.1055/s-0041-1731792
- Beckman M., Paul J., Neideen T., Weigelt J.A. Role of the open abdomen in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2016;32(2):255–64. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.12.003
- Coccolini F., Biffi W., Catena F. et al. The open abdomen, indications management and definitive closure. *World J Emerg Surg* 2015;10:32. DOI: 10.1186/s13017-015-0026-5
- Weber D.G., Bendinelli C., Balogh Z.J. Damage control surgery for abdominal emergencies. *Br J Surg* 2014;101(1):e109–18. DOI: 10.1002/bjs.9360
- Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39(7):1190–206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z
- Sartelli M., Catena F., Di Saverio S. et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg* 2014;9(1):22. DOI: 10.1186/1749-7922-9-22
- Bleszynski M.S., Chan T., Buczkowski A.K. Open abdomen with negative pressure device vs primary abdominal closure for the management of surgical abdominal sepsis: a retrospective review. *Am J Surg* 2016;211(5):926–32. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.012
- Cristaudo A., Jennings S., Gunnarsson R., DeCosta A. Complications and mortality associated with temporary abdominal closure techniques: a systematic review and meta-analysis. *Am Surg* 2017;83(2):191–216.

Вклад авторов

Е.В. Глухов: оперативное лечение пациентки, ведение пациентки, написание текста статьи;

М.М. Давыдов: общее руководство, определение концепции, планирование, редактирование текста статьи;

А.А. Филатов, М.С. Шогенов: ассистирование во время хирургических операций;

Е.В. Дементьева: ассистирование во время хирургических операций, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.V. Glukhov: surgical treatment of the patient, patient management, article writing;

M.M. Davydov: general guidance, definition of the concept, planning, article editing;

A.A. Filatov, M.S. Shogenov: assistance during surgical operations;

E.V. Dementieva: assisting during surgical operations, review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Глухов / E.V. Glukhov: <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Е.В. Дементьева / E.V. Dementieva: <https://orcid.org/0000-0001-9361-6354>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 16.01.2023. **Принята к публикации:** 16.02.2023.

Article submitted: 16.01.2023. **Accepted for publication:** 16.02.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-22-29

ГИБРИДНЫЕ ЛАПАРОЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ КРУПНЫХ ПОЛИПОВ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А.О. Расулов^{1,2}, З.Р. Расулов¹, Ж.М. Мадьяров¹, А.Э. Куликов¹, Ш.А. Алишихов³, Ю.Э. Львова², Р.А. Расулов⁴

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра эндоскопической хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1;

³Больница Центросоюза Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 39, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Заур Рабаданкадыевич Расулов rasulovza@mail.ru

Удаление «сложных» полипов сопряжено с высокими рисками развития интра- и послеоперационных осложнений. Около 10 % полипов не поддаются эндоскопическому удалению в связи с техническими сложностями и характеристиками самих полипов. Рутинно для лечения этой группы больных использовались сегментарные резекции кишки, которые имели значимо больший процент послеоперационных осложнений. Альтернативой сегментарным резекциям кишки стала методика гибридной лапароэндоскопической хирургии, включающая комбинацию лапароскопических и эндоскопических технологий. Данное вмешательство сопровождается минимальной частотой послеоперационных осложнений и сокращает сроки стационарного лечения. В приведенных двух клинических наблюдениях мы демонстрируем возможность успешного использования различных вариантов гибридной лапароэндоскопической хирургии при «сложных» эндоскопически нерезектабельных полипах разных отделов ободочной кишки.

Ключевые слова: лапароэндоскопические операции, сложные полипы, клиновидная резекция кишки, полипы

Для цитирования: Расулов А.О., Расулов З.Р., Мадьяров Ж.М. и др. Гибридные лапароэндоскопические технологии в лечении крупных полипов ободочной кишки. MD-ONCO 2023;3(1):22–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-22-29

HYBRID LAPAROENDOSCOPIC TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF LARGE COLON POLYPS

A.O. Rasulov^{1,2}, Z.R. Rasulov¹, J.M. Madyarov¹, A.E. Kulikov¹, Sh.A. Alishikhov³, Yu.E. Lviv², R.A. Rasulov⁴

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Endoscopic Surgery of the Faculty of Additional Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³Centrosyoz Hospital of the Russian Federation; Bld. 1, 39 Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Zaur Rabadankadievich Rasulov rasulovza@mail.ru

Resection of “difficult” polyps is associated with high risks of intra- and postoperative complications. About 10 % of polyps are not amenable to endoscopic resection due to technical difficulties. Routinely, for the treatment of big size laterally spread tumors and early tumor of bowel segmental resections is used, which had a significantly higher risks of postoperative complications development. Hybrid laparoendoscopic surgery included a combination of laparoscopic and endoscopic technologies becomes a great opportunity to local bowel resection. This surgical procedure is accompanied by a minimal risk frequency of postoperative complications and the length of stay. In the two clinical cases we demonstrate techniques of hybrid laparoendoscopic surgery for “difficult” endoscopically unresectable polyps of the colon.

Keywords: laparoendoscopic surgery, difficult polyps, laparoscopic wedge resection, polyps

For citation: Rasulov A.O., Rasulov Z.R., Madyarov J.M. et al. Hybrid laparoendoscopic technologies in treatment of large colon polyps. MD-Onco 2023;3(1):22–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-22-29

ВВЕДЕНИЕ

Примерно 10–15 % полипов ободочной кишки относятся к категории «сложных», что подразумевает не только размеры, но и наличие ножки или широкого основания у полипа. Другими факторами, характеризующими «сложность» полипа, являются локализация в ободочной кишке, распространение образования более чем на треть ее окружности и расположение полипа на складках кишки [1].

Удаление «сложных» полипов чревато высокими рисками как интра-, так и послеоперационных осложнений и требует высокой квалификации врачей эндоскопического профиля. Даже в руках опытных эндоскопических хирургов до 10 % полипов не поддаются эндоскопическому удалению в связи с техническими сложностями и характеристиками самих полипов [2].

До настоящего времени методом выбора при лечении сложных и эндоскопически нерезектабельных полипов являлись сегментарные резекции кишки, влекущие развитие послеоперационных осложнений в 10 % наблюдений. Несмотря на то что сегментарная резекция обеспечивает онкологическую эффективность, лишь 20 % так называемых сложных полипов в итоге оказываются инвазивным раком, что требует грамотной интерпретации клинико-инструментальных данных на дооперационном этапе с целью отбора таких больных [3, 4].

Развитие и широкое внедрение высокотехнологичного медицинского оборудования позволило разработать методику, включающую комбинацию лапароскопических и эндоскопических технологий, получившую название гибридной лапароэндоскопической хирургии (combined endolaparoscopic surgery, CELS). По данным обзора литературы N. Aslani и соавт. (2016), лапароэндоскопический подход был успешно применен более чем у 80 % пациентов со сложными или эндоскопически нерезектабельными полипами, сопровождался минимальной частотой послеоперационных осложнений и приводил к сокращению сроков стационарного лечения по сравнению с резекционными методами лечения [5].

Применение метода возможно в условиях клиники с хорошим оснащением и специалистами, имеющими опыт эндоскопических и лапароскопических вмешательств.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка, 80 лет, считает себя больной с лета 2021 г., когда появилась примесь слизи в кале. При колоноскопии в слепой кишке на противоположной

стороне баугиниевой заслонки выявлена крупная латерально стелющаяся аденома размерами около 3,5 см в диаметре. По результатам биопсии верифицирована аденома с дисплазией низкой степени. По данным компьютерной томографии брюшной полости: новообразование в слепой кишке не визуализируется. Консультирована кардиологом и эндокринологом, выявлены сопутствующие патологии: ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения III функционального класса; артериальная гипертензия II степени, риск 4; сахарный диабет 2-го типа.

С учетом клинико-инструментальных данных и результатов морфологического исследования установлен диагноз: крупная латерально стелющаяся аденома слепой кишки размером 3,5 см в диаметре. В связи с локализацией и размерами аденомы удаление образования эндоскопическим методом электрорезекции (петлевой эксцизии) несет риски нерадикальности операции, а методом подслизистой диссекции представляется технически сложным и с высокими рисками перфорации. Вместе с тем илеоцекальная резекция или правосторонняя гемиколэктомия ассоциируются с высокими периоперационными рисками ввиду выраженной коморбидной патологии пациентки. С учетом локализации аденомы по передней стенке слепой кишки (напротив баугиниевой заслонки) и ее размеров, а также принимая во внимание все вышеперечисленные факторы, было принято решение о выполнении гибридной лапароэндоскопической клиновидной резекции кишки.

Техника хирургического вмешательства. Под эндотрахеальным наркозом установлен 10-миллиметровый порт в области пупка, введен лапароскоп. Под визуальным контролем дополнительно установлены 2 порта: 5-миллиметровый слева в мезогастрии и 12-миллиметровый в левой подвздошной области. Выполнена интраоперационная колоноскопия, визуализирована латерально стелющаяся аденома слепой кишки (рис. 1, а). Со стороны брюшной полости инструментально определена локализация образования, проведена тракция стенки кишки (рис. 1, б). Под визуальным эндоскопическим контролем установлен линейный сшивающе-режущий аппарат с захватом непораженной части купола слепой кишки и контролем просвета кишки (рис. 1, в). Бранши аппарата сомкнуты, и после 20-секундной паузы выполнено пересечение стенки кишки (удаленный препарат представлен на рис. 1, г). Время операции составило 30 мин, кровопотеря – 0 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана через 2 сут после операции.

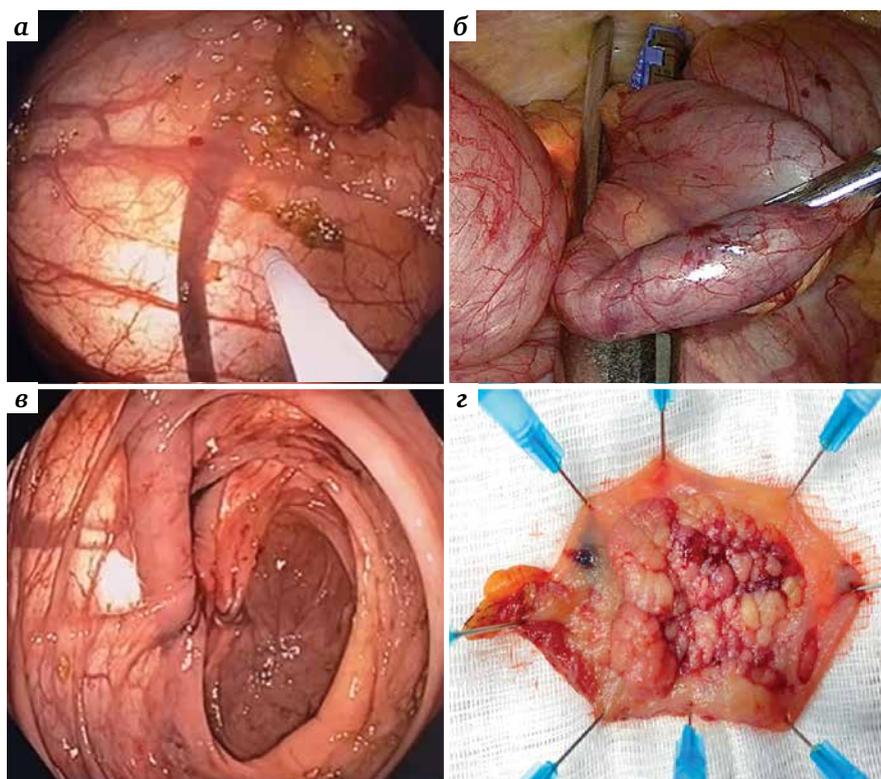


Рис. 1. Гибридная лапароэндоскопическая клиновидная резекция кишки: а – эндофотография образования через колоноскоп; б – этап тракции стенки кишки в области новообразования; в – этап смыкания бранши линейного швико-режущего аппарата; з – макрофотография удаленного препарата

Fig. 1. Hybrid laparoendoscopic wedge resection of the colon: а – endophotograph of the lesion through a colonoscope; б – colon wall traction at the site of the lesion; в – closure of the jaw of the linear cutter stapler; з – macrophotograph of the resected specimen

По данным гистологического исследования операционного материала: классическая аденома толстой кишки с дисплазией эпителия низкой степени.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент, 66 лет, считает себя больным на протяжении последних 3 мес, когда начал отмечать нарушение стула в виде диареи, чередующейся с запорами.

При обследовании по месту жительства по результатам колоноскопии в восходящей ободочной кишке выявлен полип размером 7 мм в диаметре, в области печеночного изгиба – полип 10 мм в диаметре; на 40 см от ануса на складке кишки визуализирована крупная ворсинчатая аденома на широком основании размером 3 см в диаметре (биопсия: ворсинчатая аденома с дисплазией высокой степени); в сигмовидной и нисходящей ободочной кишках определяются множественные дивертикулы, без признаков воспаления. Проведено дообследование. По данным компьютерной томографии брюшной полости определяется дивертикулез нисходящей и сигмовидной кишок, новообразование в сигмовидной кишке не визуализируется. На основании клиничко-инструментальных данных и результатов морфологического исследования

установлен диагноз: полипы (2) восходящей и поперечно-ободочной кишок; ворсинчатая аденома сигмовидной кишки размером 3 см в диаметре; дивертикулярная болезнь ободочной кишки, левостороннее поражение.

Принимая во внимание размер, широкое основание и локализацию аденомы на складке в сигмовидной кишке, риски малигнизации, а также выраженный дивертикулез сигмовидной кишки и возможные интраоперационные осложнения, решено выполнить гибридную лапароэндоскопическую резекцию кишки.

Техника хирургического вмешательства. Под эндотрахеальным наркозом установлен 10-миллиметровый порт в области пупка, введен лапароскоп. Под визуальным контролем дополнительно установлены 2 порта: 5-миллиметровый справа в мезогастрии и 12-миллиметровый в правой подвздошной области. Выполнена интраоперационная колоноскопия, на первом этапе проведено удаление полипа в восходящей ободочной кишке методом электрорезекции слизистой (EMR), полип в проксимальной трети поперечно-ободочной кишки удален методом подслизистой диссекции (ESD). Далее по передней стенке сигмовидной кишки визуализирована крупная ворсинчатая аденома размером 3 см в диаметре. Со стороны брюшной

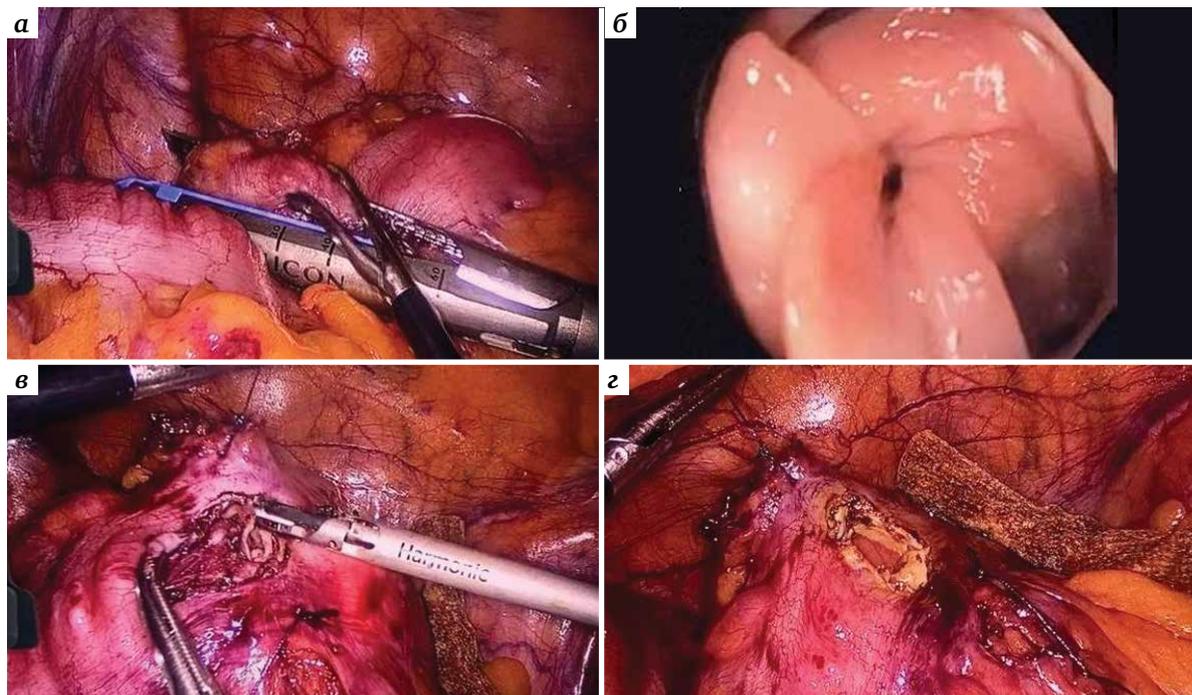


Рис. 2. Гибридная лапароэндоскопическая резекция кишки: а – этап тракции стенки кишки, попытка установки линейного швающе-режущего аппарата; б – деформация и сужение просвета кишки при смыкании бранши аппарата; в – колотомия с применением ультразвуковых ножниц; з – ушивание дефекта стенки сигмовидной кишки

Fig. 2. Hybrid laparoendoscopic resection of the colon: а – colon wall traction, attempt to place linear cutter stapler; б – deformation and narrowing of the colon during linear cutter stapler jaw closure; в – colotomy using ultrasound scissors; з – closure of the defect in the sigmoid colon wall

полости инструментально определена локализация образования, в этой области проведена тракция стенки кишки и осуществлена попытка установки линейного швающе-режущего аппарата (рис. 2, а). Однако при смыкании бранши аппарата отмечались деформация и сужение просвета кишки (рис. 2, б). В связи с этим от выполнения клиновидной резекции стенки кишки со вскрытием ее просвета под визуальным эндоскопическим контролем. На основании полипа с помощью колоноскопа накинута петля Endoloop, проведена тракция, что позволило идентифицировать контуры основания полипа. В области основания образования, отступив от ее границ на 1 см, выполнена колотомия с применением ультразвуковых ножниц (рис. 2, в). Под контролем колоноскопа выполнено пересечение стенки кишки по окружности образования. Образовавшийся дефект в стенке кишки ушит двухрядным интракорпоральным узловым швом (рис. 2, з). Время операции составило 70 мин, кровопотеря – 5 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 3-и сутки после операции. По данным гистологического исследования операционного материала: в двух удаленных полипах аденомы толстой

кишки – без признаков дисплазии; в сигмовидной кишке – классическая тубулярная аденома с начальными признаками интраэпителиальной неоплазии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск развития аденом толстой кишки зависит от возраста пациента, частота их возникновения увеличивается после 40 лет. Чаще аденомы возникают у мужчин, при этом у людей старше 40 лет частота возникновения может достигать 10 %, а у 20 % пациентов по данным скрининговой колоноскопии в толстой кишке обнаруживается более одного новообразования [6]. Риск малигнизации образований толстой кишки зависит от их размеров. В небольших (<5 мм) полипах лишь в 2 % случаев встречается тяжелая (high grade) дисплазия эпителия, а риск инвазивного рака практически отсутствует [7]. В то же время при аденомах >15 мм риск малигнизации возрастает и достигает 18 %. Кроме того, частота малигнизации выше в аденомах с преобладанием ворсинчатого компонента [8].

Тактика лечения аденом зависит от формы роста, размеров, наличия или отсутствия признаков малигнизации. В большинстве случаев проводится эндоскопическое удаление тем или иным способом. В 80–90-х годах

XX в. были разработаны различные методики лечения доброкачественных и ранних форм злокачественных образований толстой кишки: эндоскопическая резекция слизистой (endoscopic mucosal resection, EMR) и эндоскопическая подслизистая диссекция (endoscopic submucosal dissection, ESD). Выполнение ESD при размерах образования до 2 см и более и подозрении на его малигнизацию обеспечивает радикализм операции, но связано с высокой частотой осложнений и требует хорошей квалификации врача-эндоскописта. В метаанализе, проведенном в 2020 г. группой авторов из Китая под руководством Н.-Ж. Zhao, включившем данные свыше 3000 пациентов, сравнивали эффективность и безопасность этих двух методик у пациентов с латерально стелющимися новообразованиями толстой кишки. Частота резекций en bloc при ESD была выше, чем при EMR (95 % против 42,8 %, $p < 0,00001$). Риск развития рецидивов был значительно выше при EMR, чем при ESD (15,9 % против 0,5 %, $p < 0,00001$). Однако частота перфорации кишки возрастала с 1,8 % при EMR до 2,4 % при выполнении ESD ($p = 0,04$) [9]. Метаанализ, опубликованный Х.С. Lim и соавт. в 2021 г., включил результаты 21 исследования, в нем проводилось сравнение методик EMR (19 573 полипа) и ESD (261 771 полип) у пациентов с доброкачественными новообразованиями толстой кишки. Метод ESD продемонстрировал более высокую частоту en bloc-резекций, низкую частоту развития рецидивов и положительного края резекции, однако был сопряжен с более высоким риском перфорации стенки кишки ($p < 0,001$). При подгрупповом анализе для полипов > 20 мм при ESD отмечено увеличение риска перфорации для правых отделов ободочной кишки. Обращает на себя внимание то, что частота перфорации при ESD и EMR, выполняемых японскими эндоскопическими хирургами, составила 4 и 0,0002 % соответственно, в то время как у специалистов из других стран этот показатель составил 8 и 1 % соответственно. Данный факт говорит о высокой квалификации эндоскопических хирургов в Японии [10].

Несмотря на имеющиеся преимущества радикализма ESD, этот метод требует высокой квалификации врача-эндоскописта и сопровождается высокой частотой перфорации кишки, в связи с чем необходимы длительный период обучения и дорогостоящее оборудование. Все это препятствует широкому внедрению ESD в клиническую практику. Удаление новообразований, расположенных в проксимальных отделах ободочной кишки, методом ESD сопряжено с рядом проблем. Сложности заключаются в том, что правые отделы ободочной кишки располагаются на большом расстоянии от манипулятора эндоскопа, ограничивая этим технические возможности аппаратуры. Кроме того, в связи с малой толщиной стенок слепой кишки и восходящей ободочной кишки возрастает риск

перфорации, а слепая кишка расположена перпендикулярно эндоскопу, поэтому угол атаки труднореализуем.

В британское исследование, проведенное W. Choo и J. Subhani, вошло 1252 пациента, которым было выполнено 2106 полипэктомий. Из 2106 полипов 266 (12,6 %) располагались в правых отделах ободочной кишки и 370 (17,6 %) – в поперечной ободочной кишке. Частота развития постполипэктомического синдрома и кровотечений в группе больных с локализацией полипов в правых отделах ободочной кишки была значимо выше, чем у пациентов с локализацией в левых отделах ($p = 0,002$). Эти данные подтверждают, что эндоскопические манипуляции в правых отделах ободочной кишки сопровождаются повышенным риском послеоперационных осложнений [11]. Аналогичные результаты были получены в исследовании К.Т. Buddingh и соавт. Из 156 пациентов, которым была выполнена полипэктомия, отсроченные кровотечения развились у 39 (2,5 %) человек. Согласно мультивариантному анализу, полипы, располагающиеся в правых отделах ободочной кишки, являются независимым фактором риска отсроченного кровотечения ($p = 0,001$) [12]. Кроме того, при выполнении EMR или ESD поле зрения ограничено просветом кишечника, а состояние непосредственно кишечной стенки, глубины ее термического повреждения остается неясным. В свою очередь, при крупных новообразованиях, расположенных в правых отделах толстой кишки, в печеночном и селезеночном изгибах, на складке кишки или же вблизи устья аппендикса и илеоцекального клапана, выполнение EMR крайне затруднено и сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений и длительностью вмешательства. Для таких случаев существуют гибридные технологии, которые представляют собой комбинацию лапароскопии и эндоскопии и могут служить альтернативой резекционным методам лечения.

В настоящее время существуют 3 основных метода гибридных лапароэндоскопических вмешательств. Наиболее распространенной является методика лапароскопически-ассистированной эндоскопической полипэктомии (laparoscopic-assisted colonoscopic polypectomy, LACP). Суть метода заключается в создании хирургом оптимальных условий для выполнения эндоскопического удаления полипа и контроле возможных осложнений со стороны брюшной полости (рис. 3).

При использовании эндоскопически-ассистированной лапароскопической клиновидной резекции кишки (colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection, CAL-WR) под контролем эндоскопа хирург проводит полнослойную резекцию стенки кишки с использованием линейного сшивающего аппарата. Такой подход применяется при трудных и эндоскопически нерезектабельных полипах ободочной кишки, а эндоскопия

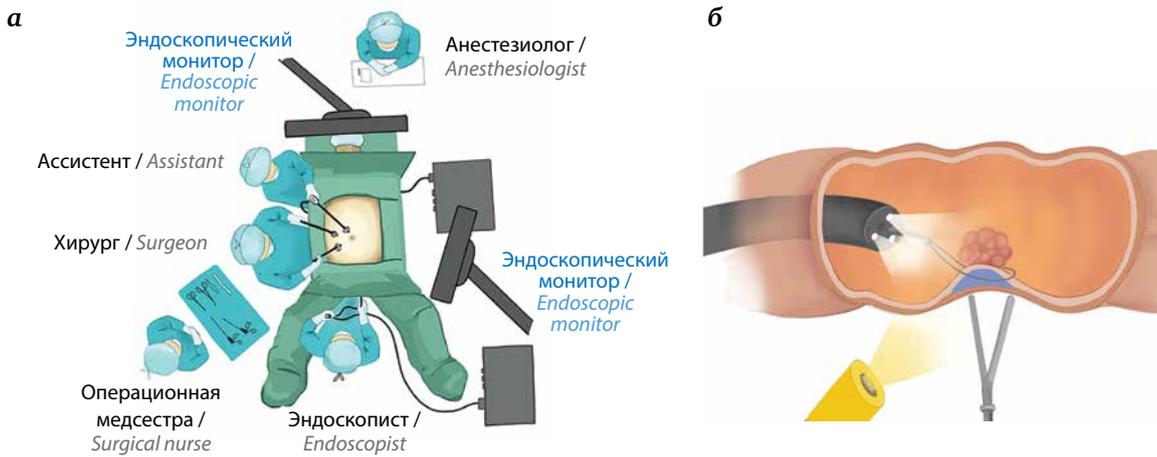


Рис. 3. Лапароскопически-ассистированная эндоскопическая полипэктомия (LACP): а – положение операционной бригады (схема); б – этап операции (схема)
Fig. 3. Laparoscopic-assisted colonoscopic polypectomy (LACP): а – arrangement of the operating team (scheme); б – operation stage (scheme)

во время вмешательства позволяет контролировать хирургические края резекции (рис. 4).

