

Международный научно-практический журнал

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2024, том 12, № 2

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2024, volume 12, number 2

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг  
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



Королевская часовая башня в комплексе Абрадж аль-Бейт в Мекке (Саудовская Аравия)

ISSN 2309-7485 (Print)

ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**onco.recipe.by**

**2024, том 12, № 2**

Основан в 2013 г.

**Журнал зарегистрирован**

Министерством информации Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

**Учредитель:**

УП «Профессиональные издания»

**Редакция:**

**Директор** Евтушенко Л.А.

**Заместитель главного редактора** Глушук В.А.

**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.

**Технический редактор** Нужин Д.В.

**Адрес:**

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.

Тел.: (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;

e-mail: onco@recipe.by

**Подписка:**

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832,  
в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083.

**00083** – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),  
АО «Летувос пашта» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия), Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 28.06.2024.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ № .....

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск.

ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

### **Главный редактор**

Поляков Сергей Львович, доктор медицинских наук, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

### **Редакционная коллегия**

Абельская Ирина Степановна, д.м.н., профессор, главный врач ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Асатулаев Акмаль Фархатович, к.м.н., ассистент кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан)

Ахмед Нина Николаевна, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомаммологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Демешко Павел Дмитриевич, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории лучевой терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Жуковец Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент, зав. кафедрой онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией онкопатологии головы и шеи ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Красный Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, зам. директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Мавричев Сергей Анатольевич, д.м.н., доцент, зам. директора по лечебной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Малевиц Эльвира Евгеньевна, д.м.н., профессор, зав. рентгенологическим кабинетом отделения лучевой диагностики ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Океанов Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, врач-онколог группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Прохоров Александр Викторович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии ГУ «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Ревтович Михаил Юрьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Рожко Александр Валентинович, д.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель)

Слободин Юрий Валерьевич, к.м.н., зам. главного врача по хирургии ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович, д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог в ПФО (Казань, Россия)

Хусейнов Зафар Хабибуллоевич, д.м.н., профессор, директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Таджикистан)

Шмак Андрей Иванович, д.м.н., доцент, зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

### **Рецензируемое издание**

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Электронная версия журнала доступна на сайте [onco.recipe.by](http://onco.recipe.by), в Научной электронной библиотеке [elibrary.ru](http://elibrary.ru), в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

International scientific journal

# EURASIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Evrazijskij Onkologicheskij zhurnal

**onco.recipe.by**

**2024, volume 12, № 2**

Founded in 2013

**The journal is registered**

in the Ministry of information of the Republic of Belarus

Registration certificate № 1659

August 30, 2013

**Founder:**

UE "Professional Editions"

**Editorial office:**

**Director** Evtushenko L.

**Deputy editor-in-chief** Glushuk V.

**Head of advertising and marketing** Koval M.

**Technical editor** Nuzhyn D.

**Address:**

220049, Minsk, Knorin str., 17.

Phone: +375 (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;

e-mail: onco@recipe.by

**Subscription:**

in the Republican unitary enterprise «Belposhta» individual index – 00083; departmental index – 000832, in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan) index 00083.

Index **00083** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:

LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation); LLC "Informnauka" (Russian Federation); JSC "MK-Periodika" (Russian Federation);

SE "Poshta Moldovey" (Moldova); JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania); LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia); "INDEX" Firm agency (Bulgaria); Kubon&Sagner (Germany).

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.

The price is not fixed.

Sent for the press 28.06.2024.

Circulation is 500 copies (Belarus).

Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

### Editor-in-Chief

Sergey L. Polyakov, Doctor of Medical Sciences, Director of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

### Editorial Board

Irina S. Abelskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Akmal F. Asatulaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Nina N. Ahmed, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Reconstructive Surgery and Oncomammology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Pavel D. Dziameshka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander G. Zhukavets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Zhanna V. Kalyadzich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Head and Neck Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Rustem Sh. Khasanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Kazan State Medical Academy - a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance oncologist in the Volga Federal District (Kazan, Russia)

Zafar Kh. Khuseynov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Oncological Research Center of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

Sergey A. Krasny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Deputy Director (scientific work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Sergey A. Mavrichev, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director (clinical work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Elvira E. Malevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Radiological office of the Department of Diagnostic Radiology of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Alexey E. Okeanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Oncologist of the Statistics and Analysis Group of the Cancer Control Organization Department of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander V. Prokhorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology of Belarusian State Medical University (Minsk)

Mikhail Yu. Revtovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Oncology of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander V. Rozhko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the «Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology» (Gomel)

Yury V. Slabadzin, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for surgery of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Mirzagolib N. Tillyshaykhov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Andrey I. Shmak, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Head of the Laboratory of Abdominal Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

### Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO, Russian Science Citation Index.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

# Рецепт успеха в профессии врача – на **recipe.by**



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ



**ПРЕДЛАГАЕМ НОВУЮ МОДЕЛЬ  
НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ –  
ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП КО ВСЕМ НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ,  
ОПУБЛИКОВАННЫМ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА.**

**Бесплатный доступ ко всем 15 журналам  
через сайт позволит:**

- читателям – получить доступ к актуальной научной информации,
- авторам – повысить индекс цитируемости своих материалов и получить признание в международном сообществе.

**Учитывая расширившиеся возможности издательства и нашу уверенность  
в успешной деятельности, приглашаем вас к сотрудничеству!**



Абрадж аль-Бейт и его часовая башня стали настоящими символами Мекки. Башенный комплекс построен для паломников и находится прямо напротив входа в мечеть аль-Харам, во дворе которой – знаменитая Кааба, главная святыня ислама.

Часовая башня высотой 601 метр – это огромный отель, способный вместить около 100 тысяч человек.

Диаметр часов на Королевской часовой башне составляет 43 метра, длина часовой и минутной стрелок – 17 метров и 22 метра соответственно.

На настоящий момент часы на Королевской часовой башне являются рекордсменом – самыми большими в мире (на втором месте – часы в Стамбуле, их диаметр – 36 метров) и находящиеся на самой большой высоте – больше 400 метров над землей.