Наименее популярной является методика лапароскопически-ассистированной полнослойной резекции стенки кишки (full-thickness laparoendoscopic excision, FLEX), которая имеет 2 варианта исполнения. Первый вариант заключается в том, что хирург под контролем эндоскопа выполняет колотомию, а затем полнослойную резекцию стенки кишки (рис. 5). Второй – когда эндоскопически со стороны просвета кишки выполняется полнослойное иссечение новообразования. Дефект стенки кишки ушивается с помощью интракорпорального шва или с использованием линейного сшивающего аппарата.

При отсутствии возможности выполнения всех вышеперечисленных методов в связи с локализацией новообразования по брыжеечному краю кишки применяется методика эндоскопически-ассистированной лапароскопической сегментарной резекции кишки (endoscopis-assisted laparoscopic segmental resection, EAL-SR) [5, 13]. В исследовании D. Wilhelm и соавт. (2009) сообщается о десятилетнем опыте выполнения лапароэндоскопических операций (146 пациентов с доброкачественными новообразованиями толстой кишки). В 58 % случаев полипы располагались в правых отделах ободочной кишки, частота интраоперационных и послеоперационных осложнений составила 1 и 3 % соответственно. У 7 (5 %) пациентов потре-



Рис. 4. Этап эндоскопически-ассистированной лапароскопической клиновидной резекции кишки (CAL-WR) (схема)
Fig. 4. Stage of colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection (CAL-WR) (scheme)

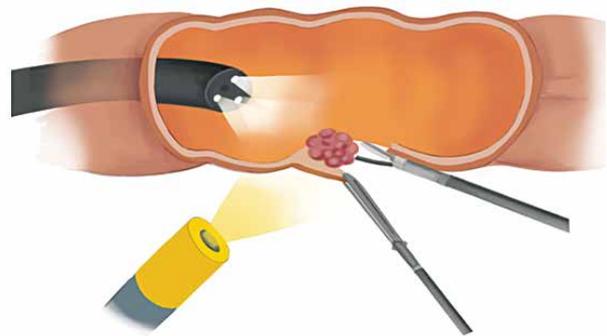


Рис. 5. Этап эндоскопически-ассистированной лапароскопической полнослойной резекции стенки кишки (FLEX) (схема)
Fig. 5. Stage of colonoscopic-assisted laparoscopic full-thickness resection (FLEX) (scheme)

бывалось проведение конверсии в связи с возникшими трудностями выполнения методики, интраоперационными осложнениями и подозрением на малигнизацию полипа. Авторами сделан вывод, что лапароэндоскопический подход является безопасным методом лечения для сложных полипов ободочной кишки [14].

В рандомизированное исследование, проведенное в США С. Lascarides и соавт., вошли 34 пациента с эндоскопически нерезектабельными полипами правой половины ободочной кишки. Из них 17 пациентам выполнена методика LACP, остальным – лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия. В итоге в группе пациентов с лапароскопической правосторонней гемиколэктомией время хирургического вмешательства было достоверно дольше (180 мин против 90 мин, $p = 0,001$). Продолжительность стационарного лечения также была больше в этой группе (4,94 дня против 2,63 дня, $p < 0,001$). При контрольной колоноскопии через 15 мес местный рецидив развился лишь у 1 больного [15].

В другом проспективном исследовании (LIMERIC), проведенном в Нидерландах L.W. Leicher и соавт. (2022), оценивалась безопасность применения гибридных технологий в лечении крупных эндоскопически нерезектабельных образований и полипов, не поддающихся лифтингу во время диссекции. В исследовании вошли 118 пациентов, выполнение гибридной клиновидной резекции кишки успешно прошло в 93 % случаев, а R0-резекция была достигнута у 91 % пациентов. Осложнения I–II степени (по Clavien–Dindo) были отмечены лишь у 7 (6 %) пациентов. Авторы пришли к выводу, что гибридная лапароэндоскопическая клиновидная резекция кишки (CAL-WR) – эффективный, органосохраняющий метод лечения трудных и эндоскопически нерезектабельных полипов с минимальными рисками послеоперационных осложнений [16].

М. Bulut и соавт. в 2019 г. изучили результаты лечения 25 пациентов, у 2 из которых на дооперационном этапе была верифицирована аденокарцинома, однако в связи с имеющейся коморбидной патологией выполнение резекционных методов не представлялось возможным. В 21 (84 %) случае выполнена гибридная лапароэндоскопическая резекция, в 3 (12 %) – интраоперационно выявлены признаки злокачественного процесса и выполнена классическая резекция кишки, в 1 (4 %) случае в связи с локализацией новообразования

в области илеоцекального угла выполнена сегментарная резекция. Средний размер полипа составил 30 мм, медианы продолжительности операции в группах LACP и CAL-WR – 70 (44–177) и 79 (54–114) мин соответственно. Медиана стационарного лечения составила 1 день в обеих группах. Осложнений, потребовавших повторного хирургического вмешательства, в группе гибридных технологий не было. Авторами сделан вывод, что гибридный подход может применяться для эндоскопически нерезектабельных полипов, а также быть альтернативой резекционным вмешательствам у пациентов с ранними формами рака ободочной кишки, имеющих выраженную коморбидную патологию [17].

Как отмечено выше, наименее популярной методикой является полнослойная резекция стенки кишки (FLEX) с лапароскопической либо эндоскопической ассистенцией. Так, в исследовании А.С. Currie и соавт. (2019) вошли 11 пациентов с эндоскопически нерезектабельными и локализующимися вблизи илеоцекального клапана и устья аппендикса полипами. Всем пациентам на дооперационном этапе выполнялась компьютерно-томографическая колонография, средний размер полипов составил 53 (48,5–60) мм. У 8 пациентов успешно выполнена методика FLEX, в 4 случаях развились послеоперационные осложнения, в 1 из них потребовалось дренирование абсцесса брюшной полости под компьютерно-томографической навигацией. В 3 случаях выполнена сегментарная резекция кишки, в 1 случае в послеоперационном периоде развилась клиника несостоятельности анастомоза. Таким образом, методика FLEX может быть воспроизведена у отобранной группы пациентов с полипами вблизи илеоцекального клапана и устья аппендикса, однако характеризуется большой длительностью вмешательства – в среднем 154 мин. В таких случаях как альтернативу стоит рассматривать лапароскопическую клиновидную резекцию кишки [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лапароэндоскопический подход в лечении крупных эндоскопически нерезектабельных полипов может быть альтернативой сегментарным резекциям, позволяет сократить сроки стационарного лечения и частоту послеоперационных осложнений, обеспечивая радикализм вмешательства при ранних формах рака толстой кишки (Tis, T1sm1).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gallegos-Orozco J.F., Gurudu S.R. Complex colon polypectomy. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010;6(6):375–82. PMID: 20733940.
- Waye D. Advanced polypectomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(4):733–56. DOI: 10.1016/j.giec.2005.08.004
- Ross H.M., Li C., Rosenthal J. et al. Laparoscopic colon resection for polyps: a good novice case? *Dis Colon Rectum* 2006;49(6):879–82. DOI: 10.1007/s10350-006-0530-5
- Pokala N., Delaney C.P., Kiran R.P. et al. Outcome of laparoscopic colectomy for polyps not suitable for endoscopic resection. *Surg Endosc* 2007;21(3):400–3. DOI: 10.1007/s00464-006-9069-8
- Aslani N., Alkhamisi N.A., Schlachta C.M. Hybrid laparoendoscopic approaches to endoscopically unresectable colon polyps. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(8):581–90. DOI: 10.1089/lap.2015.0290
- Hemmasi G., Sohrabi M., Zamani F. et al. Prevalence of colorectal adenoma in an average-risk population aged 40–50 versus 50–60 years. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(5):386–90. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000097
- Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):524–37. DOI: 10.1097/0000478-199006000-00003
- Nusko G., Mansmann U., Altendorf-Hofmann A. et al. Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(5):267–71. DOI: 10.1007/s003840050103
- Zhao H.-J., Yin J., Ji C.-Y. et al. Endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(12):941–7. DOI: 10.17235/reed.2020.6681/2019
- Lim X.C., Nistala K.R.Y., Ng C.H. et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: a meta-analysis and meta-regression with single arm analysis. *World J Gastroenterol* 2021;27(25):3925–39. DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3925
- Choo W.K., Subhani J. Complication rates of colonic polypectomy in relation to polyp characteristics and techniques: a district hospital experience. *J Interv Gastroenterol* 2012;2(1):8–11. DOI: 10.4161/jig.20126
- Buddingh K.T., Herengreen T., Haringsma J. et al. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011;106(6):1119–24. DOI: 10.1038/ajg.2010.507
- Liu Z.-H., Jiang L., Chan F.S. et al. Combined endo-laparoscopic surgery for difficult benign colorectal polyps. *J Gastrointest Oncol* 2020;11(3):475–85. DOI: 10.21037/jgo.2019.12.11
- Wilhelm D., von Delius S., Weber L. et al. Combined laparoscopic-endoscopic resections of colorectal polyps: 10-year experience and follow-up. *Surg Endosc* 2009;23(4):688–93. DOI: 10.1007/s00464-008-0282-5
- Lascarides C., Buscaglia J.M., Denoya P.I. et al. Laparoscopic right colectomy vs laparoscopic-assisted colonoscopic polypectomy for endoscopically unresectable polyps: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2016;18(11):1050–6. DOI: 10.1111/codi.13346
- Leicher L.W., Huisman J.F., van Grevenstein W.M.U. et al. Colonoscopic-Assisted Laparoscopic Wedge Resection for Colonic Lesions: A Prospective Multicentre Cohort Study (LIMERIC-Study). *Ann Surg* 2022;275(5):933–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005417
- Bulut M., Knuhtsen S., Holm F.S. et al. Combined endoscopic laparoscopic surgical treatment of advanced adenomas and early colon cancer. *Dan Med J* 2019;66(8):A5562. PMID: 31315798
- Currie A.C., Blazeby J.M., Suzuki N. et al. Evaluation of an early-stage innovation for full-thickness excision of benign colonic polyps using the IDEAL framework. *Colorectal Dis* 2019;21(9):1004–16. DOI: 10.1111/codi.14650

Вклад авторов

А.О. Расулов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;

З.Р. Расулов: анализ первичной медицинской документации, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, непосредственное участие в лечении больных;

Ж.М. Мадьяров, А.Э. Куликов, Ш.А. Алишихов, Ю.Э. Львова, Р.А. Расулов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.O. Rasulov: editing and final approval of the article text;

Z.R. Rasulov: analysis of primary medical documentation, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, direct participation in the treatment of patients;

J.M. Madyarov, A.E. Kulikov, Sh.A. Alishikhov, Yu.E. Lviv, R.A. Rasulov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>

З.Р. Расулов / Z.R. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-2306-407X>

Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>

А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>

Ш.А. Алишихов / Sh.A. Alishikhov: <https://orcid.org/0000-0003-0985-7126>

Ю.Э. Львова / Yu.E. Lviv: <https://orcid.org/0000-0002-0210-3367>

Р.А. Расулов / R.A. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-7804-5335>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.01.2023. **Принята к публикации:** 16.02.2023.

Article submitted: 19.01.2023. **Accepted for publication:** 16.02.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-30-37

ЗУБЧАТЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ. АКТУАЛЬНЫЙ ОБЗОР

В.В. Верещак^{1,2}, И.Н. Юричев¹¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4**Контакты:** Валерия Вадимовна Верещак vvvereshchak@yandex.ru

Зубчатые образования, как правило, считались безобидными и приравнивались патологоанатомами и гастроэнтерологами к гиперпластическим полипам. Такие представления существовали приблизительно до 2010 г. Однако недавние данные показали, что зубчатые образования потенциально могут перерасти в колоректальный рак (КРР). В классификации Всемирной организации здравоохранения выделены 4 категории зубчатых поражений: гиперпластические полипы, сидячие зубчатые поражения, традиционная зубчатая аденома и неклассифицированные зубчатые аденомы. Сидячие зубчатые поражения с дисплазией и традиционные зубчатые аденомы являются наиболее распространенными предшественниками КРР. КРР, развивающийся на фоне зубчатых образований, возникает двумя различными молекулярными путями, а именно за счет спорадической микросателлитной нестабильности и фенотипа метилирования островков CpG, причем последний рассматривается как основной механизм, который инактивирует зубчатый путь КРР. В отличие от пути аденома–карцинома, APC-инактивирующие мутации редко проявляются при зубчатых аденомах.

Ключевые слова: колоректальный рак, зубчатые образования, канцерогенез, зубчатый путь, молекулярные характеристики

Для цитирования: Верещак В.В., Юричев И.Н. Зубчатые образования толстой кишки. Актуальный обзор. MD-Onco 2023;3(1):30–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-30-37

SERRATED COLONIC LESIONS. CURRENT REVIEW

V.V. Vereshchak^{1,2}, I.N. Iurichev¹¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;²S.S.Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 4 Kolomenskiy proezd, Moscow 115446, Russia**Contacts:** Valeriya Vadimovna Vereshchak vvvereshchak@yandex.ru

Serrated lesions, as a rule, were considered benign and were likened to hyperplastic polyps by anatomists and gastroenterologists. These views persisted until about 2010. However, recent data showed that serrated lesions can potentially transform into colorectal cancer (CRC). The World Health Organization classification identifies 4 categories of serrated lesions: hyperplastic polyps, sessile serrated lesions, traditional serrated adenoma and unclassified serrated adenomas. Sessile serrated lesions with dysplasia and traditional serrated adenomas are the most common precursors of CRC. Development of CRC from serrated lesions occurs through two different molecular pathways, namely, sporadic microsatellite instability and CpG island methylator phenotype, and the latter is considered the main mechanism inactivating serrated CRC pathway. In contrast to adenoma–carcinoma pathway, APC-inactivating mutations are rare in serrated adenomas.

Keywords: colorectal cancer, serrated lesions, carcinogenesis, serrated pathway, molecular characteristics

For citation: Vereshchak V.V., Iurichev I.N. Serrated colonic lesions. Current review. MD-Onco 2023;3(1):30–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-30-37

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является значимой проблемой здравоохранения ввиду высокого уровня заболеваемости и смертности в России, а также в странах с сопоставимым образом жизни и диетическим статусом. КРР занимает 4-е место по показателю смертности от рака во всем мире [1].

Колоректальный рак связан с широким спектром генетических (генные мутации, хромосомные аномалии) и эпигенетических изменений, происходящих в клетках. В результате нормальный кишечный эпителий трансформируется через предраковые изменения в КРР. Примерно 85 % случаев КРР развиваются в результате озлокачествления аденоматозных образований [2]. Гистологически среди колоректальных полипов выделяют обычные аденомы (тубулярные, тубуловиллезные и ворсинчатые), зубчатые образования (ЗО), а также ювенильные и воспалительные (с разной вариабельностью их канцерогенного риска). Обычные аденоматозные полипы и сидячие зубчатые неоплазии (поражения) (sessile serrated lesions, SSL) признаны наиболее вероятными предшественниками КРР. Поскольку обычные аденомы и SSL, по данным различных исследований, присутствуют у 20–53 % пациентов старше 50 лет [3–8], они вызывают наибольшие опасения.

Во многих исследованиях четко описаны механизмы развития карциномы на фоне аденом, а зубчатому пути развития рака уделено меньшее внимание. Поэтому целью настоящей работы стало описание механизма возникновения ЗО, которые являются предшественниками примерно трети случаев КРР. Также планируется представить актуальный обзор молекулярных особенностей, которые вызывают трансформацию нормального эпителия в зубчатые неоплазии и в дальнейшем в КРР.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ВОЗ

До 2010 г. ЗО обычно не уделялось особого внимания, они регистрировались патоморфологами и гастроэнтерологами как гиперпластические полипы (hyperplastic polyps, HP) [9]. Впоследствии для описания этих поражений было предложено множество терминов, что внесло значительный вклад в классификацию. В результате рациональная классификация с гистологической точки зрения была представлена в 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [10].

В настоящее время ЗО следует классифицировать в соответствии с классификацией опухолей желудочно-кишечного тракта ВОЗ, которая была обновлена в 2019 г. (5-е издание) [11]. Согласно этой новой классификации выделяют:

- HP;
- SSL;

- традиционную зубчатую аденому (traditional serrated adenoma, TSA);
- зубчатые аденомы, неклассифицированные.

Основным изменением является введение нового термина «сидячие зубчатые поражения», который соединяет в себе ранее употребляемые термины – аденома и полип. Действительно, термин «аденома» подразумевает дисплазию, которая не проявляется в значительной степени у SSL. Также некоторые SSL могут не обладать внешними признаками классического полипа. Термин «поражение» заменяет множество ранее использовавшихся терминов, поскольку он не подразумевает наличия дисплазии [12]. Поэтому дополнительно выделяют термин SSL с дисплазией при выявлении фокуса дисплазии. Незначительными изменениями в новой классификации являются исключение HP с низким содержанием муцина (MPHP) из их подтипов [11] и введение нового термина «зубчатая аденома, неклассифицированная». Она относится к тем неоднозначным образованиям, демонстрирующим как дисплазию, так и зубчатую архитектуру, которые не могут быть четко классифицированы как SSL, TSA или обычная аденома.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Микроскопически ЗО определяются наличием зубчатости эпителиальной выстилки крипт [11]. Различия между основными подтипами зубчатых поражений заключаются в архитектурных особенностях и расположении/протяженности зоны пролиферации [11, 13–15]. Предполагается, что эти различия являются результатом различных генетических и эпигенетических изменений в генах, ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток.

Гиперпластические полипы (HP)

Гиперпластические полипы являются наиболее распространенными ЗО, на их долю приходится примерно 75 % ЗО [16]. У HP крипты прямые и удлиненные, с зубчатой архитектурой, ограниченной верхними двумя третями от общей длины крипт, а клетки демонстрируют минимальную цитологическую атипию. В базальной трети крипт архитектура правильная, без зазубрин, и клетки не проявляют никаких признаков атипии. Выделяют 2 варианта HP: микровезикулярные гиперпластические полипы (microvesicular hyperplastic polyps, MVHP) и гиперпластические полипы, богатые бокаловидными клетками (goblet-cell rich hyperplastic polyps, GCHP). GCHP, как следует из их названия, демонстрируют увеличенное количество бокаловидных клеток, образующих небольшие полипы, в то время как MVHP распознаются по наличию мелких капель (микровезикул) муцина в цитоплазме большинства клеток. MVHP чаще обнаруживаются

в левой ободочной кишке, так же как и GCHP, которые обычно имеют размеры <0,5 см. Кроме того, MVHP считаются предшественниками SSL. HP обычно обнаруживаются в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе, имеют размер <5 мм, а при эндоскопии в белом свете они выглядят как округлые бледные полиповидные образования, иногда покрытые нормальной слизистой оболочкой. При хромоэндоскопии на поверхности поражения наблюдаются астероидные ямки II типа по Kudo [16–22].

Сидячие зубчатые поражения (SSL)

Сидячие зубчатые поражения являются 2-м по распространенности типом ЗО и наряду с TSA считаются предшественниками KPP. SSL (ранее известные как SSA/SSP) имеют значительно меньшую распространенность (по сравнению с HP) в общей популяции – около 5–10 % [16–22]. SSL, как правило, больше, чем HP, их средний диаметр обычно достигает 5–7 мм, а их форма – плоская или сидячая, а не полиповидная. В отличие от HP, SSL чаще обнаруживаются в правых отделах ободочной кишки [16]. Основной и патогномоничный гистологический признак, отличающий SSL от HP, заключается в наличии архитектурно искаженных зубчатых крипт, что является результатом изменений в пролиферативной зоне крипт. Согласно новым диагностическим критериям 2019 г. SSL должно иметь по крайней мере одну из следующих гистологических особенностей крипт:

- горизонтальный рост вдоль мышечной слизистой оболочки (L-образная или перевернутая T-образная крипта);
- расширенные основания крипты (базальная треть);
- зубчатость, уходящая в основание крипты;
- асимметричная пролиферация (смещение зоны пролиферации от основания к боковой стороне).

Эндоскопические особенности SSL в основном включают обнаружение слизистой оболочки с облачной поверхностью [16, 23] и ямки открытой формы II типа (тип II-O) [24]. SSL часто выглядят обесцвеченными или беловатыми. Поскольку большинство их эндоскопических характеристик сходны с HP (форма, размер, цвет), эндоскопическая дифференциальная диагностика остается затруднительной.

Сидячие зубчатые поражения с дисплазией (SSL-D).

SSL-D представляет собой подгруппу SSL. Исследование J.F. Yang и соавт. показало, что примерно 4–8 % SSL содержат дисплазию [21, 25]. Различают по крайней мере 3 морфологических типа дисплазии в SSL-D [26, 27]. Дисплазия, подобная аденоме (трубчатой или трубчато-ворсинчатой), встречается относительно редко [26, 27]. Напротив, зубчатая дисплазия встречается чаще и характеризуется эозинофильной цитоплазмой и плотно расположенными мелкими

железами, и ее наличие можно рассматривать как трансформацию в TSA [28]. Выделяют также дисплазию с характерной потерей MLH1 [29]. Однако у большинства SSL-D смешанный характер дисплазии [16, 26]. Эти гистологические различия имеют сомнительную клиническую ценность. Предварительные данные указывают на то, что значительная часть этих поражений демонстрирует инактивацию гена репарации *MLH1*, а области дисплазии обладают микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI). Эндоскопически эти поражения представляют собой большего размера плоскоприподнятые очаги с узелковостью на поверхности (93 % случаев) [29], а при хромоэндоскопии – рисунок аденоматозной ямки (тип III, IV по Kudo) в 70–95 % случаев [30, 31].

Традиционная зубчатая аденома (TSA)

Традиционные зубчатые аденомы чаще встречаются в левой ободочной кишке. Они являются наиболее редкими ЗО: распространенность составляет <1 % в общей популяции [17–22]. Обычно TSA крупнее SSL и имеют полиповидный вид на суженном основании [16]. Гистологически TSA демонстрируют ворсинчатую (нитевидную) или трубчато-ворсинчатую архитектуру, и во многих случаях ворсинки имеют выпуклые кончики. С цитологической точки зрения TSA содержат преимущественно клетки с эозинофильной цитоплазмой и базальным удлинненным ядром (пенициллиновые ядра). Эпителий обычно псевдостратифицирован, но клетки, как правило, не проявляют пролиферирующей активности, что наблюдается при иммунореактивности Ki-67 [14, 32, 33]. Нет единого мнения о природе этих поражений, поскольку до конца не установлено, представляют ли они собой разновидность метаплазии или истинную дисплазию. При TSA может наблюдаться как обычная аденоматозная дисплазия, так и зубчатая дисплазия. Они выглядят как красноватые, на суженном основании поражения, а при макроскопическом наблюдении – как «сосновая шишка» или «ветви коралла». При хромоэндоскопии имеют трубчатые ямки типа III или ворсинчатые ямки типа IV по Kudo [34].

Синдром зубчатого полипоза (SPS)

Синдром зубчатого полипоза (serrated polyposis syndrome, SPS) – редкое заболевание, характеризующееся наличием множественных зубчатых колоректальных поражений по всей толстой кишке с повышенным риском развития KPP. Распространенность SPS в популяции колеблется от 0,03 до 0,5 % [35]. Диагноз SPS обычно ставится в возрасте 49–56 лет; заболевание одинаково распространено среди мужчин и женщин [35, 36]. ВОЗ недавно обновила диагностические критерии SPS [11], согласно которым данный синдром определяют по наличию любого из следующих состояний:

- по меньшей мере 5 ЗО проксимальнее прямой кишки, размерами >5 мм, причем 2 или более из них размерами >10 мм;
- более 20 ЗО любого размера, распределенных по всей кишке, где более 5 – проксимальнее прямой кишки [11].

Прежние критерии ВОЗ для SPS включали также 3-й критерий: любое количество ЗО проксимальнее сигмовидной кишки у человека с родственником 1-й линии с SPS [10].

Образования любого гистологического подтипа (SSL, HP, TSA, неклассифицированная зубчатая аденома) учитываются при подсчете полипов. В подсчет включают даже ЗО, обнаруженные при многократных колоноскопиях. Эндоскопические и гистологические особенности зубчатых поражений, которые можно обнаружить при SPS, очевидно, зависят от гистологического подтипа, к которому они принадлежат (SSL, HP, TSA). Когортные исследования пациентов с SPS свидетельствуют об общем риске развития рака в диапазоне 15–30 %. Эта вариабельность зависит от возраста пациента, фенотипа полипа и наличия гистологических признаков высокого риска [36, 37]. Рекомендуется динамическое эндоскопическое наблюдение (1 колоноскопия в год) [38].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА КАНЦЕРОГЕНЕЗ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Большинство случаев KPP являются спорадическими опухолями (75 %), возникающими у пациентов без семейного анамнеза или явной генетической предрасположенности, тогда как около 20 % пациентов сообщают о семейном анамнезе [39, 40]. Только 3–5 % от общего количества считаются наследственными формами. Независимо от предрасположенности, канцерогенез – это многоступенчатый процесс, который включает последовательность множества генетических событий. Действительно, патогенез KPP обусловлен последовательным запуском генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к активации онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров.

Наследственный колоректальный рак

Наследственный KPP развивается у пациентов, имеющих мутации, связанные с развитием предраковых заболеваний, таких как семейный аденоматозный полипоз (FAP) и синдром Линча (ранее известный как наследственный неполипозный KPP, HNPCC). Пациенты с семейным аденоматозным полипозом (<1 % случаев KPP) – аутосомно-доминантным заболеванием – наследуют мутацию аллеля APC. Механизм запускается, когда 2-й аллель приобретает генотоксическое повреждение, мутируя или удаляясь, поскольку APC представляет собой белок-супрессор, действующий как антагонист Wnt-сигнального пути [41].

Синдром Линча, наиболее распространенная форма наследственного KPP (1–3 % случаев), характеризуется MSI как следствием герминальных мутаций в генах системы репарации неправильно спаренных оснований ДНК (DNA mismatch repair, MMR) [42, 43]. Также существуют другие редкие формы наследственного KPP, т. е. синдромы гамартоматозного полипоза (синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз, болезнь Каудена) и МУН-ассоциированный полипоз (MAP), которые составляют <1 % случаев KPP [44].

Модель колоректального канцерогенеза при спорадическом колоректальном раке

Традиционная модель канцерогенеза, так называемая последовательность аденома–карцинома, начинается с превращения нормального колоректального эпителия в аденому (ворсинчатую, тубуловиллезную или тубулярную) с последующей трансформацией в KPP под воздействием генетических и эпигенетических aberrаций [45–47]. Онкогенез протекает через 2 основных механизма:

- хромосомная нестабильность (chromosomal instability, CIN);
- MSI [41, 48–51].

Первым шагом как в CIN, так и в MSI является нарушение регуляции сигнального пути Wnt/β-катенина. Ген APC (adenomatous polyposis coli) расположен на длинном плече 5-й хромосомы в регионе 5q22.2 и является геном-супрессором опухолевого роста. APC играет ключевую роль в работе Wnt-сигнального пути, участвуя в деградации β-катенина (белка, находящегося в комплексе с кадгеринами – молекулами клеточной адгезии) в цитоплазме клеток. Мутации гена APC приводят к нарушению работы деградирующего комплекса (GSK3β, аксин-1 и белок APC) и увеличению концентрации β-катенина, который, как следствие, проникает в клеточное ядро и активирует транскрипцию ряда генов и онкогенов, контролирующей клеточный рост и деление.

Хромосомная нестабильность. CIN определяет в 85 % случаев спорадического KPP. Кариотипическая изменчивость может проявляться либо потерей гетерозиготности в генах-супрессорах опухолей, либо амплификацией онкогенов [52, 53]. Считается, что колоректальный канцерогенез протекает в соответствии с общепринятой моделью, когда на 1-м этапе возникает двухаллельная мутация в гене-супрессоре опухоли APC. В дальнейшем под воздействием онкогенных мутаций, активирующих KRAS на аденоматозной стадии, происходят делеция хромосомы 18q с инактивацией генов-супрессоров опухолей SMAD (SMAD2–SMAD4) и инактивация гена-супрессора опухолей TP53 на хромосоме 17p [54, 55].

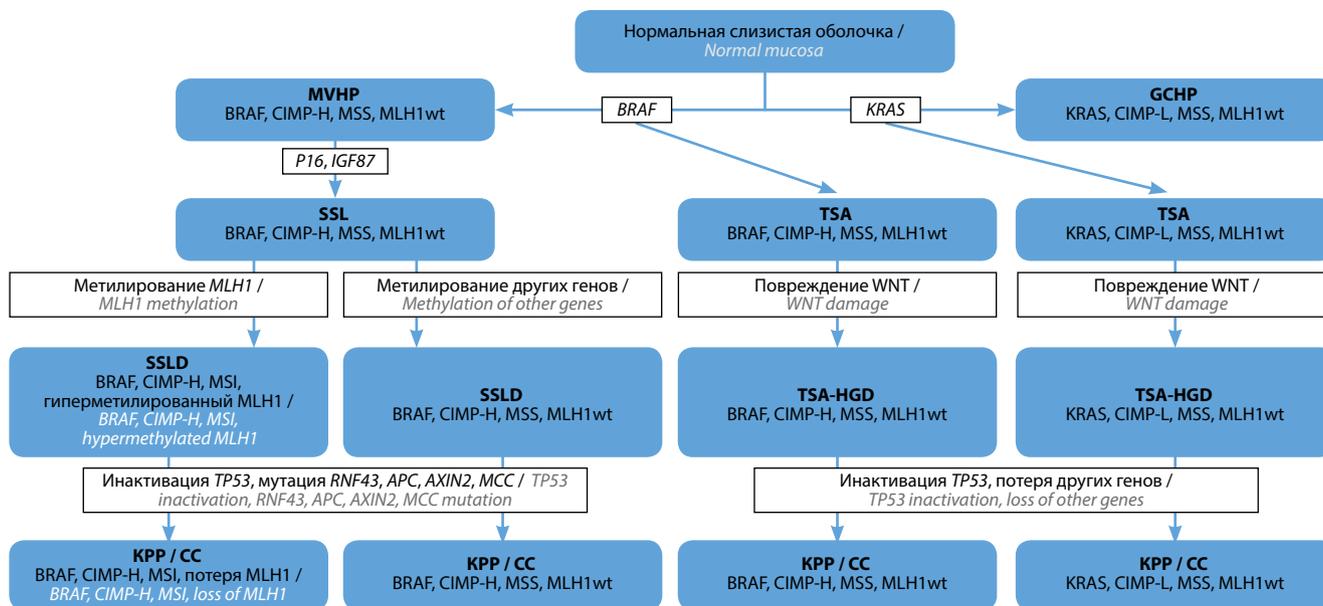
Микросателлитная нестабильность. MSI определяется в 15–20 % случаев спорадического KPP

и более чем в 95 % случаев синдрома Линча [48, 49]. Этот вариант геномной нестабильности обусловлен потерей экспрессии белков в генах системы репарации неправильно спаренных оснований ДНК (обычно *MLH1* (MutL homolog 1) или *MSH2* (MutS homolog 2), но также *MSH6* и *PMS2*), функция которых заключается в исправлении ошибок репликации ДНК-полимеразы [56–58]. Поломка генов MMR может происходить двумя различными путями: спорадическая форма MSI из-за эпигенетического механизма с гиперметилированием промотора гена репарации несоответствия *MLH1*, приводящего к выключению этого гена [6], и семейная форма MSI (синдром Линча) у пациентов, несущих мутации в генах репарации несоответствия *MLH1*, *PMS2*, *MSH6* или *MSH2*, на долю которых приходится около 80 % MSI KPP [59, 60]. Дефицит фермента ДНК MMR приводит к накоплению ошибок в последовательностях ДНК, особенно при вставках/делециях коротких нуклеотидных повторов внутри микросателлитов. Микросателлиты представляют собой повторяющиеся последовательности некодирующей ДНК, обычно длиной от нескольких пар оснований (от 1 до 5). Чтобы определить наличие и форму MSI KPP, следует провести стандартную панель из 5 микросателлитных маркеров (2 мононуклеотида – BAT26 и BAT25, и 3 динуклеотида – D2S123, D5S346 и D17S250) [61]. Когда происходит инактивация гена репарации несоответствия ДНК, эти мутации в микросателлитах могут обнаруживаться с разной частотой по всему

геному. Высокий уровень MSI (MSI-H) – при ≥ 30 % маркеров, низкий уровень MSI (MSI-L) – при < 30 % маркеров, микросателлитная стабильность (MSS), когда ни один маркер не показывает нестабильности [62, 63]. Наиболее часто мутации подвергаются: рецептор трансформирующего фактора роста β (TGFR2), рецептор инсулиноподобного фактора роста 2 (IGFR2), регулятор апоптоза, ассоциированный с BCL2 (BAX), гомолог 3 MutS человека и НАДН-дегидрогеназный комплекс [64]. Согласно исследованию Cancer Genome Atlas, пути CIN и MSI в канцерогенезе по пути аденома–карцинома являются взаимоисключающими [65].

Зубчатый путь

В последние десятилетия многие исследователи пытались изучить молекулярную основу зубчатого пути, способного трансформировать нормальную слизистую оболочку в ЗО, а затем в KPP [64–68]. На молекулярном уровне KPP на фоне ЗО возникает по двум различным путям: по спорадическому MSI и фенотипу метилирования островков CpG (CpG island methylator phenotype, CIMP), причем последний рассматривается как основной механизм [69]. В отличие от варианта аденома–карцинома, APC-инактивирующие мутации редко встречаются у зубчатых неоплазий. Более того, когда обнаруживаются мутации APC, они не провоцируют канцерогенез. Большинство случаев KPP на фоне зубчатых неоплазий несут мутацию *BRAF*, тогда как мутации *KRAS* встречаются реже [16] (см. рисунок).



Зубчатый путь канцерогенеза [81]. MVHP – микровезикулярные гиперпластические полипы; GCHP – гиперпластические полипы, богатые бокаловидными клетками; SSL – сидячие зубчатые поражения; TSA – традиционная зубчатая аденома; MSSLD – сидячие зубчатые поражения с дисплазией; TSA-HGD – традиционная зубчатая аденома с высокой степенью дисплазии; KPP – колоректальный рак

Serrated pathway of carcinogenesis [81]. MVHP – microvesicular hyperplastic polyps; GCHP – goblet-cell rich hyperplastic polyps; SSL – sessile serrated lesions; TSA – traditional serrated adenoma; MSSLD – sessile serrated lesions with dysplasia; TSA-HGD – traditional serrated adenoma with high grade dysplasia; CC – colorectal cancer

Метилаторный фенотип островков CpG. CIMP является основой для активации зубчатого пути. Островки CpG (цитозин, предшествующий гуанину) представляют собой области в геноме, обычно расположенные в промоторах, с избыточным содержанием CpG-динуклеотидов. Несколько CpG-динуклеотидов могут быть неадекватно неметилированы или aberrантно гиперметилированы ДНК-метилтрансферазами (DNMT), вызывая либо гиперактивацию, либо подавление экспрессии гена-супрессора опухоли [70–72], причем последний вариант наиболее распространен. Однако оценка статуса метилирования специфических генов может быть применена в клинической практике, так как служит биомаркером для скрининга КРР и, в частности, ЗО, связанных с CIMP [73–78]. CIMP представляет собой фенотип со специфическими клиническими, патологическими и молекулярными особенностями. S. Ogino и соавт. протестировали КРР на 8 промоторов, специфичных для CIMP, и классифицировали на 3 подгруппы: если от 1 до 5 из 8 маркеров были гиперметилированы, то они были иденти-

фицированы как CIMP-low (CIMP-L), когда ни один из маркеров не был гиперметилирован – CIMP-0, и если от 6 до 8 – CIMP-high (CIMP-H) [79, 80]. Как сообщалось ранее, для канцерогенеза по классическому пути аденома-карцинома характерны CIN и MSI, которые являются взаимоисключающими, а в зубчатом пути молекулярный путь CIMP в некоторой степени перекрывается с MSI из-за присутствия спорадических MSI-H.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зубчатые образования, когда-то определявшиеся как НР с незначительной агрессивностью или вообще без нее, в настоящее время рассматриваются как большая группа образований, способных трансформироваться, иногда с очень неблагоприятным прогнозом. Следовательно, знание молекулярных путей их неопластической перестройки является важной областью исследований не только для фундаментальной науки, но и для клинической практики, так как на данный момент все еще нет общего протокола ведения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
2. Strum W.B. Colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2016;374(11):1065–75. DOI: 10.1056/NEJMra1513581
3. Bettington M., Walker N., Rahman T. et al. High prevalence of sessile serrated adenomas in contemporary outpatient colonoscopy practice. *Intern Med J* 2017;47(3):318–23. DOI: 10.1111/imj.13329
4. Spring K.J., Zhao Z.Z., Karamatic R. et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with *BRAF* mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131(5):1400–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.038
5. Corley D.A., Jensen C.D., Marks A.R. et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370(14):1298–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1309086
6. Schramm C., Janhsen K., Hofer J.H. et al. Detection of clinically relevant serrated polyps during screening colonoscopy: results from seven cooperating centers within the German colorectal screening program. *Endoscopy* 2018;50(10):993–1000. DOI: 10.1055/a-0598-4477
7. Lieberman D.A., Williams J.L., Holub J.L. et al. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology* 2014;147(2):351–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.037
8. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370(14):1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194
9. Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):524–37. DOI: 10.1097/0000478-199006000-00003
10. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th edn. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon, 2010.
11. WHO Classification of Tumors: DIGESTIVE System Tumours. 5th edn. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon, 2019.
12. Odze R.D. “Sessile Serrated Lesion”: the art and science of naming a disorder. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145(10):1190–1. DOI: 10.5858/arpa.2021-0134-LE
13. Pai R.K., Bettington M., Srivastava A., Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol* 2019;32(10):1390–415. DOI: 10.1038/s41379-019-0280-2
14. Torlakovic E.E., Gomez J.D., Driman D.K. et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008;32(1):21–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318157f002
15. East J.E., Saunders B.P., Jass J.R. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37(1):25–46. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.12.014
16. Crockett S.D., Nagtegaal I.D. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2019;157(4):949–6.e.4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.041
17. Sano W., Sano Y., Iwatate M. et al. Prospective evaluation of the proportion of sessile serrated adenoma/polyps in endoscopically diagnosed colorectal polyps with hyperplastic features. *Endosc Int Open* 2015;3(4):E354–8. DOI: 10.1055/s-0034-1391948
18. Iwatate M., Sano Y., Tanaka S. et al. Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc* 2018;30(5):642–51. DOI: 10.1111/den.13065
19. Hazewinkel Y., de Wijkerslooth T.R., Stoop E.M. et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* 2014;46(3):219–24. DOI: 10.1055/s-0033-1358800
20. Carr N.J., Mahajan H., Tan K.L. et al. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of *BRAF* mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol* 2009;62(6):516–8. DOI: 10.1136/jcp.2008.061960
21. Abdeljawad K., Vemulapalli K.C., Kahi C.J. et al. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015;81(3):517–24. DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.064

22. Wataru S., Daizen H., Akira T. et al. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not? *World J Gastroenterol* 2020;26(19):2276–85. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2276
23. Tadepalli U.S., Feihel D., Miller K.M. et al. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74(6):1360–8. DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.008
24. Kimura T., Yamamoto E., Yamano H.O. et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):460–9. DOI: 10.1038/ajg.2011.457
25. Yang J.F., Tang S.J., Lash R.H. et al. Anatomic distribution of sessile serrated adenoma/polyp with and without cytologic dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(3):388–93. DOI: 10.5858/arpa.2013-0523-OA
26. Liu C., Walker N.I., Leggett B.A. et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2017;30(12):1728–38. DOI: 10.1038/modpathol.2017.92
27. Cenaj O., Gibson J., Odze R.D. Clinicopathologic and outcome study of sessile serrated adenomas/polyps with serrated versus intestinal dysplasia. *Mod Pathol* 2018;31(4):633–42. DOI: 10.1038/modpathol.2017.169
28. Bettington M.L., Walker N.I., Rosty C. et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2015;28(3):414–27. DOI: 10.1038/modpathol.2014.122
29. Sano W., Fujimori T., Ichikawa K. et al. Clinical and endoscopic evaluations of sessile serrated adenoma/polyps with cytological dysplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(8):1454–60. DOI: 10.1111/jgh.14099
30. Murakami T., Sakamoto N., Ritsuno H. et al. Distinct endoscopic characteristics of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2017;85(3):590–600. DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.018
31. Tate D.J., Jayanna M., Awadie H. et al. A standardized imaging protocol for the endoscopic prediction of dysplasia within sessile serrated polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2018;87(1):222–31.e.2. DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.031
32. McCarthy A.J., Serra S., Chetty R. Traditional serrated adenoma: an overview of pathology and emphasis on molecular pathogenesis. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6(1):120–2. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000317
33. Snover D.C., Jass J.R., Fenoglio-Preiser C., Batts K.P. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005;124(3):380–91. DOI: 10.1309/V2EP-TPJL-RB3F-GHJL
34. Sano Y., Saito Y., Fu K.I. et al. Efficacy of magnifying chromoendoscopy for the differential diagnosis of colorectal lesions. *Dig Endosc* 2005;17:105–16.
35. Edelstein D.L., Axilbund J.E., Hyilind L.M. et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* 2013;62(3):404–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300514
36. Carballal S., Rodríguez-Alcalde D., Moreira L. et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016;65(11):1829–37. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309647
37. IJspeert J.E., Rana S.A., Atkinson N.S. et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* 2017;66(2):278–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310630
38. MacPhail M.E., Thygesen S.B., Patel N. et al. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc* 2019;90(1):96–100. DOI: 10.1016/j.gie.2018.11.016
39. Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007;4(4):293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004
40. Nguyen H.T., Duong H.Q. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett* 2018;16(1):9–18. DOI: 10.3892/ol.2018.8679
41. Half E., Bercovich D., Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:22. DOI: 10.1186/1750-1172-4-22
42. Lynch H.T., De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348(10):919–32. DOI: 10.1056/NEJMra012242
43. Sinicrope F.A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2018;379(8):764–73. DOI: 10.1056/NEJMcp1714533
44. Kastrinos F., Sapna S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J* 2011;17(6):405–15. DOI: 10.1097/PP0.0b013e318237e408
45. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759–67. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-i
46. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9
47. Grady W.M. Epigenetic events in the colorectum and in colon cancer. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 4):684–8. DOI: 10.1042/BST0330684
48. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87.e.3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064
49. Gupta R., Sinha S., Paul R.N. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 2018;42(6):548–59. DOI: 10.1016/j.cupr.2018.06.010
50. Pino M.S., Chung D.C. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2059–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065
51. Kinzler K.W., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87(2):159–70. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81333-1
52. Markowitz S.D., Bertagnolli M.M. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361(25):2449–60. DOI: 10.1056/NEJMra0804588
53. Tsang A.H., Cheng K.H., Wong A.S. et al. Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(14):3847–57. DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3847
54. Baker S.J., Fearon E.R., Nigro J.M. et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989;244(4901):217–21. DOI: 10.1126/science.2649981
55. Thiagalingam S., Lengauer C., Leach F.S. et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 1996;13(3):343–6. DOI: 10.1038/ng0796-343
56. Delker D.A., McGettigan B.M., Kanth P. et al. RNA sequencing of sessile serrated colon polyps identifies differentially expressed genes and immunohistochemical markers. *PLoS One* 2014;9(2):e88367. DOI: 10.1371/journal.pone.0088367
57. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):335–46. DOI: 10.1038/nrm1907
58. Pal T., Permeth-Wey J., Sellers T.A. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(4):733–42. DOI: 10.1002/cncr.23601
59. Ogino S., Noshro K., Kirkner G.J. et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58(1):90–6. DOI: 10.1136/gut.2008.155473
60. Yamagishi H., Kuroda H., Imai Y., Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer* 2016;35:4. DOI: 10.1186/s40880-015-0066-y
61. Hegde M., Ferber M., Mao R. et al. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med* 2014;16(1):101–16. DOI: 10.1038/gim.2013.166
62. Jass J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50(1):113–30. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x
63. Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Biol Chem* 1996;377(11):675–84.
64. Mori Y., Yin J., Rashid A. et al. Instabilotyping: comprehensive identification of frameshift mutations caused by coding region microsatellite instability. *Cancer Res* 2001;61(16):6046–9.
65. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–7. DOI: 10.1038/nature11252

66. Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A. et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1315–30. DOI: 10.1038/ajg.2012.161
67. Patai A.V., Molnár B., Tulassay Z., Sipos F. Serrated pathway: Alternative route to colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(5):607–15. DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.607
68. Leggett B., Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138(6):2088–100. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.066
69. Nazemalhosseini Mojarad E., Kuppen P.J., Aghdaei H.A., Zali M.R. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013;6(3):120–8.
70. Lao V.V., Grady W.M. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(12):686–700. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.173
71. Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M. et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(15):8681–6. DOI: 10.1073/pnas.96.15.8681
72. Hughes L.A., Khalid-de Bakker C.A., Smits K.M. et al. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: Progress and problems. *Biochim Biophys Acta* 2012;1825(1):77–85. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.10.005
73. Yokoi K., Harada H., Yokota K. et al. Epigenetic status of *CDO1* gene may reflect chemosensitivity in colon cancer with postoperative adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):406–14. DOI: 10.1245/s10434-018-6865-z
74. Kokelaar R.F., Jones H., Beynon J. et al. Meta-analysis of the prognostic value of CpG island methylator phenotype in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(8):995–1000. DOI: 10.1007/s00384-018-3108-5
75. Hawkins N., Norrie M., Cheong K. et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002;122(5):1376–87. DOI: 10.1053/gast.2002.32997
76. Shen L., Catalano P.J., Benson A.B. 3rd et al. Association between DNA methylation and shortened survival in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):6093–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1011
77. Ogino S., Cantor M., Kawasaki T. et al. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006;55(7):1000–6. DOI: 10.1136/gut.2005.082933
78. Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M. et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with *BRAF* mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38(7):787–93. DOI: 10.1038/ng1834
79. Ogino S., Kawasaki T., Kirkner G.J. et al. Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population-based sample. *J Mol Diagn* 2007;9(3):305–14. DOI: 10.2353/jmoldx.2007.060170
80. O'Brien M.J., Yang S., Mack C. et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, *BRAF* and *KRAS* status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006;30(12):1491–501. DOI: 10.1097/01.pas.0000213313.36306.85.
81. Mezzapesa M., Losurdo G., Celiberto F. et al. Serrated colorectal lesions: an up-to-date review from histological pattern to molecular pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2022;23(8):4461. DOI: 10.3390/ijms23084461

Вклад авторов

В.В. Верещак: обзор публикаций по теме статьи, перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, написание текста статьи; И.Н. Юричев: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

V.V. Vereshchak: review of publications on the topic of the article, translation of English-language literature sources on the subject of the article, article writing;

I.N. Iurichev: translation of English-language literature sources on the subject of the article, editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.01.2023. Принята к публикации: 16.02.2023.

Article submitted: 19.01.2023. Accepted for publication: 16.02.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-38-47

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ У ОПИОИДЗАВИСИМОГО ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПОДВОДНЫЕ КАМНИ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, Е.В. Глухов*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Вадим Евгеньевич Груздев vadimgru@yandex.ru

Тяжелый хронический болевой синдром с высокой потребностью в опиоидах часто осложняется опиоидной толерантностью, гипералгией и другими побочными эффектами. Особые трудности возникают при проведении анестезии при высокотравматичных хирургических вмешательствах и в послеоперационном периоде. Периперационная терапия боли у данной категории пациентов требует планирования, мультимодального подхода, сочетанных методик и профилактики осложнений, в том числе специфических.

Данная статья описывает случай успешного хирургического лечения рака поджелудочной железы у пациента с тяжелым хроническим болевым синдромом, опиоидной толерантностью и гипералгией. Периперационный период осложнился высокой потребностью в эпидуральном обезболивании и применении адъювантов, острой спрангуляционной кишечной непроходимостью на 6-е сутки послеоперационного периода. Авторам пришлось многократно дифференцировать болевой синдром с абстиненцией, столкнуться с проблемой тахифилаксии к местным анестетикам. Благодаря продуманной и гибкой системе сочетанного мультимодального обезбоживания удалось купировать болевой синдром и выписать пациента в удовлетворительном состоянии без потребности в опиоидах.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, опиоидная толерантность, опиоидная гипералгезия, тахифилаксия, мультимодальная анестезия, абстинентный синдром, продленная эпидуральная анальгезия, эластомерная инфузионная помпа

Для цитирования: Груздев В.Е., Анисимов М.А., Глухов Е.В. Периперационное обезбоживание у опиоидзависимого пациента с хронической болью: современные подходы и подводные камни. Описание клинического случая. MD-Оnco 2023;3(1):38–47. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-38-47

PERIOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN OPIOID-DEPENDENT PATIENT WITH CHRONIC PAIN: CURRENT APPROACHES AND HIDDEN DANGERS. CLINICAL CASE

V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, E.V. Glukhov*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Vadim Evgenyevich Gruzdev vadimgru@yandex.ru

Severe chronic pain syndrome with high requirement for opioids is frequently complicated by opioid tolerance, hyperalgesia, and other side effects. Special complications occur during anesthesia for high-injury surgical interventions and in the postoperative period. Perioperative pain management in these patients requires planning, multimodal approach, combination methods, and prevention of complications including specific complications.

This article describes a case of successful surgical treatment of pancreatic cancer in a patient with severe chronic pain syndrome, opioid tolerance, and hyperalgesia. Perioperative period was complicated by high requirement for epidural pain management and use of adjuvants, acute strangulating intestinal obstruction on day 6 of the postoperative period. The authors had to differentiate between pain syndrome and abstinence multiple times and encountered the problem of tachyphylaxis to local anesthetics. Due to thought-out and flexible system of combination multimodal pain management, pain syndrome was relieved, and the patient was discharged in satisfactory condition without the need for opioids.