Когда в ночное время часы светятся, то рассмотреть, который час, можно даже на расстоянии в 30 километров, а благодаря тому, что на шпиле установлено 160 мощных динамиков, традиционный призыв к молитве слышен на 7 километров вокруг. Часы на башне бьют 5 раз в сутки, когда наступает время призыва на молитву.

Часовой механизм – тоже рекордный, его вес равен 21 тонне – самый тяжелый в мире.

Полумесяц, венчающий шпиль часовой башни, является самым большим в мире: его диаметр составляет 23 метра, а вес – 107 тонн. При этом внутри полумесяца находится несколько помещений, в том числе самая высокая в мире комната для молитв.

**Оригинальные исследования**

Тилляшайхов М.Н., Рахимов О.А.,  
Адилходжаев А.А., Махкамов Т.Х.  
Результаты видеолапароскопических  
вмешательств в лечении  
колоректального рака ..... 127

Таганович А.Д., Ковганко Н.Н.,  
Хотько Е.А., Готько О.В.,  
Прохорова В.И.  
Оценка эффективности лечения  
плоскоклеточного рака легкого  
на основе определения в крови  
показателей внутри- и внеклеточного  
метаболизма ..... 134

Улмасов Ф.Г., Джураев М.Д.,  
Эсанкулова Б.С., Ортикова Х.У.  
Значение комбинированных  
и мультивисцеральных резекций  
при лечении злокачественных  
опухолей в забрюшинном  
пространстве ..... 151

Островский А.М., Степанцова А.В.  
Эпидемиология рака легкого  
в Гомельской области ..... 156

Акрамов А.Р., Асатулаев А.Ф.,  
Шамсиддинова М.Ш.  
Прогнозирование рака молочной  
железы по данным показателей  
патоморфологических  
и молекулярно-биологических  
подтипов ..... 166

Базарова Н.С., Ахмедов Б.Х.,  
Олтибаева М.Г.  
Исследование взаимосвязи между  
полиморфными генами  
металлопротеиназ MMP9 (A-8202G)  
rs11697325 и уровнем цистатина С  
у детей с хроническим  
нефритическим синдромом ..... 173

**Обзоры. Лекции**

Матылевич О.П., Гришель А.С.,  
Мавричев С.А.  
Радикальная гистерэктомия: обзор  
клетчаточных пространств, анатомии  
женского таза и классификаций ..... 182

Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М.  
Выживаемость пациентов  
с меланомой кожи в зависимости  
от сроков беременности,  
стадии болезни и прерывания  
беременности ..... 193

**Клинический случай**

Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В.,  
Хасанов Ш.Т., Рахматуллаев Б.Х.,  
Алламова Ш.М., Туксанов А.И.,  
Иброхимов С.С.  
Диагностика и лечение сочетанного  
почечно-клеточного рака  
с эхинококкозом почки ..... 202

Джураев М.Д., Мамаризаев Д.Ю.,  
Улмасов Ф.Г., Джураев Ф.М.,  
Миннуллин И.Р.  
Гигантская злокачественная  
феохромочитома:  
клинический случай ..... 208

Улмасов Ф.Г., Миннуллин И.Р.,  
Мамаризаев Д.Ю., Эсанкулова Б.С.  
Пневматоз кишечника  
при мезотелиоме брюшной полости:  
клинический случай ..... 214

**Original Research**

*Tillyashaykhov M., Rakhimov O., Adilkhodzhaev A., Makhkamov T.*  
Results of Video Laparoscopic Interventions in the Treatment of Colorectal Cancer ..... 128

*Tahanovich A., Kauhanka M., Chotko E., Gotko O., Prokhorova V.*  
Assessment of the Effectiveness of Treatment for Squamous Cell Lung Cancer Based on Determination of Intra- and Extracellular Metabolism Indicators in the Blood ..... 135

*Ulmasov F., Djuraev M., Esenkulova B., Ortikova H.*  
The Significance of Combined and Multi-Visceral Resections in the Treatment of Malignant Tumors in the Retroperitoneal Space ..... 152

*Ostrovsky A., Stepanstova A.*  
Epidemiology of Lung Cancer in Gomel Region ..... 157

*Akramov A., Asadullaev A., Shamsiddinova M.*  
Predicting the Development of Breast Cancer Based on the Indicators of Pathomorphological and Molecular Biological Subtypes ..... 167

*Bazarova N., Akhmedov B., Oltibaeva M.*  
Study of the Relationship between the Polymorphic Genes of Metalloproteinases MMP9 (A-8202G) rs11697325 and the Level of Cystatin C in Children with Chronic Nephritic Syndrome ..... 174

**Reviews. Lectures**

*Matylevich O., Grishel A., Mavrichev S.*  
Radical Hysterectomy: Review of Cellular Spaces, Female Pelvic Anatomy and Classifications ..... 183

*Shakhanova Sh., Rakhimov N.*  
Survival Rate of Patients with Melanoma of the Skin Depending on the Duration of Pregnancy, Stage of the Disease and Termination of Pregnancy ..... 193

**Clinical Case**

*Tillyashaykhov M., Boyko E., Khasanov Sh., Rakhmatullaev B., Allamova Sh., Tuksanov A., Ibrokhimov S.*  
Diagnosis and Treatment of Combined Renal Cell Carcinoma with Renal Echinococcosis ..... 203

*Djuraev M., Mamarizaev D., Ulmasov F., Djuraev F., Minnulin I.*  
Giant Malignant Pheochromocytoma: Clinical Case ..... 208

*Ulmasov F., Minnulin I., Mamarizaev D., Esenkulova B.*  
Pneumatosis Intestinalis in Peritoneal Mesothelioma: A Case Report ..... 214



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.016>  
УДК 616-006.6-091:616.345



Тилляшайхов М.Н.<sup>1,2✉</sup>, Рахимов О.А.<sup>1</sup>, Адилходжаев А.А.<sup>1,3</sup>, Махкамов Т.Х.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

## Результаты видеолапароскопических вмешательств в лечении колоректального рака

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Тилляшайхов М.Н., Рахимов О.А., Адилходжаев А.А. – написание текста статьи, сбор и обработка материала, редактирование; Адилходжаев А.А., Махкамов Т.Х. – обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

Подана: 15.02.2024

Принята: 12.04.2024

Контакты: tmirza58@mail.ru, Okiljon\_rahimov@mail.ru, askar1981@mail.ru, tokhirmakhkamov@gmail.com

### Резюме

**Цель.** Оптимизация лечения пациентов с колоректальным раком путем применения мини-инвазивных вмешательств и ускоренной реабилитации.