Keywords: chronic pain syndrome, opioid tolerance, opioid hyperalgesia, tachyphylaxis, multimodal anesthesia, abstinence syndrome, continuous epidural analgesia, elastomeric infusion pump

For citation: Gruzdev V.E., Anisimov M.A., Glukhov E.V. Perioperative pain management in opioid-dependent patient with chronic pain: Current approaches and hidden dangers. Clinical case. MD-Onco 2023;3(1):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-38-47

ВВЕДЕНИЕ

В современных жизненных реалиях непрерывно растет количество пациентов с хронической болью, получающих значимые дозы опиоидов в комплексной терапии болевого синдрома. Данный синдром чаще всего обусловлен основной патологией, требующей операции [1].

Периоперационное ведение пациентов, принимающих медицинские опиаты вследствие хронической боли, является очень сложной задачей для анестезиологов. Применение существующих анестезиологических рекомендаций в этих случаях весьма ограничено, что приводит к высокой частоте развития сильной послеоперационной боли [2]. В свою очередь, это увеличивает количество легочных и сердечно-сосудистых осложнений, а также продолжительность пребывания в стационаре [3, 4].

В настоящее время не существует разработанных на уровне клинических рекомендаций высокого уровня доказательности подходов к ведению анестезии у пациентов с длительным приемом сильнодействующих обезболивающих препаратов на фоне хронического интенсивного болевого синдрома. Основная часть имеющихся рекомендаций – это мнение экспертов, что обуславливает актуальность дальнейшей разработки подходов к решению проблемы [5, 6].

Анестезиологи-реаниматологи имеют возможность эффективного лечения боли при одновременном снижении потребления опиоидов, так как существует множество вариантов предотвращения последующего употребления опиоидов [7, 8].

Последние исследования показывают прямую взаимосвязь между хроническим употреблением опиоидов и ухудшением послеоперационных исходов, включая более высокий уровень боли и потребления обезболивающих препаратов после операции, увеличение продолжительности пребывания в стационаре, длительное восстановление и более высокую частоту осложнений [9].

В настоящее время в мире начала проявляться тенденция к пересмотру места наркотических анальгетиков как препаратов 1-й линии в терапии выраженной хронической боли, но до реализации этих рекомендаций должно пройти время, а работать с такими пациентами нужно уже сейчас [10].

Основными синдромами, обуславливающими проблемы обезболивания у данной категории пациентов, являются:

- психическая зависимость;
- толерантность;
- гипералгезия.

Несмотря на клиническую схожесть, данные проявления имеют различный патогенез и требуют индивидуальных подходов к предотвращению и терапии.

Психическая зависимость характеризуется компульсивным влечением к употреблению наркотиков и обусловлена дисбалансом выработки дофамина на фоне их длительного приема. При наличии хронической боли высокой интенсивности наркотики не так выражено влияют на выработку дофамина и реже вызывают психическое привыкание [11–13].

Толерантность и гипералгезия весьма схожи по своей клинической картине, но лечебная тактика при них отличается, что обусловлено патогенетическим различием. Основной симптом – неконтролируемая боль, резистентная к увеличению дозы анальгетика.

Толерантность к опиоидам развивается в процессе их многократного приема и обусловлена десенситизацией механизмов антиноцицепции. Есть только 2 признанных пути решения проблемы толерантности: увеличение дозы опиата, к которому развилась толерантность, или применение мультимодальной схемы анальгезии с адьювантными препаратами.

Конечно, возможна замена опиата другим опиатом той же группы, но «ротационный» вариант лечения малоприменим в наших условиях как из-за дискутабельности его действенности, так и вследствие неширокого ассортимента опиатов для медицинского применения [14].

Опиоидиндуцированная гипералгезия (ОИГ) развивается на фоне многократного применения опиоида, но боль обусловлена центральной сенситизацией проноцептивных механизмов. Это проявляется диффузным характером (аллодинией) и несоответствием локализации боли ее источнику. Для терапии рекомендуется использовать неопиоидные анальгетики и антагонисты NDMA-рецепторов (кетамин) [15, 16].

Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе ОИГ, включают генетические различия, варианты m-рецепторов, нейронов и глии, сенсibilизацию нейронов и воспаление. Взаимодействия на геномном уровне, такие как гиперметилирование ДНК и гистонов деацетилазы, могут быть причиной ОИГ. Исследование данных процессов привело к использованию для обезболивания таргетных препаратов, например таких, как L-ацетилкарнитин [17].

План периоперационной терапии опиоидзависимых пациентов

Plan of perioperative therapy for opioid-dependent patients

I	Identify Идентифицировать	Идентифицировать проблему опиоидной зависимости и специфические факторы риска Identify the problem of opioid dependency and specific risk factors
D	Define Определить	Определить план периоперационного обезболивания, используя мультидисциплинарный подход (анестезиолог, хирург, средний медицинский персонал, члены семьи пациента) Define the plan of perioperative pain management using multimodal approach (anesthesiologist, surgeon, nursing staff, patient's family members)
E	Explore Использовать	Использовать предпочтительные стратегии: мультимодальная анестезия, регионарные и нейроаксиальные техники (если это возможно) Explore preferred strategies: multimodal anesthesia, regional and neuraxial techniques (if possible)
A	Act Действовать	Действовать в соответствии с выбранными принципами, активно предотвращая прорыв боли и возникновение абстиненции Act in accordance to the chosen principles, actively preventing breakthrough pain and abstinence syndrome
L	Look back «Зри в корень»	«Зри в корень»: анализ успешности анальгезии, функционального статуса, побочных эффектов Look back: analyze the successfulness of analgesia, functional status, side effects

Необходимость проведения анестезии у такого больного требует выработки персонализированного подхода к обезболиванию, кроме того, важно предусмотреть альтернативы при возможных осложнениях [18] (и, как будет описано ниже, избежать их не удалось).

Для предотвращения осложнений и проведения адекватной и безопасной анестезии мы разработали план мультимодального обезболивания, который не противоречит описанному в 2017 г. IDEAL-подходу [1], состоящему из 5 шагов (см. таблицу).

Мультимодальная анестезия (и анальгезия в том числе) – современная методика, предполагающая назначение схемы из нескольких препаратов различных фармакологических групп, что позволяет добиться адекватного обезболивания за счет рецепторного синергизма и действия лекарств на все компоненты боли (трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию). При этом уменьшаются побочные эффекты каждого из назначаемых препаратов за счет снижения общих дозировок [18]. Эта методика, используемая во время и после операции, будучи персонализированной для пациента, значительно снижает вред, связанный с использованием опиоидов. Также снижаются частота послеоперационных осложнений, продолжительность госпитализации и общие затраты на лечение [19–21].

В день операции согласно принципу мультимодальности перед и во время операции назначаются анальгетики разных групп (парацетамол, ингибитор циклооксигеназы-2, габапентиноид). Это позволяет снизить использование опиоидов на фоне снижения послеоперационной боли. Применение парацетамола снижает также частоту и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты [22]. Ингибиторы

циклооксигеназы-2 (целекоксиб) оказывают минимальное влияние на функцию тромбоцитов и не повышают риск периоперационного кровотечения при их использовании.

Кетамин, вводимый в субанестетических дозах, снижает потребность в опиоидах в первые 24 ч после операции, а адъюванты, такие как магний и внутривенный лидокаин, уменьшают боль и позволяют снизить дозы опиоидов [23–28].

Системное введение опиоидов во время операции не исключается, но использование фентанила должно быть сокращено до необходимого минимума путем применения альтернативных методик и адъювантов. Если у пациента установлена трансдермальная фентаниловая система (пластырь), то рекомендуется ее снять, так как при продолжительном вмешательстве возможны гипотермия, нарушение микроциркуляции, что влечет за собой непредсказуемость поступающей дозы опиоида [1]. Некоторые авторы рекомендуют продолжить системное введение фентанила в соответствующей дозировке, но при этом не рассматривается проведение мультимодальной анестезии [29].

Регионарные методики обезболивания позволяют снизить потребность в опиоиде, обеспечивают хорошее обезболивание. Применение интраоперационно разнообразных блоков с использованием современной ультразвуковой навигации дает возможность снизить потребность в системном обезболивании при хирургических вмешательствах [30].

Если речь идет о продолжительных и травматичных операциях, то использование нейроаксиальных продленных методик (эпидуральная анестезия) позволяет надежно и безопасно обезболить пациента на протяжении всего периоперационного периода.

Продленным должно быть и системное послеоперационное обезболивание. Это достигается путем использования эластомерных инфузионных помп с регулируемой скоростью доставки смеси обезболивающих (в том числе опиоидных) препаратов как в эпидуральное пространство, так и системно. При этом желательно иметь модуль, обеспечивающий возможность болюсного введения обезболивающей смеси.

При сочетании всех этих подходов получаем модифицированную персонализированную мультимодальную анестезию, результат ее применения продемонстрирован в представленном клиническом случае [31].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 48 лет, поступил в Клинический госпиталь «Лапино» для плановой операции в объеме дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы за день до вмешательства. Основной диагноз: рак тела поджелудочной железы T4N0M0, состояние после 10 курсов полихимиотерапии по схеме Folfirinoh; хронический болевой синдром (ХБС).

Рост пациента 169 см, масса тела 53 кг, индекс массы тела 18,3 кг/м². Со слов пациента, за последние месяцы похудел на 20 кг. В течение последних 4 мес нарастают боли в верхних отделах живота с иррадиацией в спину. Длительно принимает кетонал в ректальных свечах (2–3 в день), анальгин внутримышечно до 3 раз в день, кеторол в таблетках до 3 раз в день. С октября 2022 г. перорально принимает морфин лонг – до 2 таблеток в день, получает внутримышечные инъекции морфина на ночь в сочетании с фентанилом через трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) – 100 мкг/ч. С декабря 2022 г. доза фентанила через ТТС увеличена до 200 мкг/ч, к терапии добавлена Палексия 150 мг/сут. На фоне этой терапии при оценке по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли сохранялись и постепенно нарастали до 5–7 баллов в покое и 8–10 баллов при движениях.

При осмотре: состояние пациента средней степени тяжести, обусловлено стадией основного заболевания, нутритивной недостаточностью и тяжелым ХБС. В сознании, контактен, ориентирован. Жалобы на боли в эпигастрии с иррадиацией по всему животу – до 7 баллов по ВАШ. Тошноты и рвоты не отмечал. В ходе осмотра обращает на себя внимание гиперестезия при прикосновениях. Частота дыхания – 12–16 в минуту, артериальное давление – 110/60 мм рт. ст., пульс – 70 уд/мин. Лабораторные показатели без грубых изменений.

В анамнезе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, злоупотребление алкоголем (ремиссия в течение 2 лет), длительное табакокурение (1/2 пачки в день).

По данным компьютерной томографии от 26.12.2022: поджелудочная железа расположена

обычно, в теле определяется гиповаскулярное образование с нечеткими контурами, размерами 23 × 17 мм. Дистальнее образования вирсунгов проток неравномерно расширен до 4–6 мм. Образование более чем на 50 % диаметра охватывает верхнюю брыжеечную артерию без деформации ее просвета, деформирует верхнюю брыжеечную вену на уровне конfluence. Паранепанкреатическая клетчатка инфильтрирована.

Мы констатировали у пациента тяжелый ХБС с опиоидной толерантностью и гипералгезией, исходным источником которого являлась местно-распространенная опухоль поджелудочной железы. Длительность постоянного приема опиоидов – 3 мес. Ввиду компьютерно-томографической картины операбельность опухоли была сомнительна, и пациенту было отказано в хирургическом лечении в двух ведущих онкологических клиниках. Предполагалось предпринять попытку радикальной операции, а в случае невозможности радикального вмешательства – выполнить паллиативное с нейролизисом чревного сплетения.

Основные задачи (продиктованные наличием ХБС), которые нам предстояло решить:

- 1) уменьшение интенсивности боли путем применения мультимодального подхода;
- 2) интраоперационная анестезия без значимого ухудшения течения ХБС;
- 3) недопущение наращивания опиоидной нагрузки;
- 4) постепенное сокращение дозы опиоидов;
- 5) предотвращение синдрома опиоидной абстиненции и постепенный переход на пероральный прием минимального количества анальгетиков.

Согласно методике, принятой в нашей клинике, для преодоления опиоидной толерантности и гипералгезии подключена внутривенная эластомерная помпа (300 мл) в составе: лидокаин 5мг/мл + кетамин 0,5 мг/мл + нефопам 0,2 мг/мл + ондансетрон 0,2 мг/мл; скорость введения – 14 мл/ч. Дополнительно назначены: парацетамол 1 г внутривенно 3 раза в день, габапентин 300 мг перорально на ночь и в 7 ч утра, цефекосиб 200 мг на ночь и в 7 ч утра. Через час от начала терапии интенсивность боли уменьшилась – в покое до 4–5 баллов по ВАШ, появилась сонливость; скорость внутривенного обезболивания уменьшена до 10 мл/ч, что соответствовало 1 мг/кг/ч по лидокаину, 0,1 мг/кг/ч по кетамину.

На следующее утро пациенту предстояла травматичная операция, и, следуя нашей стратегии, мы надеялись на существенное влияние операции как фактора, устраняющего источник болевого синдрома, и на лечебное действие эпидурального обезболивания (ЭО).

По прибытии в операционную седации не отмечалось (уровень 2 по шкале Ramsay), боль оценивалась пациентом в 5–6 баллов по ВАШ. На уровне Th₈₋₉ установлен эпидуральный катетер (ЭК). ТТС с фентанилом 200 мкг/ч удалена ввиду непредсказуемости

биодоступности в условиях длительного оперативного вмешательства.

После индукции 100 мкг фентанила и 150 мг пропофола – интубация и дальнейшее поддержание анестезии ингаляционно севофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией 0,8–1,2, внутривенно дробно фентанилом (300 мкг суммарно). Продолжалось внутривенное введение вышеописанной смеси для системного внутривенного обезболивания со скоростью 10 мл/ч. В эпидуральное пространство проводилась инфузия смеси (ропивакаин 2 мг/мл, фентанил 2 мкг/мл, адреналин 2 мкг/мл) с постоянной скоростью 6 мл/ч. Дополнительное обезбоживание – парацетамол 1000 мг внутривенно. Проводился стандартный интраоперационный мониторинг: течение анестезии было стабильным.

Выполнена плановая операция: дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, оментэктомия, нейролизис чревного сплетения.

Нейролизис выполнен 20 мл 96 % раствора этилового спирта. Продолжительность операции составила 5 ч, анестезии – 6 ч. Кровопотеря составила 500 мл, инфузия – 3050 мл, диурез – 500 мл без стимуляции. По окончании операции: уровень лактата – 2,0 ммоль/л, BE – 3,4 ммоль/л, гемоглобин – 111 г/л. После декураризации (атропин + прозерин) и достижения TOF >90 % пациент экстубирован (через 5 мин после завершения операции).

Собрана и подключена новая внутривенная помпа: фентанил 8 мкг/мл + кетамин 0,5 мг/мл + лидокаин 10 мг/мл + нефопам 0,2 мг/мл + ондансетрон 0,2 мг/мл со скоростью 8 мл/ч, что соответствовало 64 мкг/ч фентанила, 1,5 мг/кг/ч лидокаина, 0,075 мг/кг/ч кетамина.

Сразу после операции болевой синдром (БС) сохранялся в пределах 4–5 баллов с постепенным усилением, что потребовало постепенного увеличения скорости как ЭО, так и внутривенного обезболивания до 10 мл/ч (фентанил внутривенно 80 мкг/ч, эпидурально 20 мкг/ч) в сочетании с плановым назначением парацетамола (4 г/сут) и облегчением БС после дополнительной седации дексметомидином 0,3 мкг/кг/ч (по шкале RASS –3 балла).

Через сутки после плановой операции в связи с нарастанием БС и подозрением на неадекватную работу ЭК он был переустановлен с кратковременным эффектом (6–8 ч), после чего необходимая скорость ЭО вновь выросла до 10–12 мл/ч. Сохранялась потребность в терапии дексметомидином, который уменьшал интенсивность боли на 1–2 балла.

Со вторых суток ввиду роста уровня печеночных ферментов и билирубина терапия парацетамолом прекращена, добавлен антидепрессант мirtазапин 7,5 мг на ночь. Нестероидные противовоспалительные средства в течение всего периода не применялись

в связи с наличием противопоказаний (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, печеночная дисфункция).

К вечеру 3-х суток БС контролировался мультимодальным обезболиванием, однако отмечались эпизоды прорывной боли до 7–8 баллов по ВАШ, в связи с этим концентрация ропивакаина в эпидуральной смеси была увеличена до 0,4 %, что позволило уменьшить скорость ЭО до 10 мл/ч, при этом БС оценивался в 2–5 баллов по ВАШ. По-прежнему продолжались седация дексметомидином 0,3 мкг/кг/ч (по RASS –2/–3 балла), внутривенная анальгезия 8 мл/ч.

На 4–5-е сутки пациент в сознании, контактен, ориентирован, несколько негативистичен. Жалуется на ноющую боль в области послеоперационной раны (2–5 баллов по ВАШ) на фоне ЭО 8–12 мл/ч и внутривенной анальгезии 6–8 мл/ч в сочетании с седацией дексметомидином 0,3 мкг/кг/ч (по RASS –2/–3 балла). Периодически отмечались эпизоды усиления боли на 2–3 балла (до 5 баллов по ВАШ), требующие болюсного введения лидокаина 40–60 мг в эпидуральное пространство, что уменьшало боли до 2–3 баллов по ВАШ. Клинико-лабораторных данных, указывающих на острую хирургическую патологию, нет. Пероральное сипинговое питание без диспепсии. Перистальтика выслушивается, газы отходят. Витальные функции стабильны. Пациент встает с кровати, активно реабилитируется.

На 6-е сутки в утренние часы состояние пациента с резкой отрицательной динамикой: появилась обильная рвота без тошноты, значительно усилился БС в животе, не поддающийся терапии (7–10 баллов по ВАШ). Внутривенная анальгезия – 14 мл/ч, ЭО (фентанил 2 мкг/мл + ропивакаин 4 мг/мл + адреналин 2 мкг/мл) – 14 мл/ч. Клиническая картина высокой кишечной непроходимости. В условиях сочетанной анестезии выполнены экстренная релапаротомия, ликвидация странгуляционной кишечной непроходимости, назоинтестинальная интубация. При поступлении из экстренной операционной боли на уровне 3–5 баллов. Эпидуральная «усиленная смесь» – 10 мл/ч, внутривенная анальгезия – 8 мл/ч. Через 7 ч потребность в ЭО постепенно возросла до 14 мл/ч, болюсы лидокаина – без значимого эффекта. Наравивание внутривенной анальгезии – без существенного эффекта. ЭК на грудном уровне переустановлен на уровень ниже – Th₉₋₁₀. Продолжено ЭО «усиленной смесью» – без значимого эффекта. Данных, подтверждающих острую хирургическую патологию, нет.

Ввиду неэффективности обезбоживания заподозрена тахифилаксия к местным анестетикам; введение смеси, содержащий местный анестетик в ЭК на уровне Th₉₋₁₀ прекращено. Мы изменили состав внутривенного обезболивания, исключив из него лидокаин (фентанил 4 мкг/мл + кетамин 0,5 мг/мл + нефопам

0,2 мг/мл + ондансетрон 0,2 мг/мл), – 6 мл/ч. На уровне L₂₋₃ установлен ЭК, введено 5 мг морфина с хорошим эффектом – уменьшение боли до 3–4 баллов по ВАШ. К терапии добавлен атипичный нейролептик кветиапин (50 мг/сут), увеличена доза дексметомидина (по RASS – 3 балла). Анальгезия эпидуральным морфином продолжалась 24 ч (3 введения с суммарной дозой 20 мг) и была очень эффективной. После перерыва в использовании грудного ЭК в 24 ч (7-е сутки) инфузия в него возобновлена на 8-е сутки «стандартной смесью» (ропивакаин 2 мг/мл + адреналин 2 мкг/мл + фентанил 2 мкг/мл) со скоростью 6 мл/ч, что в первый же час привело к быстрому регрессу боли до 1–3 баллов по ВАШ. В течение 8-х суток ЭК на поясничном уровне удален. К 9-м суткам удалось сократить дозу ЭО до 4–6 мл/ч, внутривенной анальгезии – до 6 мл/ч, при этом БС оценивался в 1–3 балла по ВАШ. Доза фентанила – 24 мкг/ч внутривенно + 8–12 мкг/ч эпидурально, кетамина – 0,06 мг/кг/ч. Седация дексметомидином 0,2 мкг/кг/ч (по RASS – 2/–3 балла). Явления гиперальгезии значительно регрессировали.

На 10-е сутки пациент в стабильном состоянии переведен в хирургическое отделение. БС купирован на фоне минимальной скорости ЭО (4 мл/ч) и внутривенного обезболивания (4 мл/ч). Доза фентанила – 16 мкг/ч внутривенно + 8 мкг/ч эпидурально, кетамина – 0,04 мг/кг/ч. Седация дексметомидином прекращена. Терапия кветиапином сокращена до 37,5 мг. Продолжена терапия антидепрессантом мirtазапином – 15 мг перорально на ночь. Возобновлена пероральная терапия габапентином – 200 мг 3 раза в день.

На 11-е сутки состояние пациента стабильное, удален назоинтестинальный зонд. Болевой синдром – 0–2 балла по ВАШ. Эпидуральная анальгезия прекращена, ЭК удален. Внутривенное обезболивание остановлено. К терапии добавлен цефекоксиб – 200 мг 2 раза в день.

С 12-х суток доза кветиапина сокращена до 25 мг на ночь. Болевой синдром – 0–2 балла по ВАШ.

Пациент выписан из клиники на 16-е сутки без БС на таблетированном приеме препаратов (цефекоксиб + габапентин + мirtазапин).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические болевые синдромы могут быть разными по клиническому сценарию: имеют значение продолжительность, источник боли, предшествующая терапия и множество других факторов. Многообразие клинических ситуаций определяет невозможность унифицированной терапии, подходящей большинству. Тем не менее в повседневной работе мы придерживаемся следующей стратегии терапии ХБС:

- интенсивная мультимодальная анальгезия со стремлением сократить интенсивность боли до нуля;
- выявление основного источника боли;

- интервенционные методики устранения основного источника боли;
- сокращение доли опиоидов, парентеральных препаратов, подбор таблетированных средств;
- психологическая реабилитация пациента в отношении восприятия остаточной боли или последствий оперативного вмешательства.

В представленном случае мы видим сочетание как минимум 4 факторов, влияние каждого из которых трудно выразить количественно:

- толерантность к опиоидам и ОИГ;
- абстинентный опиоидный синдром;
- синдром тахифилаксии к местным анестетикам;
- острая странгуляционная кишечная непроходимость.

Опиоидная толерантность. ОИГ. Следуя рекомендациям профессионального сообщества, при наличии у пациента ТТС с опиоидом интраоперационно ее целесообразно снять, так как биодоступность при длительных и травматичных операциях оказывается непредсказуемой: меняются температура, степень гидратации и периферического кровообращения в зоне ТТС [32, 33]. Целесообразен переход на внутривенное введение с учетом исходной дозы опиоида и потенцирования его эффектов общими анестетиками. Результаты клинических испытаний с использованием ТТС с фентанилом для послеоперационного обезболивания продемонстрировали высокую частоту выраженного угнетения дыхания, поэтому данный способ для применения не рекомендован [34].

Согласно стратегии отмены опиоидных препаратов, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2018 г., при длительном использовании (более 1 мес) дозу снижают на 10 % в неделю, учитывая высокий риск физической зависимости и абстинентного синдрома. Однако если причина боли при злокачественной опухоли эффективно устраняется с помощью противоопухолевого лечения (например, хирургической операции или химиотерапии), то существует возможность сократить или прекратить применение опиоидов. Если возникают признаки синдрома отмены (например, тяга к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия, гусиная кожа), дозу препарата следует увеличить до предыдущего уровня и продолжать снижение на 10 % каждые 2 нед [35].

С учетом исходной дозы принимаемых опиоидов, высокотравматичной плановой операции, а также острой хирургической патологии, развившейся на 6-е сутки послеоперационного периода, высокая потребность в опиоидах не вызывала у нас сомнений. Тем не менее ввиду радикальности плановой терапии, выполненного нейролизиса чревного сплетения, применения эпидуральной анальгезии и множества

адьювантов определить оптимальную дозу фентанила и темпы ее уменьшения было крайне затруднительно. Мы можем лишь утверждать, что болюсное внутривенное введение фентанила, как и увеличение базовой скорости внутривенного обезболивания, существенно не уменьшало интенсивности болевого синдрома. Поэтому мы постепенно уменьшали скорость (дозу) внутривенного обезболивания, основным компонентом которого был фентанил. Роль адьювантов заключалась в преодолении ОИГ и уменьшении потребности в опиоидах. Очевидная гипералгезия, проявляющаяся прорывом боли спастического характера при перистальтике кишечника, при прикосновениях сохранялась до 8–9-х суток послеоперационного периода, когда скорость введения фентанила снизилась до 24 мкг/ч. В то же время мы не можем исключать, что скорость снижения дозы фентанила была слишком быстрой, и это могло вызвать абстинентный опиоидный синдром.

Абстинентный синдром. В пользу предположения о роли абстиненции в клинической картине говорит факт наличия абдоминальных болей, активной перистальтики кишечника с первых суток после операции, хорошего эффекта от применения дексмететомидина (с 1-х по 10-е сутки послеоперационного периода) в сочетании с атипичным нейролептиком кветиапином (с 6-х по 14-е сутки послеоперационного периода). Известно, что дексмететомидин может использоваться для лечения наркозависимости. Описано применение дексмететомидина для быстрой опиоидной детоксикации, отмены кокаина и ятрогенно-индуцированной толерантности к бензодиазепинам и опиоидам после длительной седации [36, 37]. Однако эффект дексмететомидина в потенцировании обезболивания в настоящее время не оспаривается и является основанием для его использования в схемах мало- и безопиоидных анестезий, послеоперационного обезболивания [38–41]. В послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии потребность в наркотических анальгетиках может снижаться на 50 %, если пациенты получают инфузию дексмететомидина, по сравнению с плацебо [42].

Тахифилаксия. Несмотря на то что мы применили в данной ситуации большинство современных методик, направленных на предотвращение и терапию осложнений, обусловленных хроническим приемом опиоидов, избежать их не удалось.

Основным, хотя и вполне ожидаемым, «сюрпризом» явилось развитие у пациента тахифилаксии к местным анестетикам. Это редкое, но достаточно известное явление, описанное еще в середине прошлого века [43].

Длительная эпидуральная анальгезия, продолжительность которой была продиктована развитием хирургических осложнений и повторной операцией, создала условия для формирования тахифилаксии к местным анестетикам. Исходя из этого пред-

положения, мы прекратили введение обезболивающей смеси в грудной ЭК, сменили состав внутривенного обезболивания, исключив из него лидокаин, и установили ЭК на поясничном уровне, введя в него морфин. Анальгезия эпидуральным морфином продолжалась 24 ч и была очень эффективной. После перерыва в использовании грудного ЭК в 24 ч инфузия «стандартной смеси» (ропивакаин 2 мг/мл + адреналин 2 мкг/мл + фентанил 2 мкг/мл) со скоростью 6 мл/ч в первый же час привела к быстрому регрессу боли до 0–3 баллов по ВАШ.

Тахифилаксия к местным анестетикам – клиническое явление, при котором повторная инъекция одной и той же дозы приводит к снижению эффективности. Тахифилаксия была описана во время нейроаксиальных блокад и периферических нервных блоков как для амидных (лидокаин), так и для эфирных (новокаин) местных анестетиков.

Локальная анестетическая недостаточность в месте приложения действия, по-видимому, отражает сочетание фармакокинетических и фармакодинамических факторов. Фармакокинетические факторы включают:

- увеличение местного кровотока, приводящее к ускоренному удалению препарата;
- местный ацидоз тканей, приводящий к большей доле препарата в кислой форме, которая плохо проникает через клеточную мембрану;
- местный отек тканей, который затрудняет проникновение анестетика к нерву.

Подтверждает эту гипотезу старая методика ощелачивания раствора местного анестетика гидрокарбонатом натрия, которая описана в медицинской литературе и действительно приводила к клиническому успеху [44].

Фармакодинамические факторы включают влияние воспаления как на периферическую сенсibilизацию нервов, так и на центральную сенсibilизацию спинного мозга [45, 46]. Интересной клинической особенностью тахифилаксии к локальным анестетикам является ее зависимость от интервала дозирования. Парадокс в том, что если интервалы дозирования достаточно короткие и прорывов боли нет, то тахифилаксия не развивается. И, наоборот, более длительные периоды дискомфорта пациента перед повторным введением анестетика ускоряют развитие тахифилаксии. Данный факт подтверждает центральный механизм тахифилаксии посредством сенсibilизации спинного мозга [45].

В описанном клиническом случае принятое решение изменить методику нейроаксиального обезбоживания на эпидурально-вводимый опиоид в течение суток привело к восстановлению клинического эффекта местных анестетиков и значимой редукции проявлений тахифилаксии.

Терапия ХБС. В рамках стратегии терапии ХБС нам удалось полностью купировать болевой синдром (8-е сутки послеоперационного периода), отказаться от опиоидов (10-е сутки послеоперационного периода), перейти на таблетированные препараты (целекоксиб + габапентин + миртазапин) и выписать пациента для продолжения лечения.

ВЫВОДЫ И ПРИГЛАШЕНИЕ К ДИСКУССИИ

Послеоперационное обезбоживание в случае операции у опиоидзависимого пациента должно быть комбинированным и продленным. Мультиmodalный принцип анестезии должен быть соблюден как при проведении нейроаксиального, так и системного обезбоживания. Значимым является и непрерывный способ доставки препаратов. Это достигается путем применения эластомерных инфузионных помп с регулируемой скоростью введения смеси обезбоживающих препаратов как в эпидуральное пространство, так и системно. Оба этих пути доставки должны содержать опиоиды, так как мультиmodalное обезбоживание уменьшает потребность в опиатах, но не позволяет сразу предупредить развитие симптомов

отмены, даже если хирургически удален источник болевой импульсации. Главное, чего мы хотим добиться, – это полноценное обезбоживание с исключением значимых прорывов боли. Для этого должна быть предусмотрена возможность болюсного введения смеси как эпидурально, так и системно.

Применив все эти подходы, мы получаем модифицированную мультиmodalную анестезию, которая в данном случае явилась, по нашему мнению, методикой выбора для конкретного пациента. Разрабатывая подходы к обезбоживанию в каждом конкретном случае, необходимо предусмотреть возможность динамичного перехода на альтернативный способ анальгезии с учетом возможных хирургических осложнений и особенностей, вызванных исходной зависимостью больного.

Мы не претендуем на безупречность выбора стратегии и тактики периоперационного обезбоживания у данного пациента. С нетерпением ждем комментариев и предложений коллег, так как необходимость в обезбоживании операций у больных с длительным интенсивным болевым синдромом на фоне приема сильнодействующих обезбоживающих препаратов – интересная и злободневная задача.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coluzzi F, Bifulco F, Cuomo A. et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:1163–73. DOI: 10.2147/TCRM.S141332
- Fanelli A., Ruggeri M., Basile M. et al. Activity-based costing analysis of the analgesic treatments used in postoperative pain management in Italy. *Minerva Med* 2016;107(1):1–13.
- Coluzzi F, Mattia C., Savoia G. et al. Postoperative pain surveys in Italy from 2006 and 2012: (POPSI and POPSI-2). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(22):4261–9.
- Meissner W., Coluzzi F, Fletcher D. et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin* 2015;31(11):2131–43. DOI: 10.1185/03007995.2015.1092122
- Paschkis Z., Potter M.L. GE: Acute pain management for inpatients with opioid use disorder. *Am J Nurs* 2015;115(9):24–32. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000471243.30951.92
- Shah S., Kapoor S., Durkin B. Analgesic management of acute pain in the opioid-tolerant patient. *Curr Opin Anesthesiol* 2015;28(4):398–402. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000218
- Soffin E.M., Lee B.H., Kumar K.K., Wu C.L. The prescription opioid crisis: role of the anaesthesiologist in reducing opioid use and misuse. *Br J Anaesth* 2019;122(6):e198–e208. DOI: 10.1016/j.bja.2018.11.019
- Oliver J., Coggins C., Compton P. et al. American Society for Pain Management nursing position statement: pain management in patients with substance use disorders. *J Addict Nurs* 2012;23(3):210–22. DOI: 10.1097/JAN.0b013e318271c123
- McAnally H. Rationale for and approach to preoperative opioid weaning: a preoperative optimization protocol. *Perioper Med (Lond)* 2017;6:19. DOI: 10.1186/s13741-017-0079-y
- Dowell D., Ragan K.R., Jones C.M. et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep* 2022;71(3):1–95. DOI: 10.15585/mmwr.r7103a1
- Maremmani I., Gerra G., Ripamonti I.C. et al. The prevention of analgesic opioids abuse: expert opinion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(21):4203–6.
- Vadivelu N., Lumermann L., Zhu R. et al. Pain control in the presence of drug addiction. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(5):35. DOI: 10.1007/s11916-016-0561-0
- Niikura K., Narita M., Butelman E.R. et al. Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central μ -opioid and dopaminergic transmission. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31(7):299–305. DOI: 10.1016/j.tips.2010.04.003
- Romualdi P., Candeletti S. The opioid system. In: *General and Molecular Pharmacology "Principles of drug action"*. Ed. by F. Clementi, G. Fumagalli. NJ: Wiley, 2015. P. 572–584.
- Lee M., Silverman S.M., Hansen H. et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14(2):145–61.
- Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A. et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17(2):131–57. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
- Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gavériaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160–82. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029
- Груздев В.Е., Анисимов М.А. Мультиmodalный непрерывный подход к обезбоживанию онкологических пациентов (первый опыт клиники). *MD-Onco* 2022;2(1):33–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38
- Груздев В.Е., Анисимов М.А. Multimodal continuous approach to pain management in oncological patients (clinic's first experience). *MD-Onco* 2022;2(1):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38

19. Martinez V., Beloeil H., Marret E. et al. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2017;118(1):22–31. DOI: 10.1093/bja/aew391
20. Nguyen L.C., Sing D.C., Bozic K.J. Preoperative reduction of opioid use before total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31(9 Suppl):282–7. DOI: 10.1016/j.arth.2016.01.068
21. Long D.R., Lihn A.L., Friedrich S. Association between intraoperative opioid administration and 30-day readmission: a pre-specified analysis of registry data from a healthcare network in New England. *Br J Anaesth* 2018;120(5):1090–102. DOI: 10.1016/j.bja.2017.12.044
22. Doleman B., Read D., Lund J.N., Williams J.P. Preventive acetaminophen reduces postoperative opioid consumption, vomiting, and pain scores after surgery: systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(6):706–12. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000311
23. Bell R.F., Dahl J.B., Moore R.A., Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004603. DOI: 10.1002/14651858.CD004603.pub2
24. Avidan M.S., Maybrier H.R., Abdallah A.B. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017;390(10091):267–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31467-8
25. Sun Y., Li T., Wang N. et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012;55(11):1183–94. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318259bcd8
26. Weibel S., Jokinen J., Pace N.L. et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2016;116(6):770–83. DOI: 10.1093/bja/aew101
27. Kranke P., Jokinen J., Pace N.L. et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD009642. DOI: 10.1002/14651858.CD009642.pub2
28. De Oliveira G.S. Jr., Castro-Alves L.J., Khan J.H., McCarthy R.J. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119(1):178–90. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318297630d
29. Mitra S., Sinatra R.S. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology* 2004;101(1):212–27. DOI: 10.1097/00000542-200407000-00032
30. Kessler J., Marhofer P., Hopkins P.M., Hollmann M.W. Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years. *Br J Anaesth* 2015;114(5):728–45. DOI: 10.1093/bja/aev559
31. Thota R.S., Ramkiran S., Garg R. et al. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019;35(4):441–52. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_128_19
32. Kopf A., Banzhaf A., Stein C. Perioperative management of the chronic pain patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19(1):59–76.
33. Rozen D., Grass G.W. Perioperative and intraoperative pain and anesthetic care of the chronic pain and cancer pain patient receiving chronic opioid therapy. *Pain Pract* 2005;5(1):18–32. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2005.05104.x
34. Sandler A.N., Baxter A.D., Katz J. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects. *Anesthesiology* 1994;81(5):1169–80. DOI: 10.1097/00000542-199411000-00010
35. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: WHO, 2018.
36. Maccioli G.A. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* 2003;98(2):575–7. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00041
37. Baddigam K., Russo P., Russo J., Tobias J.D. Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syndromes in cardiothoracic surgery patients. *J Intensive Care Med* 2005;20(2):118–23. DOI: 10.1177/0885066604273481
38. Hall J.E., Uhrich T.D., Barney J.A. et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90(3):699–705. DOI: 10.1097/00000539-200003000-00035
39. Feld J.M., Hoffman W.E., Stechert M.M. et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006;18(1):24–8. DOI: 10.1016/j.jclinane.2005.05.009
40. Bakhamees H.S., El-Halafawy Y.M., El-Kerdawy H.M. et al. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East J Anesthesiol* 2007;19(3):537–51.
41. Dholakia C., Beverstein G., Garren M. et al. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1556–9. DOI: 10.1007/s11605-007-0290-0
42. Venn R.M., Bradshaw C.J., Spencer R. et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54(12):1136–42. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x
43. Bromage P.R., Pettigrew R.T., Crowell D.E. Tachyphylaxis in epidural analgesia: I. Augmentation and decay of local anesthesia. *Survey Anesthesiol* 1971;15(5):466–73.
44. Capogna G., Celleno D., Laudano D., Giunta F. Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic? *Reg Anesth* 1995;20(5):369–77. PMID: 8519712
45. Liu S.S. Local anesthetics: clinical aspects. In: *Essentials of pain medicine and regional anesthesia* (second edition). Ed. by T.H. Benzon, S.N. Raja, R.E. Molloy et al. Churchill Livingstone, 2005. P. 558–565. DOI: 10.1016/B978-0-443-06651-1.50071-X
46. Cairns B.E., Gambarota G., Dunning P.S. et al. Activation of peripheral excitatory amino acid receptors decreases the duration of local anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98(2):521–9. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00035

Вклад авторов

В.Е. Груздев: анализ данных литературы, написание текста статьи, непосредственная работа с пациентом;

М.А. Анисимов: анализ данных литературы, написание текста статьи, непосредственная работа с пациентом, сбор и анализ клинических данных;

Е.В. Глухов: непосредственная работа с пациентом, сбор и анализ клинических данных.

Authors' contributions

V.E. Gruzdev: analysis of literature data, article writing, direct work with the patient;

M.A. Anisimov: analysis of literature data, article writing, direct work with the patient, collection and analysis of clinical data;

E.V. Glukhov: direct work with the patient, collection and analysis of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>

Е.В. Глухов / E.V. Gluhov: <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 19.01.2023. Принята к публикации: 16.02.2023.

Article submitted: 19.01.2023. Accepted for publication: 16.02.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-48-52

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Б.Г. Пхешхова^{1,2}, А.М. Мудунов^{1,3}, М.Б. Пак^{1,3}, П.А. Зейналова^{1,3}, А.Ф. Бацев¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Бэла Газраиловна Пхешхова belapkheshkhova@mail.ru

В данной статье представлен опыт успешного применения иммунотерапии в лечении местно-распространенного неоперабельного плоскоклеточного рака кожи волосистой части головы.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, волосистая часть головы, иммунотерапия, таргетная терапия, ингибиторы иммунных контрольных точек

Для цитирования: Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Пак М.Б. и др. Опыт успешного применения иммунотерапии в лечении местно-распространенного неоперабельного плоскоклеточного рака кожи волосистой части головы. MD-Оnco 2023;3(1):48–52. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-48-52

EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED INOPERABLE SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HAIRY PART OF THE HEAD

B.G. Pkheshkhova^{1,2}, A.M. Mudunov^{1,3}, M.B. Pak^{1,3}, P.A. Zeynalova^{1,3}, A.F. Batsev¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Bela Gazrailovna Pkheshkhova belapkheshkhova@mail.ru

This article presents the experience of successful use of immunotherapy in treatment of locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the hairy part of the head.

Keywords: squamous cell carcinoma of the skin, hairy part of the head, immunotherapy, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors

For citation: Pkheshkhova B.G., Mudunov A.M., Pak M.B. et al. Experience of successful use of immunotherapy in treatment of locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the hairy part of the head. MD-Onco 2023;3(1):48–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-48-52

Введение

Плоскоклеточный рак кожи – злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи. В общей структуре онкологической заболеваемости немеланомные злокачественные опухоли кожи занимают 2-е место и составляют 11,8 % всех злокачественных опухолей.

Средний возраст заболевших – 69 лет [1]. Плоскоклеточный рак является 2-м по распространенности раком кожи после базальноклеточного рака среди всех немеланомных опухолей кожи и составляет около 15–20 % [2]. До 85 % случаев рака кожи диагностируются в области головы и шеи, что положительно влияет на результаты ранней диагностики, являясь

визуально доступной локализацией. В большинстве случаев плоскоклеточный рак кожи имеет благоприятное течение и хороший прогноз, а 5-летняя общая выживаемость превышает 90 % [3]. Однако показатели выживаемости резко ухудшаются при местнораспространенных и метастатических формах заболевания, составляющих 2,1 % соответственно [1].

К факторам риска развития плоскоклеточного рака кожи относятся: пожилой возраст, I фототип кожи, иммуносупрессивные состояния, актинический кератоз, хроническое воспаление (хронические язвы, радиационный дерматит, кожная красная волчанка, псориаз), а также промышленное воздействие парафинового масла, мазута, нитрозомочевины и мышьяка [4]. Однако основной причиной является воздействие солнечного ультрафиолетового (УФ) излучения. УФ-излучение приводит к мутациям в гене *EGFR*, способствуя активации пути mTOR и в итоге – неконтролируемой репликации кератиноцитов [5]. Кроме того, помимо прямого повреждения ДНК кератиноцитов, УФ-излучение может приводить к мутациям в гене *TP53*, вызывая неконтролируемую активацию клеточного цикла [6, 7]. Таким образом, плоскоклеточный рак кожи характеризуется большим количеством мутаций и высокой мутационной нагрузкой [7].

Основным методом лечения локализованных форм плоскоклеточного рака кожи является хирургический. Он предполагает иссечение первичной опухоли и при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах может быть дополнен радикальной шейной лимфодиссекцией. Профилактическая лимфодиссекция не продемонстрировала высокой эффективности ввиду низкой частоты регионарного метастазирования [8]. Возможно проведение хирургического лечения с использованием микрографической техники Моса (Mohs), однако данная методика не является рутинной для большинства онкологических учреждений [9]. Также установлено, что сочетание хирургического лечения с адъювантной лучевой терапией (ЛТ) (при наличии факторов риска) улучшает loco-регионарный контроль и выживаемость [10]. На основании систематического обзора P.S. Karia и соавт. выделены основные факторы риска рецидива опухоли после проведенного хирургического лечения: низкая степень дифференцировки, размер опухоли ≥ 2 см, периневральная и лимфоваскулярная инвазия, а также инвазия в жировую клетчатку. Следует отметить, что риск рецидива возрастает прямо пропорционально количеству выявленных факторов риска [11].

Самостоятельная ЛТ также относится к радикальным методам лечения плоскоклеточного рака кожи и может использоваться как альтернатива при невозможности проведения радикального хирургического лечения (возраст пациента, сопутствующая патология, отказ от хирургического вмешательства). По резуль-

татам исследования A.V. Cagnetta и соавт., 5-летний loco-регионарный контроль при использовании самостоятельной ЛТ составил 94 %, однако было выявлено, что при размере первичной опухоли > 2 см значительно возрастает риск рецидива [12]. Применение ЛТ при плоскоклеточном раке кожи в области головы ограничено в связи с высоким риском поражения органа зрения и развитием перихондритов (ушная раковина, хрящи носа).

Единственной терапевтической опцией при местнораспространенном и метастатическом плоскоклеточном раке кожи является системная лекарственная терапия, которая может быть дополнена ЛТ [13]. Стандартная химиотерапия на основе препаратов платины характеризуется высоким профилем токсичности, особенно у пожилых, соматически ослабленных пациентов.

Еще одной опцией стала таргетная терапия ингибиторами EGFR. В ретроспективном исследовании F. Reugade и соавт. были представлены результаты лечения 60 пациентов с рецидивирующим нерезектабельным или метастатическим плоскоклеточным раком кожи цетуксимабом в дозе 250 мг/м² еженедельно (нагрузочная доза 400 мг/м²). При медиане наблюдения 11,7 мес выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 9,7 мес (95 % доверительный интервал 4,8–43,4) и 17,5 мес (95 % доверительный интервал 9,4–43,1) соответственно [14]. Однако применение цетуксимаба в большинстве случаев сопряжено с выраженной кожной токсичностью. Также представлены результаты небольшого исследования, в котором пациенты получали панитумумаб в дозе 6 мг/кг 1 раз в 2 нед. У 31 % пациентов удалось достичь частичного или полного ответа (согласно критериям RECIST 1.1), медианы безрецидивной и общей выживаемости составили 8 и 11 мес соответственно, явления кожной токсичности III и IV степени наблюдались практически у трети пациентов [15].

Понимание биологии плоскоклеточного рака кожи, а также феномена ускользания опухоли от иммунного ответа, обусловленного способностью опухолевой клетки продуцировать на своей поверхности лиганды программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand) PD-L1, PD-L2, позволило предположить эффективность иммунотерапии при данной патологии. В 2018 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрено первое анти-PD1-моноклональное антитело – семиплимаб – для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим плоскоклеточным раком кожи. Однако семиплимаб не зарегистрирован в Российской Федерации. В исследовании II фазы CARSKIN другое анти-PD1-моноклональное антитело пембролизумаб назначалось в качестве 1-й линии

терапии пациентам с неоперабельным плоскоклеточным раком кожи. Частота объективного ответа на 15-й неделе составила 38,5 %, частота контроля над заболеванием – 51 %, при этом экспрессия PD-L1 не обладала прогностической значимостью в отношении ответа на терапию [16]. Также опубликованы результаты нескольких небольших клинических наблюдений успешного применения еще одного анти-PD1-моноклонального антитела – ниволумаба [17, 18].

Описаны различные варианты системной терапии метастатического и местно-распространенного плоскоклеточного рака кожи (химиотерапия, таргетная и иммунотерапия, а также их комбинации), что еще раз подчеркивает отсутствие единого подхода к лечению данной патологии и делает необходимыми дальнейшие исследования в данной области.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 65 лет, в декабре 2021 г. обратился в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на массивную изъязвленную опухоль кожи правой височной области. Со слов пациента, образование кожи увеличивалось в размерах течение 2 лет. По месту жительства неоднократно выполнялись биопсии, однако в результате морфологического исследования был установлен диагноз кератоакантомы. В ноябре 2021 г. в связи с выраженным ростом образования вновь выполнена биопсия. По данным гистологического исследования: плоскоклеточный рак.

При осмотре: на коже правой височной области инфильтративно-язвенное образование до 5 см в диаметре, распространяющееся на кожу наружного уха (рис. 1). По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), от 01.12.2021: в мягких тканях правой

околоушной и височной областей определяются многофокусные метаболически активные образования с деструкцией прилежащих отделов височной и затылочной костей, с прорастанием фрагмента в заднюю черепную ямку, распространением на твердую мозговую оболочку, приблизительными общими размерами по протяженности 103 мм, толщиной до 19 мм, SUV_{max} 8,69 (рис. 2).

Из анамнеза известно, что в феврале 2021 г. пациент перенес повторный инфаркт миокарда, в связи с чем проводилось стентирование коронарных артерий.

Случай обсужден на междисциплинарном онкологическом консилиуме. В связи с наличием сердечно-сосудистой патологии, проведение химиотерапии связано с высоким риском осложнений. Учитывая морфологический тип опухоли, распространенность опухолевого процесса, соотношение рисков и пользы от проведения химиотерапии, принято решение о назначении иммунотерапии в качестве 1-й линии.

С декабря 2021 г. по март 2022 г. проведено 3 курса иммунотерапии в режиме: пембролизумаб 400 мг внутривенно (цикл – 42 дня). Клинически отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров первичной опухоли. Однако по данным ПЭТ/КТ от 30.03.2022 выявлена разнонаправленная динамика: уменьшение размеров образования правой околоушной области до 71 × 13 мм, увеличение метаболической активности до SUV_{max} 21,4 (ранее 103 × 19 мм, SUV_{max} 8,69). Случай пациента повторно обсужден на междисциплинарном онкологическом консилиуме, результаты контрольного обследования расценены как ложное прогрессирование, принято решение о продолжении иммунотерапии по прежней схеме.

Суммарно с декабря 2021 г. по январь 2023 г. пациент получает иммунотерапию в течение 13 мес.



Рис. 1. Опухоль кожи правой околоушной области до начала лечения

Fig. 1. Tumor of the skin near the right ear prior to treatment

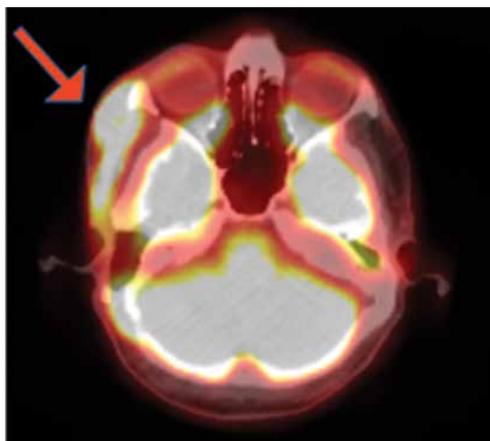


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, до начала лечения. Массивная опухоль правой околоушной области с поражением прилежащих структур (см. описание в тексте)

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography prior to treatment. Massive tumor near the right ear affecting adjacent structures (see description in the text)



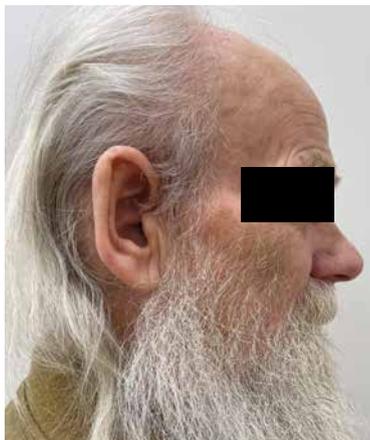


Рис. 3. Вид правой околоушной области через 13 мес иммунотерапии

Fig. 3. Area near the right ear after 13 months of immuno-therapy

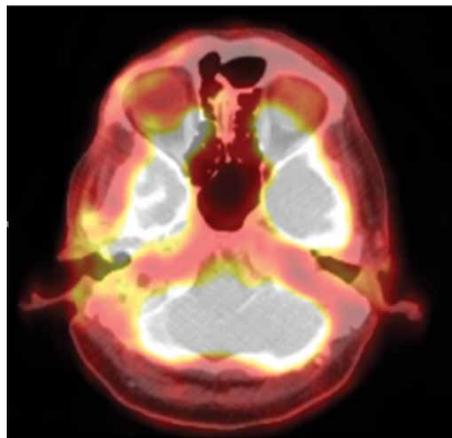
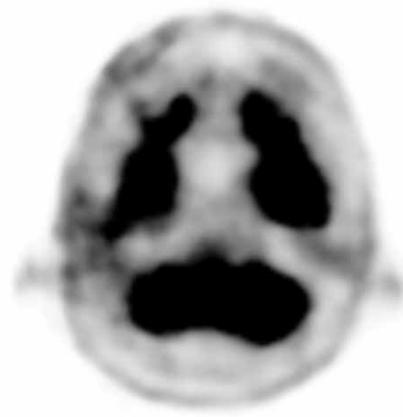


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, через 13 мес иммунотерапии

Fig. 4. Positron emission tomography combined with computed tomography after 13 months of immunotherapy



Клинически отмечается полный эффект в виде полного заживления язвы в правой околоушной области (рис. 3). По данным контрольной ПЭТ/КТ от 30.01.2023: в зоне деструкции правой височной кости очаг гиперфиксации радиофармпрепарата размерами 6×10 мм, SUV_{max} 3,87 (ранее 6×10 мм, SUV_{max} 6,34); в височно-скуловой области справа образований и очагов патологической активности не выявлено (рис. 4).