**Материалы и методы.** Проведен анализ лечения 302 пациентов с колоректальным раком, получавших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии.

**Результаты.** В объединенной группе лапароскопических и открытых вмешательств с использованием протоколов быстрого восстановления средняя кровопотеря составила  $56,8988 \pm 1,00642$  мл, в группе открытых операций без использования протокола быстрого восстановления –  $151,5224 \pm 5,52378$  мл, разница в показателях была достоверной ( $p=0$ ), однако критерий равенства дисперсий Ливиня указывал на достоверную значимость результатов, в связи с чем был дополнительно проведен тест на U-критерий Манна – Уитни, подтвердивший достоверность результатов критерия Стьюдента. По данным проведенного анализа установлено, что среднее время хирургических вмешательств в исследуемой группе составило  $248,0952 \pm 29,34965$  мин против  $276,7164 \pm 46,73971$  мин. В исследуемой группе пациентов ранние послеоперационные осложнения отсутствовали у 74,4%, в контрольной – у 75,37%. В исследуемой группе пациентов ранние послеоперационные осложнения отсутствовали у 74,4%, в контрольной – у 75,37%. Средний койко-день в исследуемой группе составил  $8,02 \pm 0,157$  против  $8,8 \pm 0,246$ , т. е. разница составила приблизительно 1 койко-день.

**Заключение.** По результатам проведенного анализа установлена достоверная разница в наблюдении интраоперационных осложнений: в исследуемой группе различные интраоперационные осложнения встречались у 30,95% пациентов, в контрольной группе – у 32,08% ( $p=0,045$ ), что говорит о достоверно более низком числе интраоперационных осложнений в исследуемой группе, несмотря на более длительное время оперирования.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, лапароскопическая резекция толстой кишки, ускоренная реабилитация, лапароскопические операции, мини-инвазивные вмешательства

Tillyashaykhov M.<sup>1,2</sup>, Rakhimov O.<sup>1</sup>, Adilkhodzhaev A.<sup>1,3</sup>, Makhkamov T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Center for Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

## Results of Video Laparoscopic Interventions in the Treatment of Colorectal Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Tillyashaykhov M., Rakhimov O., Adilkhodzhaev A. – article writing, collecting and processing the material, editing; Adilkhodzhaev A., Makhkamov T. – review of publications on the topic of the article, scientific editing.

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 12.04.2024

Contacts: tmirza58@mail.ru, Okiljon\_rahimov@mail.ru, askar1981@mail.ru, tokhirmakhkamov@gmail.com

### Abstract

---

**Purpose.** Optimisation of treatment of patients with colorectal cancer through the use of minimally invasive interventions and accelerated rehabilitation.

**Materials and methods.** The analysis of the treatment of 302 patients with colorectal cancer treated in the Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre of Oncology and Radiology was carried out.

**Results.** In the combined group of laparoscopic and open surgeries using rapid recovery protocols, the mean blood loss was  $56.8988 \pm 1.00642$  ml, in the group of open surgeries without rapid recovery protocol –  $151.5224 \pm 5.52378$  ml, the difference in indices was reliable ( $p=0$ ), however, Livigne's equality of variance criterion indicated the reliable significance of the results, therefore the Mann-Whitney U-test was additionally performed, which confirmed the reliability of the Student's criterion results. According to the analysis performed, it was found that the mean time of surgical interventions in the study group was  $248.0952 \pm 29.34965$  minutes versus  $276.7164 \pm 46.73971$  minutes. There were no early postoperative complications in 74.4% of patients in the study group and 75.37% in the control group. Early postoperative complications were absent in 74.4% of patients in the study group and 75.37% in the control group. The mean bed day in the study group was  $8.02 \pm 0.157$  versus  $8.8 \pm 0.246$ , a difference of approximately 1 bed day.

**Conclusion.** According to the results of the analysis, there was a significant difference in the observation of intraoperative complications: in the study group, various intraoperative complications occurred in 30.95% of patients, in the control group – in 32.08% ( $p=0.045$ ), while indicates a significantly lower number of intraoperative complications in the study group, despite the longer operation time.

**Keywords:** colorectal cancer, laparoscopic colorectal resection, accelerated rehabilitation, laparoscopic surgery, minimally invasive interventions

---



## ■ ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак считается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Еще в 2017 г. он занимал 3-е место среди онкологической заболеваемости и 4-е место по смертности, уже в 2019 г. в мировой статистике колоректальный рак занимал 3-е место среди мужчин и 2-е место среди женщин, в то время как смертность находилась на 2-м месте [1, 2]. Согласно данным Global Cancer Statistics, в 2019 г. на долю колоректального рака пришлось 10,2% всех злокачественных новообразований, тогда как в Республике Узбекистан среди злокачественных новообразований колоректальный рак составил 6,7% [3]. Также согласно данным Global Cancer Statistics, в 2020 г. летальность от колоректального рака составила 9,4%, а число регистрации новых случаев – около 2 млн [1, 4].

На сегодняшний день основным методом лечения колоректального рака остается хирургический метод. С учетом того, что в большинстве малоразвитых и развивающихся стран по сей день выполняются традиционные хирургические вмешательства, в послеоперационном периоде частота встречаемости жизнеугрожающих осложнений остается на высоком уровне [5, 6].

Литературные источники за последние несколько лет свидетельствуют о положительных результатах применения эмбрионально-ориентированной хирургии, а также выполнения мезоколонэктомии [7, 8].

Использование современных малоинвазивных технологий в хирургии позволило повысить эффективность оперативного лечения пациентов с колоректальным раком за счет, с одной стороны, минимизации хирургической травмы, а с другой – ранней реабилитации пациентов, что привело к созданию мультимодальной программы раннего восстановления или так называемой ускоренной реабилитации пациентов после операций.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация лечения пациентов с колоректальным раком путем применения мини-инвазивных вмешательств и ускоренной реабилитации.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 302 пациента, получавших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. В группу открытых вмешательств было отобрано 134 пациента, в группу лапароскопических вмешательств – 104 пациента, в группу открытых операций с использованием протокола ускоренной реабилитации – 64 пациента. Для удобства и полноты анализа пациенты в ходе статистической обработки материала объединялись в исследуемую группу (168 пациентов, которым были выполнены либо лапароскопические вмешательства, либо открытые операции с использованием протокола ускоренной реабилитации) и 134 пациента контрольной группы.

Всем пациентам выполняли следующие исследования: ректоскопию, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, малого таза и паховых лимфатических узлов, колоноскопию с биопсией (материалы биопсии сохраняются в парафиновых блоках), МРТ органов малого таза, пальцевое ректальное исследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, АЛТ/АСТ,

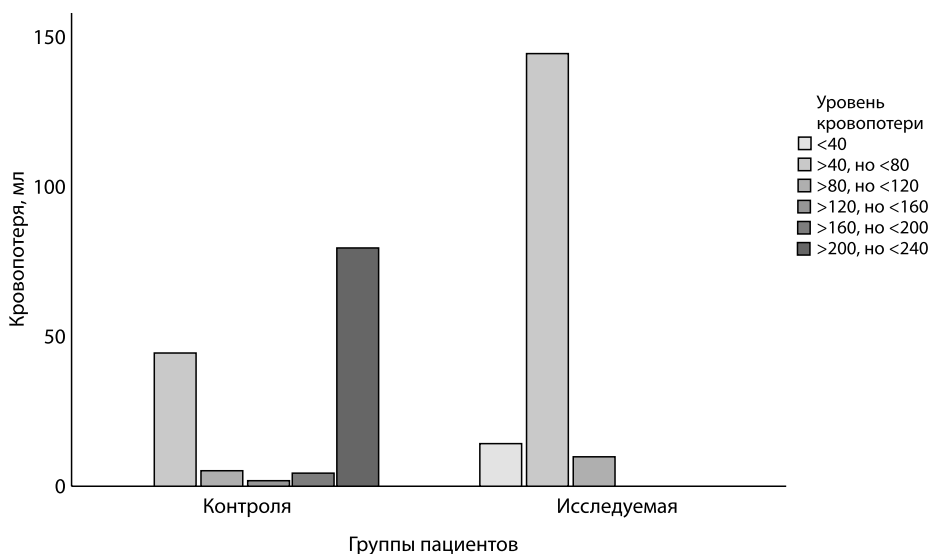
щелочная фосфатаза, общий белок и альбумин, глюкоза), общий анализ мочи, коагулограмма, РЭА, СА 19.9, ЭКГ. Также при необходимости включали осмотр узкими специалистами. Оценка общего состояния – по шкале ECOG.

По половому признаку в исследуемую группу вошли 89 мужчин и 79 женщин, в контрольную группу – 79 мужчин и 55 женщин ( $p=0,299$ ). Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил  $56,82 \pm 1$  год, в контрольной группе достиг  $56,33 \pm 1,054$  года ( $p=0,924$ ), что также указывает на отсутствие достоверной разницы в данном показателе, равно как и в показателях наличия тех или иных сопутствующих заболеваний ( $p=0,104$ ).

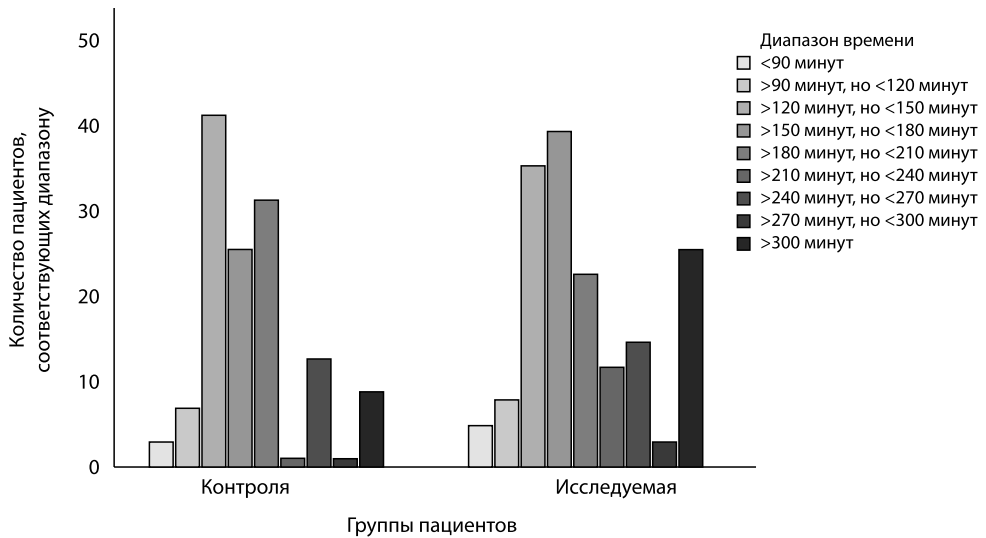
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В объединенной группе лапароскопических и открытых вмешательств с использованием протоколов быстрого восстановления средняя кровопотеря составила  $56,8988 \pm 1,00642$  мл, в группе открытых операций без использования протокола быстрого восстановления –  $151,5224 \pm 5,52378$  мл, разница в показателях была достоверной ( $p=0$ ), однако критерий равенства дисперсий Ливиня указывал на достоверную значимость результатов, в связи с чем был дополнительно проведен тест на U-критерий Манна – Уитни, подтвердивший достоверность результатов критерия Стьюдента ( $p=0$ ) (рис. 1).