За время проведения иммунотерапии у данного пациента не отмечено клинически значимых побочных эффектов и иммуноопосредованных реакций.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие мировое медицинское сообщество шагнуло далеко вперед в понимании биологии опухолей, преимущественно за счет современных достижений молекулярной биологии и онкогенетики. Открытие анти-PD1/PD-L1 чек-поинт ингибиторов позволило создать новую лекарственную опцию и значительно расширило горизонт возможностей лечения плоскокле-

точного рака, в том числе рака кожи. Низкая эффективность и высокая токсичность стандартной химиотерапии ограничивают возможности ее широкого применения у пациентов с плоскоклеточным раком кожи, особенно с отягощенным коморбидным фоном. В настоящее время терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (PD1, PD-L1) является предпочтительной в лечении данной патологии в связи с высокой эффективностью и возможностью длительного применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай ярко демонстрирует необходимость персонализированного подхода в каждом отдельном случае. Однако назначение офф-лейбл терапии в России возможно только после проведения междисциплинарного онкологического консилиума и должно учитывать все возможные риски. В данном клиническом наблюдении такой подход позволил выбрать верный вектор лечения и достичь хороших результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
3. Brougham N.D., Dennett E.R., Cameron R., Tan S.T. The incidence of metastasis form cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. J Surg Oncol 2012;106(7):811–5. DOI: 10.1002/jso.23155

4. Benjamin C.L., Ananthaswamy H.N. *p53* and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224(3):241–8. DOI: 10.1016/j.taap.2006.12.006
5. Liu Q., Yu S., Zhao W. et al. EGFR-TKIs resistance *via* EGFR-independent signaling pathways. *Mol Cancer* 2018;17(1):53. DOI: 10.1186/s12943-018-0793-1
6. Hung K.F., Sidorova J.M., Nghiem P., Kawasumi M. The 6–4 photo-product is the trigger of UV-induced replication blockage and ATR activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(23):12806–16. DOI: 10.1073/pnas.1917196117
7. Pickering C.R., Zhou J.H., Lee J.J. et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6582–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1768
8. Potenza C., Bernardini N., Balduzzi V. et al. A review of the literature of surgical and nonsurgical treatments of invasive squamous cells carcinoma. *Biomed Res Int* 2018;2018:9489163. DOI: 10.1155/2018/9489163
9. Sapijaszko M., Zloty D., Bourcier M. et al. Non-melanoma skin cancer in Canada. Chapter 5: Management of squamous cell carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2015;19(3):249–59. DOI: 10.1177/1203475415582318
10. Veness M.J., Morgan G.J., Palme C.E., Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115(5):870–5. DOI: 10.1097/01.MLG.0000158349.64337.ED
11. Karia P.S., Morgan F.C., Ruiz E.S., Schmults C.D. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and Pooled Analysis of Outcomes Data. *JAMA Dermatol* 2017;153(8):781–8. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.1680
12. Cagnetta A.B., Howard B.M., Heaton H.P. et al. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: A viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1235–41. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.06.001
13. Schmults C.D., Blitzblau R., Aasi S.Z. et al. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(12):1382–94. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0059
14. Peyrade F., Kogay M., Viotti J. et al. Cetuximab in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma is safe and effective: a real-life analysis. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii442–viii466. DOI: 10.1093/ANNONC/MDY289.049
15. Foote M.C., McGrath M., Guminski A. et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(10):2047–52. DOI: 10.1093/annonc/mdu368
16. Maubec E., Boubaya M., Petrow P. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Phase 2 results from CARSKIN. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):9547. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9547
17. Blum V., Müller B., Hofer S. et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol* 2018;28(1):78–81. DOI: 10.1684/ejd.2017.3209
18. Borradori L., Sutton B., Shayesteh P., Daniels G.A. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1382–6. DOI: 10.1111/bjd.14642

Вклад авторов

Б.Г. Пхешхова: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента, написание текста статьи;
А.М. Мудунов: общее руководство, определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;
М.Б. Пак: анализ данных, научное редактирование, написание текста статьи, непосредственное участие в лечении пациента;
П.А. Зейналова: научное редактирование, научное консультирование;
А.Ф. Бацев: непосредственное участие в лечении пациента.

Authors' contributions

B.G. Pksheshkhova: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of patients, article writing;
A.M. Mudunov: general guidance, definition of the concept, scientific editing, scientific consulting;
M.B. Pak: data analysis, scientific editing, article writing, direct participation in the treatment of patients
P.A. Zeinalova: scientific editing, scientific consulting;
A.F. Batsev: direct participation in the treatment of patients, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Пхешхова / B.G. Pksheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 03.02.2023. **Принята к публикации:** 20.02.2023.

Article submitted: 03.02.2023. **Accepted for publication:** 20.02.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-53-60

ПРИМЕНЕНИЕ ОБИНУТУЗУМАБА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ Фолликулярной лимфомой. ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ «ЛАПИНО»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Г.Ф. Аллахвердиева¹, А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Фолликулярная лимфома (ФЛ), являясь наиболее распространенным типом индолентных лимфом, характеризуется рецидивирующим течением и гетерогенностью клинических проявлений. Выбор программы терапии пациентов как с впервые выявленной ФЛ, так и с рецидивами определяется преимущественно объемом опухоли. Наряду с тем, что использование ритуксимабсодержащих режимов привело к увеличению выживаемости без прогрессирования, в некоторых случаях отмечается рефрактерность опухоли к ритуксимабу. Понимание механизмов молекулярного патогенеза ФЛ и действия анти-CD20 моноклональных антител способствовало разработке новых препаратов, обладающих рядом преимуществ по сравнению с ритуксимабом. По данным проведенных крупных рандомизированных исследований, применение гликоинженерного моноклонального анти-CD20-антитела II типа обинутузумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов с ФЛ наряду с управляемым профилем токсичности привело к более длительной выживаемости без прогрессирования и бессобытийной выживаемости по сравнению с группой больных, получавших ритуксимаб.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, обинутузумаб, противоопухолевый эффект

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение обинутузумаба в терапии пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». MD-Onco 2023;3(1):53–60. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-53-60

USE OF OBINUTUZUMAB IN THERAPY OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED FOLLICULAR LYMPHOMA. EXPERIENCE OF THE ONCOHEMATOLOGY DIVISION OF THE CLINICAL HOSPITAL “LAPINO”

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeinalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, G.F. Allakhverdieva¹, A.G. Zhukov¹, T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent form of lymphoma and characterized by recurrent course and heterogenous clinical signs. Selection of treatment program for patients with newly diagnosed or recurrent FL is based primarily on the size of the tumor. While use of rituximab-containing regimens led to increased progression-free survival, in some cases tumors are refractory to rituximab. Understanding of molecular mechanisms of FL pathogenesis and action of anti-CD20 monoclonal antibodies allowed to develop new drugs with several advantages compared to rituximab. According to the data of large randomized trials, use of glyco-engineered monoclonal anti-CD20 type II antibody obinutuzumab in combination with chemotherapy in patients with FL has manageable toxicity profile and longer progression-free survival and event-free survival compared to use of rituximab.

Keywords: follicular lymphoma, obinutuzumab, antitumor effect

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeinalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of obinutuzumab in therapy of patients with newly diagnosed follicular lymphoma. Experience of the Oncohematology Division of the Clinical Hospital “Lapino”. MD-Onco 2023;3(1):53–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-53-60

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – злокачественная опухоль из В-клеток, характеризующаяся гетерогенностью клинических проявлений, различными иммунофенотипическими и молекулярно-генетическими характеристиками, рецидивирующим течением. В 20–70 % наблюдений развивается трансформация ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому [1, 2].

В классификации ФЛ учитывают клеточный состав (цитологические типы 1, 2, 3А и 3В) и характер роста опухоли. У пациентов молодого возраста ФЛ характеризуется цитологическими типами 1 и 2, а также выраженной экспрессией BCL2, в 85 % случаев – транслокацией t(14;18). ФЛ цитологического типа 3 необходимо дифференцировать с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и ФЛ педиатрического типа.

Фолликулярная лимфома педиатрического типа, развивающаяся у детей и молодых взрослых, проявляется, как правило, вовлечением лимфатических узлов области головы и шеи, кольца Пирогова–Вальдейера, реже – яичек, желудочно-кишечного тракта, средостения. Транслокация t(14;18) в опухолевой ткани у детей в возрасте до 18 лет отсутствует [3–5].

При локальных стадиях ФЛ педиатрического типа, когда с целью морфологической верификации диагноза полностью удаляется весь очаг поражения (лимфатический узел или яичко), в последующем рекомендовано динамическое наблюдение. В случае установления II или III стадии заболевания проводится иммунохимиотерапия в режиме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Частота достижения общей выживаемости (ОВ) при такой тактике лечения достигает 100 %, а 5-летней бессобытийной выживаемости – 89–98 % [6].

У взрослых пациентов с впервые выявленной ФЛ (ВВФЛ), небольшим объемом опухоли (низкой опухолевой нагрузкой) и отсутствием клинических симптомов применяется тактика «наблюдай и жди». Особенно это оправдано у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда важно избежать развития осложнений противоопухолевой лекарственной терапии.

В исследовании SPORE [7], проведенном с 2002 по 2015 г., из 400 пациентов с ВВФЛ и благоприятными характеристиками опухоли при медиане наблюдения 8 лет лечение было начато только у 64 % больных.

При локальных стадиях ФЛ может применяться лучевая терапия. Однако, несмотря на высокую радиочувствительность опухоли, отсутствие побочных эффектов, в процессе облучения возможна диссеминация опухолевого процесса. В исследовании M. Ruella и соавт. [8], включившем 94 пациента с ВВФЛ I–II стадии, одна группа больных получала лучевую терапию, в другой пациентам перед ее началом было выполнено 4 еженедельных введения ритуксимаба. При медиане наблюдения 11 лет 10-летняя выживаемость без

прогрессирования (ВБП) во 2-й группе пациентов была больше по сравнению с больными, получившими только лучевую терапию, – 64,6 и 50,7 % соответственно. При этом показатели 10-летней ОВ в обеих группах больных не различались.

Еще одной терапевтической опцией в лечении пациентов с ВВФЛ является монотерапия ритуксимабом [9]: 4 еженедельных введения с последующей поддерживающей терапией (каждые 2 мес до 1–2 лет).

Согласно Российским [9] и международным клиническим рекомендациям при наличии показаний (распространенные стадии, большой объем опухоли, а также цитологический тип 3 ФЛ) проводится иммунохимиотерапия (режимы CHOP, CVP и бендамустин в сочетании с ритуксимабом или обинутумабом).

Обинутумаб – гликоинженерное моноклональное анти-CD20-антитело II типа, обладающее по сравнению с ритуксимабом меньшей комплементзависимой и большей антителозависимой цитотоксичностью, а также большим прямым влиянием на гибель В-клеток [10].

В исследовании GALLIUM [11, 12] было показано значимое преимущество в достижении 3-летней ВБП в группе пациентов, получавших комбинацию обинутумаба с бендамустином, режимами CHOP и CVP с последующей поддерживающей терапией тем же анти-CD20-антителом в течение 2 лет, по сравнению с ритуксимабом (80 и 73,3 % соответственно). При медиане наблюдения 34,5 мес риск прогрессирования, рецидива или смерти в группе больных, получавших обинутумаб, был значимо ниже, чем в группе пациентов, которым вводился ритуксимаб ($p = 0,001$).

При медиане наблюдения 7,9 года [13] также было отмечено значимое преимущество в достижении 7-летней ВБП в группе пациентов, получавших обинутумаб, по сравнению с больными, которым вводился ритуксимаб, – 63,4 и 55,7 % соответственно ($p = 0,006$). Доля пациентов, которым через 7 лет лекарственная терапия не была возобновлена, была выше в 1-й группе и составила 74,1 %, в то время как во 2-й группе этот показатель составил 65,4 % ($p = 0,001$). Частота достижения 7-летней ОВ в обеих группах пациентов оказалась одинаковой.

В статье представлен собственный опыт применения обинутумаба в терапии пациентов с ВВФЛ. В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» терапию обинутумабом с 2022 г. получают 3 пациента с ВВФЛ: 1 пациент – в режиме G-CHOP, 1 пациент – по программе G-V и 1 пациент – обинутумаб в комбинации с леналидомидом (см. таблицу).

Противоопухолевый эффект по данным инструментальных методов обследования оценен у 1 пациента. Остальным пациентам контрольные обследования планируется выполнить в течение месяца. У всех пациентов достигнут выраженный положительный

Характеристика пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой (n = 3)

Characteristics of the patients with newly diagnosed follicular lymphoma (n = 3)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	64,7
Цитологический тип (Grade), n: Cytological type (Grade), n	
1-2	1
2	1
3A	1
Стадия, n: Stage, n:	
I	1
II	1
IV	1
Локализация, n: Location, n:	
мягкие ткани soft tissues	1
кости + лимфатические узлы bones + lymph nodes	1
орбиты + лимфатические узлы orbits + lymph nodes	1
Режим терапии, n: Chemotherapy regimen, n:	
G(обинутузумаб)-СНОР(доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) G(obinutuzumab)-CHOP(doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)	1
G(обинутузумаб)-В(бендамустин) G(obinutuzumab)-B(bendamustine)	1
G(обинутузумаб)-Len(леналидомид) G(obinutuzumab)-Len(lenalidomide)	1

клинический эффект. Одна больная с локализацией опухоли в орбитах на фоне проводимого 1-го цикла терапии в режиме G-B отмечает значительное улучшение зрения, регресс имевшихся в дебюте симптомов (диплопии, рези в глазах).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 59 лет, в 2017 г. впервые отметил появление опухолевых образований в области волосистой части головы, которые к 2019 г. увеличились в размерах. При дальнейшем комплексном обследовании была диагностирована экстранодальная лимфома маргинальной зоны с генерализованным вовлечением мягких тканей, кожи, поражением периферических лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, IVB стадия. Пациенту проведено 6 циклов иммунохимиотерапии в режиме R-СНОР с частичным противоопухолевым эффектом. После 2 последующих введений ритуксимаба в поддерживающем режиме диагностировано прогрессирование заболевания, в связи с чем была инициирована иммунохимиотерапия по программе R-B, которая была продолжена в ноябре 2020 г. в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». После завершения индукционной терапии

пациенту с марта 2021 г. проводилось поддерживающее лечение ритуксимабом с выраженным положительным противоопухолевым эффектом.

После 6-го введения ритуксимаба пациент отметил появление опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки.

Выполнено ультразвуковое исследование, по результатам которого в мягких тканях передней грудной стенки справа от грудины выявлено узловое образование неоднородной структуры, размерами 35 × 23 × 29 мм (рис. 1). В зонах локализации опухоли в дебюте заболевания изменений выявлено не было.

В связи с подозрением на рецидив лимфопролиферативного заболевания пациенту была выполнена биопсия выявленного опухолевого образования. При гистологическом исследовании: инфильтрат с фолликулоподобными структурами, частично сливающимися друг с другом с формированием диффузных полей и состоящими из centroцитов и centroбластов (около 16 в поле зрения). Отмечается инфильтрация прилежащей клетчатки (рис. 2). Заключение: гистологическая картина более всего соответствует лимфоме, возможно фолликулярной с диффузно-фолликулярным типом роста.

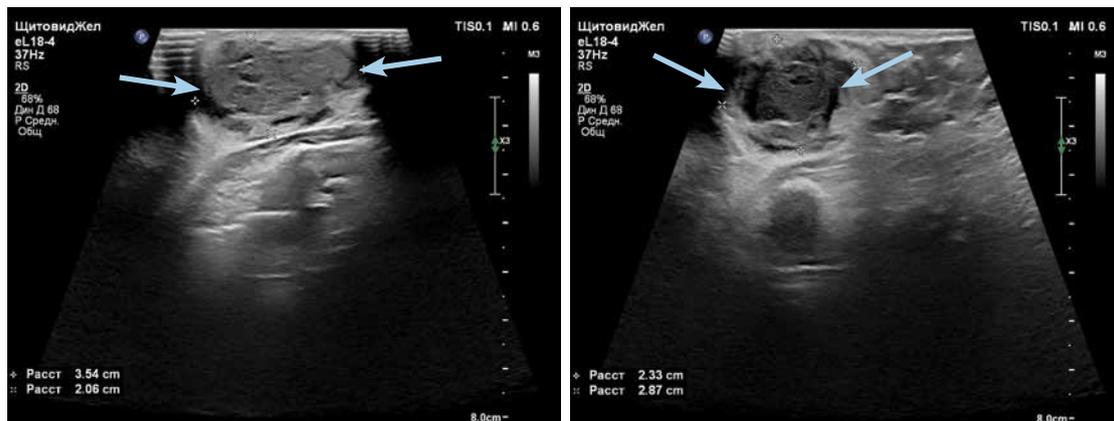


Рис. 1. Ультразвуковые томограммы. Узловое образование мягких тканей передней грудной стенки размерами 35 × 23 × 29 мм
Fig. 1. Ultrasound tomograms. Nodular tumor in the soft tissues of the anterior thoracic wall of size 35 × 23 × 29 mm

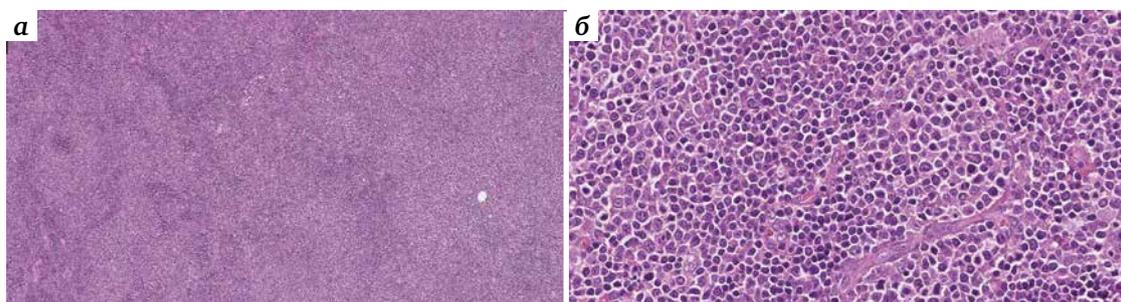


Рис. 2. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а – диффузно-фолликулярный пролиферат лимфоидных клеток (×50); б – центроциты и центробласты. Число центроцитов более 15 в поле зрения при большом увеличении (×200)

Fig. 2. Histological examination (hematoxylin and eosin staining): а – diffuse follicular proliferate of lymphoid cells (×50); б – centrocytes and centroblasts. More than 15 centrocytes in the field of view with high magnification (×200)

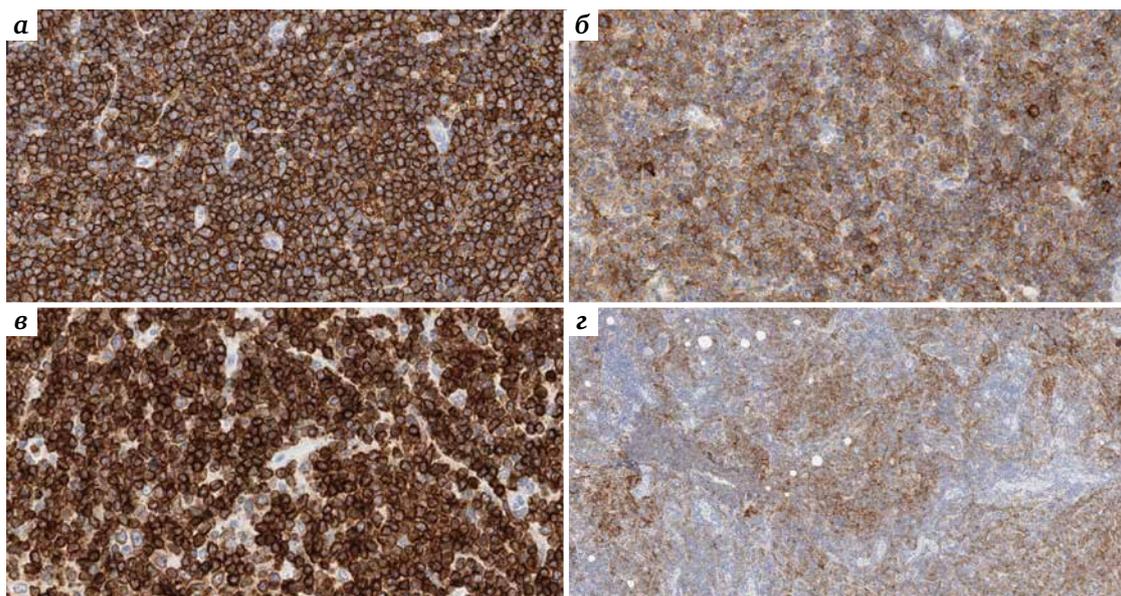


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование (×200): а – диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20; б – диффузная неравномерная умеренная мембранная экспрессия CD10; в – мембранная экспрессия BCL2; г – дезорганизованная сеть фолликулярных дендритических клеток, экспрессирующих CD21

Fig. 3. Immunohistochemical examination (×200): а – significant membrane CD20 expression; б – diffuse heterogenous moderate membrane expression of CD10; в – membrane expression of BCL2; г – disorganized network of follicular dendritic cells expressing CD21



Рис. 4. Ультразвуковая томограмма. Нечеткий фиброзный участок на месте опухоли размерами 7 × 6 мм

Fig. 4. Ultrasound tomogram. Amorphous fibrinous area at the tumor site of size 7 × 6 mm

При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 3) в клетках лимфоидного пролиферата выявлена коэкспрессия CD20, CD10, BCL2, BCL6, в части клеток гетерогенная экспрессия CD21. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил около 80 %. Экспрессия CD3, CD5, CD23, Cyclin D1 отсутствует. В основе фолликулярных структур визуализируются дезорганизованные сети CD21 + /CD23 + фолликулярных дендритических клеток, в зонах диффузного роста встречаются единичные фолликулярные дендритные клетки. Заключение: иммуноморфологическая картина соответствует ФЛ цитологического типа 3А с фолликулярно-диффузным ростом.

На основании результатов проведенного комплексного обследования, включая также исследование костного мозга и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, установлен диагноз: ФЛ цитологического типа 3А, с вовлечением мягких тканей передней грудной стенки, IA стадия.

Согласно Международным клиническим рекомендациям [14] и проведенным исследованиям [15, 16], убедительно продемонстрировавшим эффективность программы, пациенту с октября 2022 г. начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме G-Lep (обинутузумаб 1000 мг внутривенно в 8, 15, 22-й дни в 1-м цикле, далее со 2-го по 6-й циклы – 1000 мг внутривенно в 1-й день; леналидомид 20 мг внутрь с 1-го по 21-й дни в 1-м цикле, далее со 2-го по 6-й циклы – 20 мг внутрь со 2-го по 22-й дни; лечение возобновляется на 28-й день).

На фоне проводимого лечения отмечен выраженный клинический эффект в виде регрессии образования мягких тканей в области грудной стенки. По данным ультразвукового исследования (рис. 4), выполненного после 1-го цикла терапии, на месте ранее выявленной опухоли

в настоящее время определяется фиброзный участок с нечеткими контурами, размерами 0,7 × 0,6 см. Таким образом, можно судить о достижении полной ремиссии согласно критериям, предложенным Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 г. [17].

Пациент отмечает удовлетворительную переносимость проводимой терапии, отсутствие нежелательных явлений, значимой гематологической и негематологической токсичности. В настоящее время лечение в режиме G-Lep продолжено.

ОБСУЖДЕНИЕ

С внедрением в клиническую практику ритуксимаба и его применением в сочетании с химиотерапией значительно улучшилась ОВ пациентов с ВВФЛ, а дальнейшее использование в поддерживающем режиме в течение 2 лет привело к увеличению ВБП [18].

Несмотря на достигнутые успехи, нередко возникают рецидивы заболевания, а также отмечается рефрактерность к терапии ритуксимабом, механизмы возникновения которой остаются до конца не изученными [19]. Наряду с более глубоким пониманием молекулярного патогенеза ФЛ и механизмов действия анти-CD20 моноклональных антител это привело к разработке новых препаратов, обладающих рядом преимуществ по сравнению с ритуксимабом. Одним из таких агентов является обинутузумаб [20].

Данные об опыте применения обинутузумаба у детей с ФЛ в литературе отсутствуют. Представлены наблюдения, в которых у молодых взрослых обинутузумаб использовался для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры при рефрактерности к стероидам, ромипластину и ритуксимабу [21]. Приведены случаи успешной терапии обинутузумабом в комбинации с даратумумабом у детей с рефрактерным к стандартному лечению нефротическим синдромом [22].