По данным проведенного анализа установлено, что среднее время хирургических вмешательств в исследуемой группе составило  $248,0952 \pm 29,34965$  мин против  $276,7164 \pm 46,73971$  мин. Критерий равенства дисперсий Ливиня не достиг достоверности. Таким образом, можно признать нормальное распределение между группами, однако статистическая достоверность различий подтверждена не была ( $p=0,105$ ) (рис. 2).

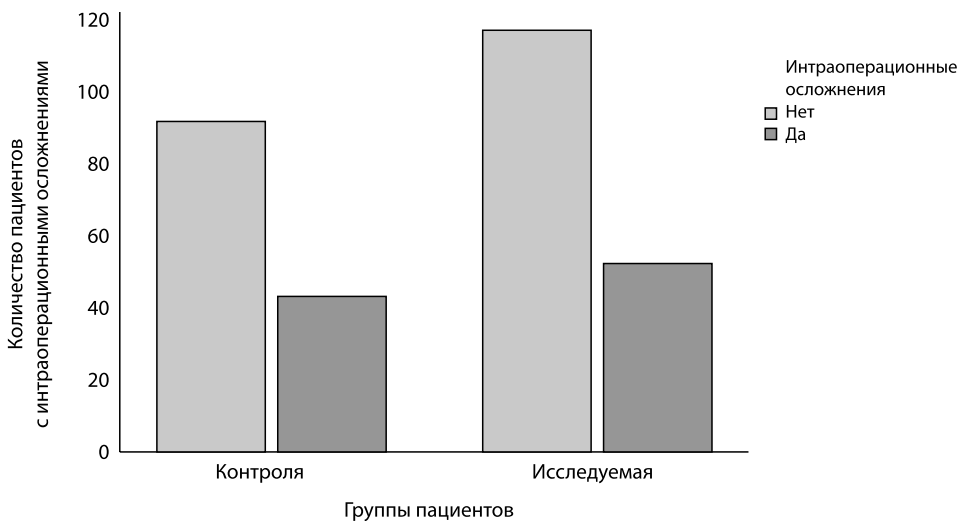


**Рис. 1. Сравнение уровня кровопотери**  
**Fig. 1. Comparison of blood loss level**



**Рис. 2. Диапазон длительности операции в исследуемых группах**  
**Fig. 2. The range of operation duration in the studied groups**

При анализе ранних послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo также выполнен критерий Пирсона для контрольной и исследуемой групп, объединенных по указанным выше параметрам. По результатам проведенного анализа не установлена достоверная разница по показателям ранних послеоперационных осложнений (рис. 3).



**Рис. 3. Послеоперационные осложнения**  
**Fig. 3. Postoperative complications**

В исследуемой группе пациентов ранние послеоперационные осложнения отсутствовали у 74,4%, в контрольной – у 75,37%.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Из проведенного исследования видно, что ни в группе пациентов, которым выполняли лапароскопические вмешательства, ни в группе тех, которым выполняли операции лапаротомным доступом, уровень кровопотери не превысил 120 мл. Наиболее часто отмечаемым уровнем кровопотери при лапароскопических вмешательствах явился диапазон от 40 до 80 мл, аналогичным образом распределились уровни кровопотери и при открытых вмешательствах с использованием протоколов ускоренного восстановления. При этом наиболее встречаемый при анализе данных диапазон кровопотери у пациентов, которым выполняли открытые вмешательства, составил от 200 до 240 мл, все наблюдаемые отличия явились статистически достоверными ( $p=0$ ).

Наиболее часто встречаемый диапазон затраченного времени на операцию был в пределах от 150 до 180 мин, при открытых операциях – от 120 до 150 мин, а при открытых операциях с использованием протокола ускоренного восстановления – также от 12 до 150 мин. Различия приблизились к статистически значимым ( $p=0,056$ ), и по совокупности проведенных анализов данных можно утверждать, что достоверные отличия между исследуемой и контрольной группами пациентов обусловлены достоверно более длительным временем хирургических вмешательств с использованием лапароскопического доступа.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного анализа установлена достоверная разница в наблюдении интраоперационных осложнений: в исследуемой группе различные интраоперационные осложнения встречались у 30,95% пациентов, в контрольной группе – у 32,08% ( $p=0,045$ ), что говорит о достоверно более низком числе интраоперационных осложнений в исследуемой группе, несмотря на более длительное время оперирования.

Проведение операций лапароскопическим доступом или открытых операций с применением разработанного протокола ускоренной реабилитации позволяет достоверно ускорить реабилитацию пациентов. Так, средний койко-день в исследуемой группе составил  $8,02 \pm 0,157$  против  $8,8 \pm 0,246$ , т. е. разница составила приблизительно 1 койко-день. При проведении данного анализа критерий Ливиня достиг достоверности, что указало на неоднородность данных и потребовало выполнения U-критерия Манна – Уитни, значение которого ( $p=0,004$ ), в свою очередь, подтвердило достоверность различий в показателях среднего койко-дня.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maksimova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D., Zyablitskaya E.Yu. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular subtypes and cellular mechanisms of therapy resistance (analytical review). *Koloproktologia*. 2023;22(2):160–171. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171
2. Cho YA, Lee J, Oh J H, et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019;51(3):1033–1040. doi: 10.4143/crt.2018.447
3. Tillyashaykhov M.N., Rakhimov O.A., Adilkhodzhaev A.A., Dzhanklich S.M. Incidence of colorectal cancer in Uzbekistan. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(2):11–6. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-11-16. (in Russian)
4. Baidoun F, Elshiy K, Elkerai Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):9981009. doi: 10.2174/1389450121999201117/115717
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
6. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66:683–691.
7. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Bondarenko O.K., Dashkov A.V., Kolesnikov V.E. Individual approach to metastatic colorectal cancer treatment (clinical cases). *Koloproktologia*. 2023;22(4):104–112. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-4-104-112. (in Russian)
8. Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Maslov A.A., Gevorkyan Yu.A., Kharagezov D.A., Milakin A.G., Stateshniy O.N., Kaymakchi O.Yu., Dashkov A.V., Kaminskiy G.V., Kolesnikov V.E., Malinin S.A., Tolmakh R.E., Chalkhakhyan L.Kh., Savchenko D.A., Voloshin M.V., Snezhko A.V., Soldatkina N.V. D2, D3 lymph node dissection importance in colon cancer surgery. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(3):48–54. doi: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-6. (in Russian)



Таганович А.Д.<sup>1</sup>✉, Ковганко Н.Н.<sup>1</sup>, Хотько Е.А.<sup>1</sup>, Готько О.В.<sup>2</sup>, Прохорова В.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Оценка эффективности лечения плоскоклеточного рака легкого на основе определения в крови показателей внутри- и внеклеточного метаболизма

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Таганович А.Д. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста; Ковганко Н.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, обзор литературы, написание текста; Хотько Е.А. – статистическая обработка данных; Готько О.В. – сбор и обработка материала; Прохорова В.И. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы.

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь (грант 2.17/2022-2024).

Подана: 06.03.2024

Принята: 28.05.2024

Контакты: ataganovich@gmail.com

### Резюме

Изучалась возможность создания единого лабораторного критерия для определения вероятности развития рецидива опухоли у пациентов с I–IIIВ стадиями плоскоклеточного рака легкого (ПКРЛ). Обследовано 105 пациентов (61 мужчина и 44 женщины), у которых впервые диагностирован ПКРЛ I–IIIВ стадии (I стадия – 21, II стадия – 36, IIIА, В стадии – 48). Измеряли концентрацию в сыворотке антигена плоскоклеточной карциномы (SCC), фрагмент f 19 цитокератина (CYFRA 21-1), долю лимфоцитов, снабженных рецепторами CXCR1 и CXCR2, и долю моноцитов, снабженных рецепторами CXCR2 и CD44v6, в общей популяции этих клеток в крови соответственно до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после лечения.

Создано объединенное регрессионное уравнение, включающее абсолютные значения 6 индивидуальных биомаркеров. Вероятность диагностики рецидива по измерению разницы результатов регрессионного уравнения через 3 недели и через 3 месяца, через 3 и 6 месяцев, через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения имела диагностическую эффективность 80,0%, 87,6%, 93,3% соответственно (чувствительность 89,7%, 93,1%, 96,6%, специфичность – 76,3%, 85,5%, 92,1%) при пороговых значениях 0,088, 0,126 и 0,214 соответственно. На основе созданного объединенного уравнения построена номограмма для оценки вероятности рецидива опухоли после проведенного лечения.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак легкого, CYFRA 21-1, SCC, CXCR1, CXCR2, CD44v6, рецидив, диагностика, номограмма



Tahanovich A.<sup>1</sup>, Kauhanka M.<sup>1</sup>, Chotko E.<sup>1</sup>, Gotko O.<sup>2</sup>, Prokhorova V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

## Assessment of the Effectiveness of Treatment for Squamous Cell Lung Cancer Based on Determination of Intra- and Extracellular Metabolism Indicators in the Blood

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Tahanovich A. – concept and design of the study, literature review, writing the text; Kauhanka M. – collection and processing of material, statistical data processing, literature review, text writing; Chotko E. – statistical data processing; Gotko O. – collection and processing of material; Prokhorova V. – concept and design of the study, literature review.

**Funding:** the study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (grant 2.17/2022-2024).

Submitted: 06.03.2024

Accepted: 28.05.2024

Contacts: ataganovich@gmail.com

### Abstract

The possibility of creating a single laboratory criterion to determine the likelihood of tumor recurrence in patients with stages I–IIIB of squamous cell lung cancer (SCLC) was studied. We examined 105 patients (61 men and 44 women) who were newly diagnosed with stage I–IIIB lung SCLC (stage I – 21, stage II – 36, stage IIIA, B – 48). Serum concentrations of squamous cell carcinoma antigen (SCC), cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), the proportion of lymphocytes equipped with CXCR1 and CXCR2 receptors, and the proportion of monocytes equipped with CXCR2 and CD44v6 receptors in the total population of these cells in the blood, respectively, were measured. before treatment and 3 weeks, 3 and 6 months after treatment.

A pooled regression equation was created including the absolute values of the 6 individual biomarkers. The probability of diagnosing a relapse by measuring the difference in the results of the regression equation after 3 weeks and after 3 months, after 3 and 6 months, after 3 weeks and 6 months after treatment had a diagnostic efficiency of 80.0%, 87.6%, 93.3% respectively (sensitivity 89.7%, 93.1%, 96.6%, specificity – 76.3%, 85.5%, 92.1%) with threshold values of 0.088, 0.126 and 0.214, respectively. Based on the created combined equation, a nomogram was constructed to assess the probability of tumor recurrence after treatment.

**Keywords:** squamous cell lung cancer, CYFRA 21-1, SCC, CXCR1, CXCR2, CD44v6, relapse, diagnosis, nomogram

### ■ ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в 2023 году рак легкого оказался на втором месте по числу вновь выявленных случаев рака и на первом месте – по смертности среди всех онкологических заболеваний [1]. Наиболее распространенным типом рака легкого (85%) является немелкоклеточный рак (НМРЛ), который в свою очередь может быть

аденокарциномой (АК) – 50%, плоскоклеточным (ПКРЛ) – 47% или крупноклеточным раком – 3% [2]. Они отличаются друг от друга не только гистологической структурой. К примеру, причина АК чаще всего связана с мутациями в генах рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и киназы анапластической лимфомы (CD246), в то время как ПКРЛ чаще развивается у курящих и не ассоциирован с мутациями [1]. Поэтому неудивительно, что исследование патогенеза и диагностики этих типов заболевания нередко проводится раздельно [2–4].