Применение обинутузумаба в комбинации с бендамустином, режимами CHOP и CVP у взрослых пациентов с ВВФЛ основано на результатах проведенных ранее исследований [12].

Частота развития инфузионных аллергических реакций при введении обинутузумаба может достигать 74 %. Такие симптомы, как одышка, тахипноэ, гипотензия, гипертензия, тахикардия и озноб (в основном I–II степени), обычно возникают при первом применении препарата и, по данным некоторых авторов, наблюдаются чаще, чем при использовании ритуксимаба. Возможно, это обусловлено тем, что максимальные уровни интерлейкинов 6, 8, 10, фактора некроза опухоли α и интерферона γ достигаются значительно чаще во время первой инфузии обинутузумаба по сравнению с ритуксимабом [23].

В исследовании GALLIUM оценена эффективность и безопасность применения обинутузумаба по сравнению с ритуксимабом в комбинации с химиотерапией.

Частота развития нежелательных явлений III–IV степени в подгруппе пациентов из Японии, получавших обинутузумаб, составила 96,9 %, при введении ритуксимаба – 89,7 %. В китайской популяции больных эти показатели составили 88 и 90,9 % соответственно [24, 25].

По данным некоторых авторов, при ФЛ большую роль играет иммунное микроокружение, из-за дефектов в котором подавляется нормальная активность Т-клеток и НК-клеток (естественных киллеров), вследствие чего болезнь характеризуется рецидивирующим течением.

Леналидомид обладает прямой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток, усиливает функцию Т-клеток и НК-клеток, улучшает антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз [26].

В одном из проведенных рандомизированных исследований [27] было продемонстрировано значимое увеличение общей частоты ответа и ВВП в группе пациентов с рецидивирующим течением ФЛ, получавших комбинацию леналидомида с ритуксимабом, по сравнению с группой контроля (общая частота ответа: 78 и 53 % соответственно; ВВП: 39,4 и 14,1 мес соответственно).

В другом исследовании [15] оценена эффективность терапии леналидомидом в сочетании с обинутузумабом и последующей поддерживающей терапией в течение 2 лет у 86 пациентов с рецидивирующим течением ФЛ. Общая частота ответа составила 79,1 %, 2-летняя ВВП – 64,7 %, а ОВ – 86,9 %. Из нежелательных явлений, наблюдаемых в процессе терапии, наиболее часто отмечались астения, инфекции верхних отделов дыхательных путей и диарея – в 61, 40, 39 % наблюдений соответственно. Гематологическая токсичность проявлялась преимущественно нейтропенией III–IV степени (в 4,5 % случаев).

С учетом результатов проведенных ранее исследований, убедительно продемонстрировавших эффективность применения обинутузумаба в комбинации с бендамустином или режимом СНОР в терапии пациентов с ВВФЛ, а также в сочетании с леналидомидом (G-Len) при рецидивирующем течении ФЛ, в нашей клинике с 2022 г. по этим программам проводится лечение 3 пациентам с ВВФЛ.

Следует отметить, что лечение обинутузумабом и леналидомидом получает пациент, у которого ФЛ бы-

ла диагностирована в процессе проведения поддерживающей терапии ритуксимабом по поводу другого индолентного лимфопролиферативного заболевания (экстранодальной лимфомы маргинальной зоны). Полная ремиссия ФЛ достигнута уже после 1-го цикла G-Len. В нашем наблюдении обинутузумаб, с одной стороны, применяется в 1-й линии терапии ФЛ, с другой – его использование можно обосновать рефрактерностью к ритуксимабу. Нежелательные явления и гематологическая токсичность III–IV степени, которые, по данным других авторов, возникали чаще во время лечения обинутузумабом, чем ритуксимабом, в нашем случае отсутствовали. Возможно, это связано с тем, что пациент в настоящее время получил только 1-й цикл терапии в режиме G-Len, и оценка профиля токсичности обинутузумаба будет целесообразна при последующих циклах. В то же время длительная предшествующая терапия ритуксимабом вследствие механизма действия этого моноклонального антитела связана с увеличением риска развития инфекционных осложнений.

Все пациенты в нашем исследовании отмечают удовлетворительную переносимость и отсутствие инфузионных аллергических реакций при введении обинутузумаба. У 2 больных наблюдалась индуцированная миелосупрессия (нейтропения I–II степени), не потребовавшая коррекции. Значимой негематологической токсичности зафиксировано не было.

Полученные нами данные в целом согласуются с представленными результатами других авторов, однако необходима дальнейшая оценка эффективности и переносимости проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение обинутузумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов с ВВФЛ оказывает значимое влияние на продолжительность ВВП, однако для оценки ОВ в этой группе больных необходимо длительное наблюдение и дополнительные исследования. Более глубокий анализ факторов риска и определение времени появления раннего прогрессирования или развития рецидива ФЛ в совокупности с управляемым профилем токсичности обинутузумаба могут способствовать улучшению прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kridel R., Sehn L.H., Gascoyne R.D. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(10):3424–31. DOI: 10.1172/jci63186
- Montoto S., Davies A.J., Matthews J. et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2426–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3260
- Ковригина А.М., Пластинина Л.В., Кравченко С.К. и др. Диагностика фолликулярной лимфомы педиатрического типа у молодых взрослых (собственные данные). *Клиническая онкогематология* 2017;10(1):52–60. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60
- Kovrigina A.M., Platinina L.V., Kravchenko S.K. et al. Diagnosis of pediatric-type follicular lymphoma in young adults (own data). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2017;10(1):52–60. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60
- Lorsbach R.B., Shay-Seymore D., Moore J. et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99(6):1959–64. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1959
- Liu Q., Salaverria I., Pittaluga S. et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37(3):333–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826b9b57
- Attarbaschi A., Abl O., Arias Padilla L. et al. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(8):e28416. DOI: 10.1002/pbc.28416
- Khurana A., Mwangi R., Ansell S.M. et al. Estimates and timing of therapy initiation during the first decade for patients with follicular lymphoma who were observed at diagnosis. *Blood* 2020;136(Suppl 1):7–8. DOI: 10.1182/blood-2020-141011
- Ruella M., Filippi A., Di Russo A. Addition of rituximab to involved-field radiotherapy prolongs progression-free survival in stage I–II follicular lymphomas: a multicentric, retrospective survey. *Haematologica* 2012;97(s1):0796.
- Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации. *Современная онкология* 2020;22(2):34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
- Babicheva L.G., Tumian G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. Clinical recommendations. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):34–51. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
- Herter S., Herting F., Mundigl O. et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab *in vitro* and in xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2013;12(10):2031–42. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182
- Marcus R., Davies A., Ando K. et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598
- Hiddemann W., Barbui A.M., Canales M.A. et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2395–404.
- Townsend W., Hiddemann W., Buske C. et al. S206: Obinutuzumab plus chemotherapy demonstrates long-term benefit over rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: final analysis of the GALLIUM study. *HemaSphere* 2022;6:107–8. DOI: 10.1097/01.hs9.0000843716.68800.8b"10.1097/01.hs9.0000843716.68800.8b
- Follicular Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2022.
- Morschhauser F., Le Gouill S., Feugier P. et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429–e37.
- Bachy E., Houot R., Feugier P. et al. Obinutuzumab plus lenalidomide (GALEN) in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood* 2022;139(15):2338–46.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403
- Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):298–308. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.008
- Jazirehi A.R., Vega M.I., Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res* 2007;67(3):1270–81. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2184
- Davies A., Kater A.P., Sharman J.P. et al. Obinutuzumab in the treatment of B-cell malignancies: a comprehensive review. *Future Oncol* 2022;18(26):2943–66. DOI: 10.2217/fo-2022-0112
- Blase J.R., Frame D., Michniacki T.F., Walkovich K. Case report: use of obinutuzumab as an alternative monoclonal anti-CD20 antibody in a patient with refractory immune thrombocytopenia complicated by rituximab-induced serum sickness and anti-rituximab antibodies. *Front Immunol* 2022;13:863177. DOI: 10.3389/fimmu.2022.863177
- Dossier C., Prim B., Moreau C. et al. A global antiB cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021;36(5):1175–82. DOI: 10.1007/s00467-020-04811-0
- Sehn L.H., Goy A., Offner F.C. et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3467–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2139
- Ohmachi K., Tobinai K., Kinoshita T. et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in patients with previously untreated follicular lymphoma: a subgroup analysis of patients enrolled in Japan in the randomized phase III GALLIUM trial. *Int J Hematol* 2018;108(5):499–509. DOI: 10.1007/s12185-018-2497-0
- Hong X., Song Y., Shi Y. et al. Efficacy and safety of obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma: a subgroup analysis of Chinese patients enrolled in the phase III GALLIUM study. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(4):433–40. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001737
- Gribben J.G., Fowler N., Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2803–11. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5363
- Leonard J.P., Trněný M., Izutsu K. et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1188–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00010

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентов;

Г.Ф. Аллаhverдиева: диагностика, экспертная оценка данных;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analysis of the data obtained, patient observation;

G.F. Allakhverdieva: diagnostics, expert evaluation of data;

A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Г.Ф. Аллаhverдиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 16.01.2023. **Принята к публикации:** 16.02.2023.

Article submitted: 16.01.2023. **Accepted for publication:** 16.02.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-61-67

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМ ДЛЯ НЕЗАВИСИМОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ. ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ «ЛАПИНО»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Ф.М. Аббасбейли¹, О.Л. Тимофеева¹, Т.Т. Валиев², А.Г. Жуков¹, Н.А. Купрышина³

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Применение микроинфузионных эластомерных помп для пролонгированного введения противоопухолевых лекарственных препаратов способствует улучшению качества жизни пациентов, получающих длительное цикловое лечение. Это во многом достигается за счет отсутствия венозных осложнений и инфузионных аллергических реакций при введении цитостатических агентов и таргетных препаратов.

Ключевые слова: микроинфузионные эластомерные помпы, качество жизни, цитостатические агенты, таргетные препараты

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Применение систем для независимой пролонгированной инфузионной терапии в лечении пациентов с гемобластозами. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». MD-Onco 2023;3(1):61–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-61-67

APPLICATION OF AUTONOMOUS EXTENDED INFUSION THERAPY SYSTEMS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HEMOBLASTOSES. EXPERIENCE OF THE ONCOHEMATOLOGY DIVISION OF THE CLINICAL HOSPITAL “LAPINO”

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, F.M. Abbasbeyli¹, O.L. Timofeeva¹, T.T. Valiev², A.G. Zhukov¹, N.A. Kupryshina³

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Use of microinfusion elastomeric pumps for extended administration of antitumor drugs improves patients' quality of life during prolonged cyclic treatment because of the absence of venous complications and infusion allergic reactions during administration of cytostatic agents and targeted drugs.

Keywords: microinfusion elastomeric pumps, quality of life, cytostatic agents, targeted drugs

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Application of autonomous extended infusion therapy systems in treatment of patients with hemoblastoses. Experience of the Oncohematology Division of the Clinical Hospital “Lapino”. MD-Onco 2023;3(1):61–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-61-67

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии как взрослых, так и пациентов детского возраста со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани, улучшение качества жизни больных остается актуальной задачей. При внутривенном введении противоопухолевые агенты оказывают токсическое действие на стенки сосудов, вследствие чего увеличивается риск возникновения таких венозных осложнений, как флебит и экстравазация. Могут развиваться некрозы окружающих мягких тканей, облитерация сосудов, а при многократных венопункциях возможно существенное ограничение адекватного венозного доступа [1]. В связи с этим пациенты часто отказываются от продолжения лечения, что значительно снижает его эффективность.

С целью уменьшения риска развития нежелательных явлений при внутривенном введении противоопухолевых препаратов в настоящее время применяются инфузионные помпы, обеспечивающие пролонгированную доставку лекарственного вещества в контролируемом количестве, с определенной скоростью и продолжительностью поступления.

Микроинфузионные одноразовые эластомерные помпы (МОЭП) отличаются простотой использования, небольшими размерами и весом, независимостью от внешнего источника питания и могут применяться для введения широкого спектра противоопухолевых агентов как в стационаре, так и в амбулаторных условиях [2–4].

Пролонгированное поступление лекарственных препаратов посредством МОЭП у пациентов детского возраста с гемобластозами позволяет достичь длительной концентрации вводимого агента в сыворотке крови и обеспечить продленный противоопухолевый эффект [5]. По данным некоторых исследователей, благодаря такому введению цитостатических веществ (в частности, метотрексата в течение 24–36 ч) с использованием МОЭП детям с острым лимфобластным лейкозом получены высокие показатели 5-летней бессобытийной выживаемости, достигающие 91,4 % [6].

У детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза применяется блинатумаб (биспецифическое антитело к CD19/CD3), особенности фармакокинетики и фармакодинамики которого обуславливают его использование путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 28 дней. Пролонгированное введение препарата с помощью МОЭП позволяет добиться оптимальной концентрации лекарственного агента в сыворотке крови и достичь высокой частоты общей выживаемости (83 %) в этой группе больных [7, 8].

Большинство режимов терапии как впервые выявленных, так и рецидивов злокачественных заболеваний кроветворной ткани во взрослой популяции пациентов

предполагает 1–2-часовую внутривенную инфузию alkилирующих агентов (циклофосфан, дакарбазин, цисплатин и др.), противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубин), антиметаболитов (гемцитабин) с определенной частотой введения [9].

Согласно классификации противоопухолевых препаратов в зависимости от типа повреждающего действия различают везиканты (доксорубин, дакарбазин, бендамустин, винбластин, винкристин и др.), невезиканты (циклофосфамид, гемцитабин, бендамустин и др.) и иританты (метотрексат, цисплатин, этопозид и др.).

Так, в режимах CHOP и ABVD, широко используемых в клинической практике для лечения пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, применяется доксорубин, обладающий кожно-нарывным действием, при внутривенном введении в ряде случаев вызывающий экстравазацию с последующим некрозом окружающих тканей, а при повторных введениях – развитие флебосклероза. В некоторых ситуациях может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве. Другой препарат, входящий в состав программы CHOP, – циклофосфамид не обладает кожно-нарывным действием, однако при нарушении техники внутривенного введения может вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен [10].

Пациенты с рецидивами лимфолиферативных заболеваний, получившие многократные курсы противоопухолевой лекарственной терапии, с наличием сопутствующих заболеваний (коагулопатии, болезни периферических сосудов и др.), а также больные пожилого возраста входят в группу риска возникновения этих осложнений.

С появлением и внедрением в клиническую практику моноклональных антител (МКА) ритуксимаба и даратумумаба необходимость в использовании МОЭП увеличилась.

Исходя из особенностей фармакодинамики и фармакокинетики, МКА вводят 1 раз в месяц (ритуксимаб) (табл. 1) или 1 раз в неделю в течение первых 2 мес терапии (даратумумаб) (табл. 2). Способность МКА вызывать инфузионные реакции с различными клиническими симптомами привела к необходимости улучшения контроля скорости введения этих лекарственных средств.

При первом применении МКА вводят с постепенно увеличивающейся скоростью, как правило в течение 4–5 ч, в последующем при отсутствии побочных реакций возможна инфузия с постоянной скоростью. С этой целью успешно используют МОЭП.

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» МОЭП используются как для непрерывных 96-часовых инфузий, так и для менее продолжительного (от 1 до 4 ч) введения противоопухолевых лекарственных средств с различным механизмом действия.

Таблица 1. Режим терапии R-CHOP [11]

Table 1. Therapy regimen R-CHOP [11]

Лекарственный препарат Drug	Доза Dose	Способ введения Administration method	Дни введения Administration days
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м ² 375 mg/m ²	Внутривенная инфузия в течение 4–5 ч Intravenous infusion for 4–5 hours	0-й 0 th
Доксорубицин Doxorubicin	50 мг/м ² 50 mg/m ²	Внутривенно капельно в течение 1 ч Intravenously drip for 1 hour	1-й 1 st
Циклофосфамид Cyclophosphamide	750 мг/м ² 750 mg/m ²	Внутривенно капельно в течение 1 ч Intravenously drip for 1 hour	1-й 1 st
Винкристин Vincristine	1,4 мг/м ² 1,4 mg/m ²	Внутривенно Intravenously	1-й 1 st
Преднизолон Prednisolone	100 мг 100 mg	Внутри Per os	1–5-й 1–5 th

Примечание. Лечение возобновляется на 22-й день.
Note. Treatment is resumed on day 22.

Таблица 2. Режим терапии Dara-PomD [12]

Table 2. Therapy regimen Dara-PomD [12]

Лекарственный препарат Drug	Доза Dose	Способ введения Administration method	Дни, режим введения Days, administration regimen
Даратумумаб Daratumumab	16 мг/кг 16 mg/kg	Внутривенная инфузия в течение 4–5 ч Intravenous infusion for 4–5 hours	1 раз в неделю с 1-й по 8-ю недели (всего 8 доз); 1 раз в 2 недели с 9-й по 24-ю недели (всего 8 доз); 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования 1 time a week from 1 st to 8 th week (8 doses total); 1 time every 2 weeks from 9 th to 24 th week (8 doses total); 1 time every 4 weeks from 25 th week to progression
Помалидомид Pomalidomide	4 мг 4 mg	Внутри Per os	1–21-й дни 1–21 st days
Дексаметазон Dexamethasone	40 мг 40 mg	Внутри Per os	1 раз в 7 дней 1 time every 7 days

За последние 3 мес проведена лекарственная терапия 32 больным с впервые выявленными злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и рецидивами. Продолжительность внутривенного введения противоопухолевых агентов составляла от 1 до 4 ч согласно режимам (табл. 3).

Микроинфузионные одноразовые эластомерные помпы Accufuser Series применялись для инфузии доксорубицина, циклофосфамида, бендамустина, гемцитабина, ритуксимаба и даратумумаба.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Н., 66 лет, впервые обратился в Клинический госпиталь «Лапино» в ноябре 2022 г. Из анамнеза известно, что в сентябре 2022 г. больному была выполнена биопсия увеличенного лимфатического узла в левой паховой области. При гистологическом исследовании (рис. 1) выявлен плотный диффузный

пролиферат, состоящий из крупных лимфоидных клеток с преимущественно центробластной морфологией, наличием везикулярных ядер, умеренно развитой бледной цитоплазмой и четкими границами кариолеммы; обнаружены клетки с полиморфными ядрами и митозы.

Проведено иммуногистохимическое исследование (рис. 2): в опухолевых клетках выявлена диффузная выраженная мембранная экспрессия CD45 и CD20, умеренная и местами выраженная экспрессия BCL6 в ядрах более чем 30 % опухолевых клеток, диффузная выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия BCL2, очаговая слабая мембранная экспрессия CD10 (менее чем в 30 % клеток), диффузная выраженная ядерная экспрессия MUM1 (более чем в 30 % опухолевых клеток). Уровень пролиферативной активности (Ki-67) составил около 90 %. Отсутствует экспрессия CD30, CD3, Cyclin D1, CD23.

Таблица 3. Характеристика пациентов (n = 32)

Table 3. Characteristics of patients (n = 32)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	59
Пол, n: Sex, n:	
мужской male	14
женский female	18
Диагноз, n: Diagnosis, n:	
классическая лимфома Ходжкина classical Hodgkin's lymphoma	3
диффузная В-крупноклеточная лимфома diffuse large B-cell lymphoma	14
периферическая Т-клеточная лимфома peripheral T-cell lymphoma	2
множественная миелома, рецидивирующее течение multiple myeloma, relapse	5
фолликулярная лимфома follicular lymphoma	5
хронический лимфолейкоз chronic lymphocytic leukemia	3
Режим химиотерапии, n: Chemotherapy regimen, n:	
Ве(бендамустин)Ге(гемцитабин)В Ve(bendamustine)Ge(gemcitabine)V	1
А(доксорубин)ВВД A(doxorubicin)BVD	3
R(ритуксимаб)СН(доксорубин, циклофосфамид)ОР R(rituximab)CH(doxorubicin, cyclophosphamide)OP	14
СН(доксорубин, циклофосфамид)ОР CH(doxorubicin, cyclophosphamide)OP	1
R(ритуксимаб)-В R(rituximab)-B	8
Dара(даратумумаб)-PомD Dara(daratumumab)-PomD	5

Заключение: диффузная В-крупноклеточная лимфома, неспецифицированная (NOS).

Больному выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по результатам которой выявлены увеличение селезенки (126 × 112 × 174 мм) и наличие в ее структуре неоднородного образования размерами 107 × 110 × 104 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата, а также увеличение лимфатического узла в левой паховой области до 34 × 24 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата.

На основании результатов проведенного обследования верифицирован диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома (NOS) с вовлечением селезенки и лимфатического узла в левой паховой области, IIA стадия.

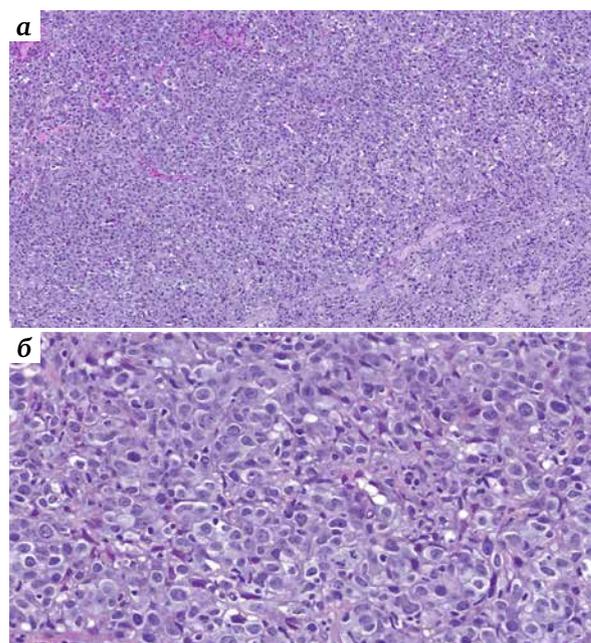


Рис. 1. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а – диффузный пролиферат из крупных лимфоидных клеток с умеренно развитой цитоплазмой (×100); б – смесь из клеток с морфологией центробластов и немногочисленных иммунобластов, с наличием митозов (×400)

Fig. 1. Histological examination (hematoxylin and eosin staining): a – diffuse proliferate consisting of large lymphoid cells with moderately developed cytoplasm (×100); б – mixture of cells with centroblast morphology and rare immunoblasts with mitoses (×400)

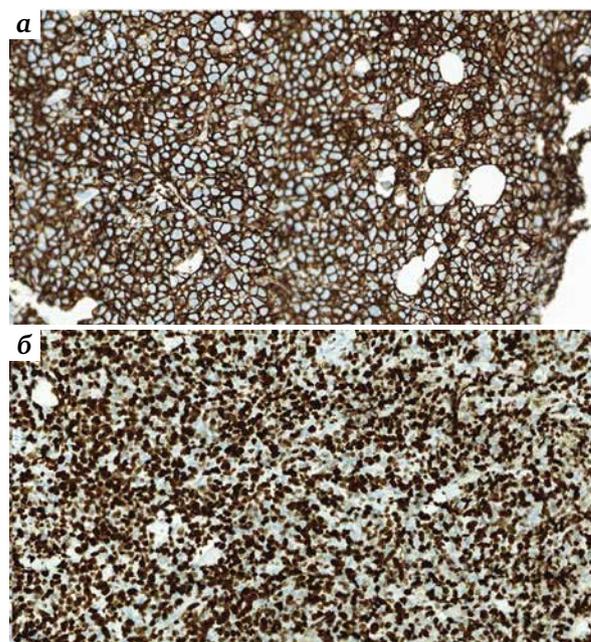


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование (×200): а – выраженная мембранная экспрессия CD20; б – высокая пролиферативная активность: Ki-67 – около 90 %

Fig. 2. Immunohistochemical examination (×200): a – significant membrane CD20 expression; б – high proliferative activity: Ki-67 about 90 %

Из сопутствующей патологии обращает на себя внимание наличие у пациента артериальной гипертензии II степени, II стадии, риск 4.

Согласно Российским и международным клиническим рекомендациям больному с ноября 2022 г. было проведено 2 цикла иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP (ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно в 0-й день; доксорубицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день; циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день; винкристин 1,4 мг/м² внутривенно в 1-й день; преднизолон 100 мг внутрь в 1–5-й дни; возобновление терапии на 22-й день).

Для введения ритуксимаба, доксорубицина и циклофосфамида использовались МОЭП Accufuser Series. Продолжительность инфузии ритуксимаба составила 4 ч, остальных лекарственных агентов – 1 ч. В связи с высоким риском развития аллергических реакций при первом введении, согласно инструкции, начальная скорость инфузии ритуксимаба составила 50 мг/ч с постепенным увеличением каждые 30 мин. При проведении 2-го цикла иммунохимиотерапии ритуксимаб вводился с постоянной скоростью.

За время наблюдения у пациента не было отмечено развития побочных инфузионных реакций, а также флебита и экстравазации. Лечение продолжено, планируется выполнение контрольного обследования с целью оценки противоопухолевого эффекта.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка М., 74 лет, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» в сентябре 2022 г. с жалобами на ноющие боли в области поясничного отдела позвоночника. Болевой синдром различной интенсивности отмечает с 2018 г. В том же году на основании проведенного комплексного обследования пациентке был установлен диагноз: множественная миелома с распространенным остеодеструктивным процессом, внескостными компонентами в области 3-го и 5-го ребер справа, L₁-позвонок, секрецией парапротеина G каппа-типа, IIIA стадия (Durie–Salmon). С декабря 2018 г. по август 2022 г. больной была проведена противоопухолевая лекарственная терапия в различных режимах с включением бортезомиба (VD), леналидомида (Rd), иксазомиба (IxaRd).

С целью оценки противоопухолевого эффекта проводимой терапии выполнено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи, диагностировано 2-кратное увеличение секреции парапротеина G каппа-типа.

При морфологическом исследовании пунктата и последующем иммунофенотипировании методом проточной цитофлуориметрии в костном мозге выявлено 10,6 % плазматических клеток, aberrантных по экспрессии маркеров CD45 и CD19 (рис. 3–6).

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению множественной миеломы, учитывая

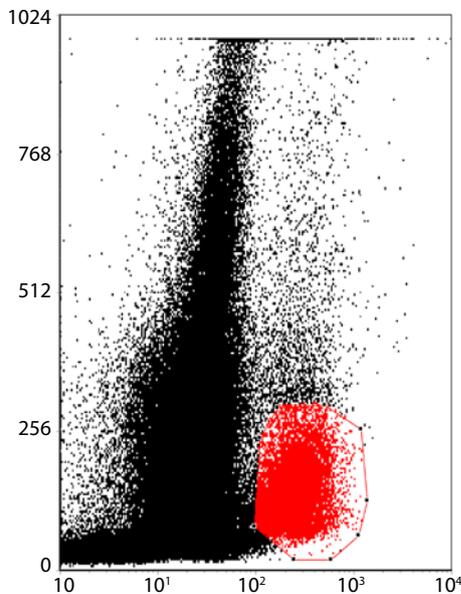


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом)

Fig. 3. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red)

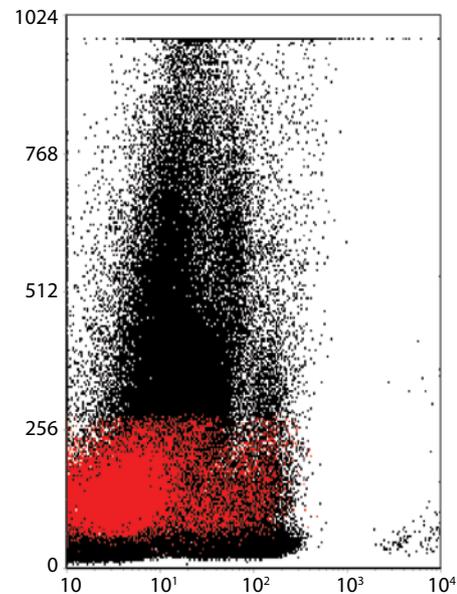


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

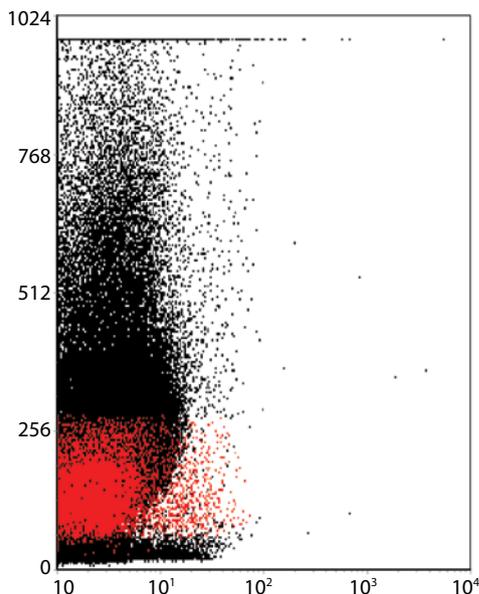


Рис. 5. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 5. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

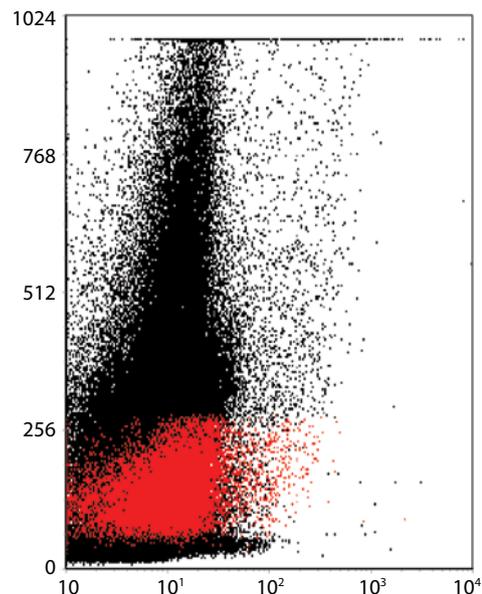


Рис. 6. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD56 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 6. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD56 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

развитие двойной рефрактерности, больной с сентября 2022 г. была начата терапия с включением моноклонального анти-CD38 антитела даратумумаба (режим DaraRomD). Для еженедельных инфузий даратумумаба применялись МОЭП Accufuser Series. Согласно инструкции по применению, первые 2 раза препарат вводился с начальной скоростью 50 мл/ч с дальнейшим увеличением каждый час. В связи с удовлетворительной переносимостью, отсутствием инфузионных реакций последующие инфузии даратумумаба осуществлялись с постоянной скоростью.

При оценке противоопухолевого эффекта после 2 циклов DaraRomD (8 введений даратумумаба) отмечено снижение секреции парапротеина G kappa-типа более чем в 2 раза – частичная иммунохимическая ремиссия.

В пунктате костного мозга выявлено 2,2 % плазматических клеток, из них с aberrantным иммунофенотипом – 0,29 %, что подтверждает наличие минимальной остаточной болезни (МОБ-позитивный статус).

На фоне проводимой терапии пациентка отмечает значительное уменьшение болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, отсутствие аллергических инфузионных реакций при введении даратумумаба и удовлетворительную переносимость лечения в целом.

Учитывая достигнутый противоопухолевый эффект, лечение в режиме DaraRomD продолжено.

Применение МОЭП для инфузии лекарственных противоопухолевых средств у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани позволило избежать возникновения флебитов и экстравазации, а также инфузионных реакций при введении МКА.

Все пациенты отметили незначительное ограничение жизнедеятельности в процессе длительного циклового лечения, а отсутствие побочных реакций позволило выполнить всю запланированную программу терапии без нарушения тайминга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущество использования МОЭП для внутривенных инфузий противоопухолевых лекарственных препаратов не вызывает сомнения. Применение МОЭП у пациентов пожилого возраста, входящих в группу риска по возможному повреждению вен из-за наличия у них, в частности, сопутствующих заболеваний, является оправданным. Благодаря отсутствию повреждающего действия цитостатических агентов на вены и аллергических реакций при инфузии МКА вследствие полного контроля скорости их введения МОЭП значительно улучшают качество жизни пациентов на протяжении всего периода лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kreidieh F.Y., Moukadem H.A., El Saghir N.S. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol* 2016;7(1):87–97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.87
- Skraybina E.A., Dunn T.S. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13):1260–8. DOI: 10.2146/ajhp050408
- Evans J.M., Qiu M., MacKinnon M. et al. A multi-method review of home-based chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016;25(5):883–902. DOI: 10.1111/ecc.12408
- Giuliano K.K., Penoyer D., Mahuren R.S., Bennett M. Intravenous smart pumps during actual clinical use: a descriptive comparison of primary and secondary infusion practices. *J Infus Nurs* 2021;44(3):128–36. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000415
- Mann J.R., Abrams L.D., Deeble T.J., Stuart J. Prolonged intermittent cytotoxic therapy in children using a microinfusion pump. *Lancet* 1970;2(7683):1116–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)92301-9
- Yu C.H., Jou S.T., Su Y.H. et al. Clinical impact of minimal residual disease and genetic subtypes on the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2023;129(5):790–802. DOI: 10.1002/cncr.34606
- Robinson H.R., Qi J., Cook E.M. et al. A CD19/CD3 bispecific antibody for effective immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia in the ibrutinib era. *Blood* 2018;132(5):521–32. DOI: 10.1182/blood-2018-02-830992
- Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C. et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(9):843–54. DOI: 10.1001/jama.2021.0987
- Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М., 2018. 470 с. Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Ageeva T.A. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. 470 p. (In Russ.).
- Буйденко Ю.В. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):156–66. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-48 Buidenok Yu.V. Recommendations for the prevention and treatment of the effects of extravasation of antitumor drugs. *Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumours: Practical recommendations of RUSSCO* 2021;11(3s2):156–66. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-48
- Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Современная онкология 2020;22(2):34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131 Babicheva L.G., Tummyan G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
- Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентов;

Т.Т. Валиев: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи;

А.Г. Жуков, Н.А. Купрышина: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, analysis of the data obtained, patients observation;

T.T. Valiev: research design development, analysis of literature data on the topic of the article, provision of materials, article writing, final approval of the article text;

A.G. Zhukov, N.A. Kupryshina: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированные согласия на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consents to the publication of their data.

Статья поступила: 17.01.2023. **Принята к публикации:** 10.02.2023.

Article submitted: 17.01.2023. **Accepted for publication:** 10.02.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72

АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.А. Чекини*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

Анемия – одно из наиболее частых проявлений онкологических заболеваний и осложнений цитотоксической химиотерапии. Развитие данного симптома напрямую связано с ухудшением качества жизни, а также ассоциируется с возможностью стимуляции неоангиогенеза, повышения агрессивности опухоли и снижения ее чувствительности к химио- и лучевой терапии. Имеющиеся данные клинических исследований свидетельствуют об ухудшении общей выживаемости больных с анемией. Современные методы коррекции анемии при онкологических заболеваниях включают проведение заместительной гемотрансфузии и назначение рекомбинантных эритропоэтинов. Переливание эритроцитсодержащих компонентов крови позволяет быстро восполнить уровень гемоглобина, однако имеется риск развития осложнений. Существенным недостатком данного метода является кратковременность эффекта. Использование эритропоэтинов позволяет надежно увеличить содержание гемоглобина крови у 60–70 % онкологических больных с длительным сохранением данного эффекта. В последние годы применение эритропоэтинов у пациентов с онкологическими заболеваниями стало предметом дискуссии в связи с возможным негативным влиянием на опухоль за счет стимуляции эритропоэтиновых рецепторов на неоплазированных клетках. Эта дискуссия привела к появлению рекомендации о применении эритропоэтинов только на фоне химиотерапии и в минимальных дозах.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, химиотерапия, Эральфон®**Для цитирования:** Чекини Д.А. Алгоритм коррекции анемии у онкологических больных. MD-Онко 2023;3(1):68–72. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72

ALGORITHM OF ANEMIA CORRECTION IN ONCOLOGICAL PATIENTS

J.A. Chekini*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Jennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Anemia is one of the most frequent manifestations of oncological diseases and complications of cytotoxic chemotherapy. Development of this symptom is directly associated with decreased quality of life and possible stimulation of neoangiogenesis, increased tumor aggressiveness and decreased tumor sensitivity to chemotherapy and radiation. Current clinical trial data show decreased overall survival of patients with anemia. Modern methods of anemia correction in oncological diseases include exchange transfusion and administration of recombinant erythropoietins. Transfusion of erythrocyte-containing blood components allow to quickly replenish hemoglobin level, however there is risk of complications. A significant disadvantage of this method is short duration of the effect. Use of erythropoietins allows to reliably increase hemoglobin levels in 60–70 % of oncological patients with long-term effect. In recent years, use of erythropoietins in patients with oncological diseases became a topic of discussion due to possible negative effect on tumor through stimulation of erythropoietin receptors on neoplastic cells. This discussion led to recommendation of using erythropoietins only during chemotherapy in minimal doses.

Keywords: anemia, erythropoietin, chemotherapy, Eralfon®**For citation:** Chekini D.A. Algorithm of anemia correction in oncological patients. MD-Onco 2023;3(1):68–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема анемии привлекает к себе пристальное внимание врачей, так как является одним из наиболее частых симптомов опухолевых заболеваний и осложнений противоопухолевой цитотоксической терапии. На фоне противоопухолевого лечения частота развития анемии среднетяжелой (уровень гемоглобина 80–100 г/л) и тяжелой (уровень гемоглобина 65–80 г/л) степени достигает 75 %, что негативно отражается на качестве жизни пациентов [1]. Кроме того, анемия ведет к тканевой гипоксии, снижает чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии и является независимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость больных с онкологическими заболеваниями [2]. В течение многих лет единственным методом коррекции анемии была заместительная гемотрансфузия. В настоящее время она используется в онкологической практике при необходимости быстрого восстановления уровня гемоглобина, несмотря на то что обладает множеством побочных эффектов, таких как гемолитические реакции, трансфузионные поражения легких (в том числе гемосидероз, бактериальная контаминация, сепсис), связана с риском передачи вирусных инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция), повышением риска развития тромбозов, тромбоэмболии и смерти [3]. Кроме того, гемотрансфузии не обеспечивают длительного подъема уровня гемоглобина [4, 5].

Патогенетическим методом коррекции анемии является введение эритропоэтина. Взаимодействие данного полипептида с рецепторами гемопоэтических клеток эритроидного ростка оказывает антиапоптотическое действие, способствует их пролиферации и дифференцировке. В результате его применение приводит к увеличению выработки эритроцитов костным мозгом [6].

Создание и внедрение в практику лечения онкологических больных рекомбинантных человеческих эритропоэтинов значительно снизило количество проводимых гемотрансфузий и, как следствие, связанных с ними осложнений. При этом выявлено положительное влияние эритропоэтинов на качество жизни пациентов [7].

Анализ результатов многочисленных клинических исследований свидетельствует о том, что применение эритропоэтинов при развитии анемии опухолевого генеза, а также их использование у онкологических больных с анемией, получающих противоопухолевое лечение, и перед оперативным вмешательством с предполагаемой высокой кровопотерей вызывает повышение уровня гемоглобина в 60–70 % случаев [8]. При этом применение эритропоэтинов сопровождается двукратным сокращением потребности в заместительных гемотрансфузиях и улучшением качества жизни пациентов.

Безопасность применения эритропоэтинов у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Так, существует 3 метаанализа, показывающих негативное влияние эритропоэтинов на общую выживаемость, и 2 метаанализа, не выявивших подобного влияния [9–12]. Ни в одном из этих метаанализов значимого негативного влияния применения эритропоэтинов у больных, получающих химиотерапию, выявлено не было. Большинство экспертов считают нецелесообразным применение эритропоэтинов у пациентов, не получающих химиотерапию.

Проведенные метаанализы, включившие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния эритропоэтинов на показатели общей и безрецидивной выживаемости при их назначении по зарегистрированным показаниям. Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность эритропоэтинов в ее лечении, последние могут быть рекомендованы пациентам с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭРИТРОПОЭТИНОВ

Согласно приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина до уровня менее 70 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25 % и менее. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения уровня гемоглобина и не поддающихся основной патогенетической терапии. Альтернативным методом коррекции анемии является назначение эритропоэтинов в виде монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование эритропоэтинов позволяет увеличить выработку эритроцитов костным мозгом и повысить содержание гемоглобина без проведения заместительной гемотрансфузии [13].

Показанием к назначению эритропоэтинов является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у больных с немиелоидными новообразованиями. Цель лечения – снижение частоты гемотрансфузий и их возможных осложнений, а также улучшение качества жизни путем повышения концентрации гемоглобина. Ориентировочная концентрация гемоглобина, которая является безопасной и одновременно обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациентов, – 120 г/л. Применение эритропоэтинов может считаться целесообразным

у пациентов со среднетяжелой анемией (концентрация гемоглобина менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения уровня гемоглобина, а также у больных с быстро снижающимся уровнем гемоглобина ввиду проведения системной химиотерапии. В таблице представлена схема использования эритропоэтинов.

В настоящее время в России для использования в клинической практике зарегистрирован препарат Эральфон® – рекомбинантный эритропоэтин человека, представляющий собой очищенный гликопротеин. По биологическим и иммунологическим свойствам он идентичен эритропоэтину человека, выделяемому из мочи.

По данным опубликованных в 2022 г. результатов применения Эральфона® для коррекции анемии у больных с различными солидными опухолями во время проведения противоопухолевой лекарственной терапии, из 184 включенных в исследование пациентов повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более выявлено у 76,1 % больных и полное разрешение анемии – у 66,3 % [14]. Достоверных различий в эффективности антианемической терапии в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было. При анализе нежелательных явлений, обусловленных применением Эральфона®, наиболее частыми побочными эффектами являлись гриппоподобный синдром (4,8 %), ухудшение течения артериальной гипертензии (4 %), тромбоцитоз 32,3 %, что согласуется с данными

предшествующих исследований [15]. В целом можно отметить удовлетворительную переносимость препарата.

Следует отметить, что, по результатам исследования, режим применения Эральфона® 12 000 МЕ 3 раза в неделю по сравнению с режимом 40 000 МЕ 1 раз в неделю позволяет достичь более управляемого повышения уровня гемоглобина, лучше контролировать возникающие нежелательные явления и является экономически более выгодным.

В 2021 г. были представлены результаты сравнительного фармакоэкономического анализа применения препарата эпоэтина альфа (Эральфон® 12 000 МЕ) в сравнении со стандартными режимами эритропоэстимулирующих препаратов для лечения анемии у взрослых пациентов с массой тела от 80 кг. Анализ показал, что при расчете дозы эритропоэстимулирующих препаратов для пациента со средней массой тела 80 кг Эральфон® 12 000 МЕ обеспечивает оптимальный расход препарата (в 1 шприце содержится необходимое количество лекарственного средства для разового введения), тогда как в случае других препаратов, включенных в исследование, необходимо использование дополнительных ампул, что увеличивает расход препарата и финансовые затраты. Эпоэтин бета имел некоторое преимущество при расчете стоимости курса. Дарбэпоэтин альфа был самым дорогим вариантом терапии.

Расчет соотношения «затраты–эффективность» на 1 пациента с анемией со средней массой тела 80 кг

Схема использования эритропоэтинов

Erythropoietin administration scheme

Параметр Parameter	Эпоэтин альфа Epoetin alfa	Эпоэтин бета Epoetin beta	Эпоэтин тета Epoetin theta	Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa
Начальная доза Initial dose	150 МЕ/кг × 3 раза в неделю 150 IU/kg × 3 time a week 12 000 МЕ × 3 раза в неделю 12 000 IU × 3 time a week 450 МЕ/кг × 1 раз в неделю 450 IU/kg × 1 time a week 36 000 МЕ × 1 раз в неделю 36 000 IU × 1 time a week	30 000 МЕ × 1 раз в неделю 30 000 IU × 1 time a week	20 000 МЕ × 1 раз в неделю 20 000 IU × 1 time a week	2,25 мкг/кг × 1 раз в 3 нед 2,25 mkg/kg × 1 time every 3 weeks 500 мкг × 1 раз в 3 нед 500 mkg × 1 time every 3 weeks
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина Decreased dose after achieving target hemoglobin level	25–50 % дозы 25–50 % of the dose			
Остановка в лечении Treatment pause	При уровне гемоглобина > 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения уровня гемоглобина до < 120 г/л For hemoglobin level > 130 g/L, drug administration should be stopped until hemoglobin level reaches < 120 g/L			
Отмена препарата Treatment discontinuation	Окончание химиотерапии или отсутствие эффекта после 8 нед лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) End of chemotherapy or absence of effect after 8 weeks of treatment (with continued need for blood transfusion)			

(на курс терапии 8 нед) показал, что применение препарата Эральфон® 12 000 МЕ было экономически более обоснованно по сравнению с применением Бинокрита® (10 000 МЕ, 30 000 МЕ, 40 000 МЕ) и Аранеспа®, уступая лишь Эпостиму® при режиме дозирования 450 МЕ/кг, т. е. использовании 4 ампул 1 раз в неделю. На 16-й неделе Эральфон® имел преимущество перед всеми вариантами эритропоэтинсодержащих препаратов. Авторы пришли к выводу, что применение отечественного эпоэтина альфа (Эральфон®) 12 000 МЕ для лечения анемии у взрослых онкологических больных с массой тела около 80 кг в условиях клинической практики на территории России является экономически оправданным подходом к организации лекарственной помощи [16].

В исследовании, опубликованном в 2018 г., В.Б. Ларионова и соавт. провели фармакоэкономический анализ применения эритропоэстимулирующих препаратов. В частности, в данной работе проведено сравнение показателей применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства (Эральфон®) и дарбэпоэтина альфа (Аранесп®) [17]. По результатам анализа эффективности и безопасности препаратов получены данные, которые свидетельствуют о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих Эральфон® в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю, по сравнению с получающими дарбэпоэтин альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. Также авторы пришли к выводу о равной клинической эффективности и безопасности режимов применения Эральфона® 12 000 МЕ 3 раза в неделю и 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Полученные данные показали, что с учетом необходимости корректировки назначаемой дозы Эральфона® с коротким периодом действия (12 000 МЕ 3 раза в неделю) с клинической точки зрения он более удобен, так как позволяет добиться максимального эффекта с развитием минимального количества нежелательных явлений. При этом общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении Эральфона®.

В другой работе 2018 г. также получено подтверждение равнозначной клинической эффективности использования Эральфона® отечественного производства при лечении анемии у онкологических больных, получающих химиотерапию, в условиях реальной клинической практики с меньшими финансовыми затратами. Общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией при применении Эральфона® составляют 131 609 руб., по сравнению с эритропоэтинами длительного действия (дарбэпоэтин альфа – 170 583,00 руб.) разница составляет 38 974,00 руб. (23 %) в пользу Эральфона® [18].

Экономическое преимущество использования Эральфона® также было продемонстрировано в исследовании с участием пациентов с болезнями почек [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия достаточно часто встречается у больных со злокачественными новообразованиями и связана как с основным заболеванием, так и с проводимым противоопухолевым лечением. Химиотерапия и лучевая терапия оказывают угнетающее действие на костномозговое кроветворение. В проведенных исследованиях Эральфон® продемонстрировал клиническую эффективность при лечении анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями, сравнимую с результатами многоцентровых международных и российских исследований в отношении эффективности и безопасности. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы по аспектам эффективности препарата. С точки зрения фармакоэкономического анализа лечение анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями препаратом отечественного производства эпоэтин альфа (Эральфон®) является более предпочтительным по сравнению с импортными аналогами в условиях клинической практики в России, так как позволяет повысить число пролеченных пациентов при снижении затрат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ludwig H., Van Belle S., Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
2. Caro JJ., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214–21.
3. Khorana A., Francis C., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377–81. DOI: 10.1001/archinte.168.21.2377
4. Osterborg A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in patients with cancer-related anaemia: what have we learned? *Med Oncol* 1998;15(Suppl 1):S47–9.
5. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Eng J Med* 1990;322(24):1693–9. DOI: 10.1056/NEJM199006143222402
6. Nishii K., Suzuki Y., Minami N. et al. Successful treatment of aplastic anemia with G-CSF and high dose erythropoietin. *Leuk Lymphoma* 1998;30(1–2):211–4. DOI: 10.3109/10428199809050946
7. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: update meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–14. DOI: 10.1093/jnci/djj189
8. Agency for Healthcare Research and Quality, Guidelines. 2006.
9. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914

10. Bolhuis J., Schmidlin K., Brillantet C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373(9674):1532–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60502-X
11. Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl): 9048.
12. Nitz U., Gluz O., Oberhoff C. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin alpha in node-positive breast cancer: survival and quality of life analysis from the prospective randomized WSG ARA plus trial. *Cancer Res* 2011;71(24 Suppl);PD07–06. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS11-PD07-06
13. Анемия при злокачественных образованиях. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/anemiya-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf> Anaemia in malignant diseases. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/anemiya-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf>
14. Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А., Лянова А.А. и др. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет* 2022;16(9):117–25. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125
Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Lyanova A.A. et al. Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors during antitumor drug therapy. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council* 2022;16(9):117–25. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125
15. Большакова С.А., Бычков Ю.М., Казарова М.В. Собственный опыт использования эпоэтина-α (Эральфон) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков. *Современная онкология* 2017;19(1):80–4. Доступно по: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129>
Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M., Kazarova M.V. Own experience of treatment by epoetin-α (Eralfon) of chemotherapy induced anemia. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2017;19(1):80–4. (In Russ.). Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129>
16. Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов. *Медицинский совет* 2021;(20):174–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-174-182
Krysanov I.S., Makarova E.V., Ermakova V.Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs for the treatment of anemia in cancer patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2021;(20):174-82. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-174-182
17. Ларионова В.Б., Крысанов И.С., Снеговой А.В. и др. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Онкогематология* 2018;13(2):48–61. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61
Larionova V.B., Krysanov I.S., Snegovoy A.V. et al. Rational maintenance therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmacoeconomic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):48–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61
18. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Фармакоэкономический анализ терапии анемии у онкологических больных в условиях реальной клинической практики РФ. *Качественная клиническая практика* 2018;4:4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10054
Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Pharmacoeconomic analysis of anemia therapy in cancer patients in real clinical practice of the Russian Federation. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice* 2018;(4):4–12. (In Russ.). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10054
19. Крысанов И.С., Ермакова В.Ю., Васькова Л.Б., Тяпкина М.В. Анализ минимизации затрат применения стимуляторов эритропоза короткого и длительного действия для коррекции нефрогенной анемии на фоне заместительной терапии. *Фармация и фармакология* 2021;9(5):387–99. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399
Krysanov I.S., Ermakova V.Y., Vaskova L.B., Tyapkina M.V. Cost-minimization analysis of using short and long-acting erythropoiesis-stimulating agents for correction of nephrogenic anemia against the background of substitution therapy. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology* 2021;9(5):387–99. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399

ORCID автора / ORCID of author

Д.А. Чекини / D.A. Chekinin: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.02.2023. **Принята к публикации:** 27.02.2023.

Article submitted: 07.02.2023. **Accepted for publication:** 27.02.2023.