Основой лечения пациентов с диагностированными стадиями I–IIIB ПКРЛ служит резекция опухоли в ходе хирургического вмешательства. Пациентам выполняется операция в объеме R0, что предполагает полное удаление опухолевой ткани, а у пациентов с IIIA, B стадиями заболевания хирургическое лечение сопряжено с химиотерапией. Несмотря на предпринимаемые усилия, риск развития рецидива из-за микрометастазов после операции достаточно высок. Даже при I стадии ПКРЛ рецидив опухоли диагностируется у 20% пациентов [2], а при III стадии уже в первый год после проведенного лечения он развивается в 35–40% случаев [3]. Он обусловлен наличием скрытых метастазов или оставшихся опухолевых клеток после резекции.

В соответствии с имеющимися протоколами каждые 3 месяца в течение первых двух лет после лечения все пациенты проходят врачебный осмотр [5]. В случае удовлетворительного самочувствия пациента компьютерная томография (КТ) проводится через 6 месяцев и через год после лечения. Однако рецидив может развиваться раньше и протекать, по крайней мере вначале, бессимптомно.

Информативным средством дополнительной диагностики и прогнозирования исхода ПКРЛ служат циркулирующие в крови участники метаболизма опухоли [6]. Их исследование имеет преимущества, связанные с доступностью и минимальной инвазивностью. К недостаткам следует отнести невысокие чувствительность и специфичность. Так, дискутируется возможность использования с этой целью концентрации в крови фрагмента 19 цитокератина (CYFRA 21-1), ракового эмбрионального антигена (CEA), антигена плоскоклеточной карциномы (SCC), нейрон-специфической енолазы (NSE), тканевого полипептидного антигена (TPA) и других [8–14]. Оказалось, что при ПКРЛ лишь CYFRA 21-1 и CEA обладают связью с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов с НМКРЛ [8, 9, 12].

По итогам проведенных ранее исследований нами были отобраны несколько биохимических маркеров, уровень которых до начала лечения имеет устойчивую связь с безрецидивной выживаемостью в раздельных группах пациентов с ранними (I–II стадии) и с IIIA, B стадиями ПКРЛ [15–17]. В их число вошли: концентрация SCC в сыворотке крови, доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, в общей популяции лимфоцитов крови (CXCR2, %, лимфоциты) и доля моноцитов, снабженных CD44v6, в общей популяции лимфоцитов крови (CD44v6, %, моноциты) – для пациентов с ранними стадиями ПКРЛ. Уровень CYFRA 21-1, доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1 (CXCR1, %, лимфоциты), доля моноцитов, снабженных рецептором CXCR2 (CXCR2, %, моноциты), в общих популяциях этих клеток в крови оказались в наибольшей степени связаны с риском рецидива опухоли для пациентов с III стадией. Было показано, что комбинированное их определение в составе сформированных регрессионных уравнений в каждом случае имеет преимущество в качестве прогностического фактора по сравнению с каждым из показателей в отдельности. Вместе с тем практическое здравоохранение нуждается в как можно более простом и в то же время



эффективном инструменте оценки состояния пациента. В стремлении упростить предложенные ранее регрессионные уравнения возникло предположение о возможности использования единых маркеров для оценки эффективности проводимого лечения у пациентов с ПКРЛ. Таких работ ранее не проводилось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение возможности использования единых маркеров эффективности проведенного лечения пациентам с I–IIIB стадиями ПКРЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 105 пациентов (61 мужчина и 44 женщины), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период 2021–2022 гг., у которых впервые диагностирован ПКРЛ I–IIIB стадии. Стадия I была диагностирована у 21 пациента (14 мужчин и 7 женщин), II стадия – у 36 пациентов (18 мужчин и 18 женщин), стадия IIIA, B – у 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин). Средний возраст составил 58±19,7 года.

У всех пациентов была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0). У пациентов с T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 оперативного вмешательства дополнительно проводилась адъювантная полихимиотерапия (АПХТ) – 4 курса, включающих комбинацию винорельбина (В) – 25–30 мг/м<sup>2</sup> и цисплатина (Ц) – 80 мг/м<sup>2</sup>. У пациентов с T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 до оперативного вмешательства проводилось 2 курса неoadъювантной полихимиотерапии, состоящих из комбинации В+Ц, затем выполнялась хирургическая резекция опухоли с последующим назначением 2 курсов адъювантной полихимиотерапии, состоящих из комбинации В+Ц.

Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после операции соответственно. Сведения о развитии рецидива в течение 1 года после лечения у обследованных пациентов получены на основании данных Канцер-регистра Республики Беларусь (РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ Республики Беларусь). Рецидивы развились у 4 пациентов с I стадией, у 8 – со II стадией и у 17 – с III стадией ПКРЛ.

Таблица 1  
Характеристика пациентов, включенных в исследование  
Table 1  
Characteristics of the patients included in the study

| TNM-стадия | М/Ж | TNM-стадия | М/Ж | TNM-стадия | М/Ж |
|------------|-----|------------|-----|------------|-----|
| T1aN0M0    | 1/1 | T1bN1M0    | 2/1 | T2N2M0     | 4/2 |
| T1bN0M0    | 4/2 | T1cN1M0    | 2/3 | T3N1M0     | 4/3 |
| T1cN0M0    | 2/1 | T2aN1M0    | 4/5 | T3N2M0     | 4/2 |
| T2aN0M0    | 7/3 | T2bN1M0    | 4/2 | T4N0M0     | 4/3 |
| T2bN0M0    | 2/2 | T3N0M0     | 2/4 | T4N1M0     | 5/3 |
| T1aN1M0    | 2/1 | T1N2M0     | 4/3 | T4N2M0     | 4/3 |

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-K2 в качестве антикоагулянта. В образцах крови определяли концентрацию клеток на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония), после чего рассчитывали отношение тромбоцитов к моноцитам. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. В сыворотке крови определяли концентрацию CYFRA 21-1, SCC на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции.

Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США). Для этого в пробирку помещали 100 мкл крови и раствор, содержащий смесь антител с флуоресцентными метками: CD44v6-FITC (Sigma-Aldrich, США), CD181(CXCR1)-PE-Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США) и CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин. инкубации в темноте с антителами, содержащими флуоресцентную метку, к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Комбинированная модель 1 (формула 1) для прогнозирования вероятности развития рецидива ПКРЛ включала в себя результат регрессионного уравнения (А), включающего результаты определения концентрации антигена SCC в сыворотке крови (X1); доли лимфоцитов с CXCR2 (X2) и моноцитов с CD44v6 (X3) в популяциях этих клеток крови [15, 16]:

$$A = \frac{\exp(-0,492 + 0,306 \times X1 + 0,759 \times X2 + 0,917 \times X3)}{1 + \exp(-0,492 + 0,306 \times X1 + 0,759 \times X2 + 0,917 \times X3)}.$$

**Формула 1. Регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с ПКРЛ I–II стадий**

**Formula 1. Regression equation for predicting the probability of recurrence in patients with stage I–II SCLC**

Комбинированная модель 2 (формула 2) прогнозирования безрецидивной выживаемости включала в себя результат регрессионного уравнения (В) определения трех показателей: концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови (X1); относительное количество (%) рецептора CXCR1 в лимфоцитах (X2); относительное количество (%) рецептора CXCR2 в моноцитах (X3) [17]:

$$B = \frac{\exp(-5,315 + 0,116 \times X1 + 1,901 \times X2 + 0,279 \times X3)}{1 + \exp(-5,315 + 0,116 \times X1 + 1,901 \times X2 + 0,279 \times X3)}.$$

**Формула 2. Регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с ПКРЛ IIIA–IIIB стадий**

**Formula 2. Regression equation for predicting the probability of recurrence in patients with stage IIIA–IIIB SCLC**



Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов и результатов расчета регрессионных уравнений проводили с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) и диагностической эффективности (ДЭ) теста [18]. Для этого использовали расчетные значения истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностического теста. Расчет производился по общепринятым формулам. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов.

Для выяснения зависимости длительности безрецидивного периода от времени наблюдения строили графики Каплана – Майера. Сравнение групп пациентов с различной безрецидивной выживаемостью проводили, используя Log Rank тест и  $\chi^2$  (хи-квадрат). Оценку взаимосвязи изменения уровня определяемых показателей с выживаемостью осуществляли с помощью одно- и многофакторной моделей пропорциональных рисков Кокса.

При построении номограммы прогнозирования вероятности рецидива опухоли вначале создавалась мультивариантная модель логистической регрессии [18]. Предикторами служили отобранные ранее показатели, которые входили в регрессионные уравнения (формулы 1 и 2). Коэффициенты уравнения логистической регрессии окончательной модели использовались для построения номограммы. Точность номограммы оценивали с помощью расчета индекса конкордантности Харрелла, который в случае логистической регрессии равен площади под ROC-кривой (AUC) [19]. Расчеты выполнены в программном комплексе MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%. Поэтому отличия получаемых значений показателей в сравниваемых группах пациентов считали статистически достоверными при  $P \leq 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика изменения уровня определяемых маркеров отличается для пациентов, у которых развился рецидив опухоли, от подобной для пациентов без рецидива (табл. 2). У пациентов с отсутствием рецидива медианы значений через 3 и 6 месяцев после лечения существенно не изменяются по сравнению с уровнем, зафиксированным через 3 недели. В то же время у всех пациентов с развившимся рецидивом имеет место более высокий уровень анализируемых показателей в такие же сроки после проведенного лечения в сравнении с пациентами без рецидива. При этом медианы значений всех показателей у пациентов с рецидивом существенно и статистически достоверно увеличиваются через 3 и еще более через 6 месяцев, по сравнению с их концентрацией через 3 недели.

Все вышеназванные 6 показателей, которые вошли в формулы 1 и 2 (см. «Материалы и методы»), были вовлечены в единое уравнение логистической регрессии, значения которого позволили бы рассчитывать вероятность развития рецидива у пациентов с ПКРЛ, независимо от стадии, после проведенного лечения (формула 3).

**Таблица 2**  
**Уровень показателей у пациентов в зависимости от наличия (29 пациентов) или отсутствия (76 пациентов) рецидива**  
**Table 2**  
**The level of indicators in patients depending on the presence (29 patients) or absence (76 patients) of relapse**

| Показатель                     | Рецидив | До лечения              | После лечения                        |                                      |                                        |
|--------------------------------|---------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
|                                |         |                         | 3 недели                             | 3 месяца                             | 6 месяцев                              |
| SCC, нг/мл                     | Нет     | 1,79<br>[0,53; 2,27]    | 1,31<br>[0,44; 1,57]                 | 1,32<br>[0,43; 1,61]                 | 1,34<br>[0,45; 1,63]                   |
|                                | Есть    | 2,43<br>[1,43; 3,61]    | 1,52 <sup>1</sup><br>[0,93; 2,62]    | 1,69 <sup>2</sup><br>[0,97; 2,72]    | 2,01 <sup>2,3</sup><br>[0,99; 3,07]    |
| CYFRA 21-1, нг/мл              | Нет     | 4,11<br>[3,27; 5,01]    | 2,85<br>[0,86; 3,29]                 | 2,87<br>[0,95; 3,67]                 | 2,88<br>[0,97; 3,72]                   |
|                                | Есть    | 6,21<br>[5,31; 7,09]    | 3,47 <sup>1</sup><br>[3,01; 3,89]    | 4,26 <sup>2</sup><br>[3,58; 4,68]    | 5,67 <sup>2,3</sup><br>[4,59; 6,08]    |
| CXCR1, %, лимфоциты            | Нет     | 2,25<br>[1,65; 3,05]    | 1,50<br>[0,85; 1,95]                 | 1,55<br>[0,90; 2,00]                 | 1,70<br>[0,95; 2,10]                   |
|                                | Есть    | 3,65<br>[2,80; 4,15]    | 1,85 <sup>1</sup><br>[1,20; 2,15]    | 2,25 <sup>2</sup><br>[1,85; 2,65]    | 2,80 <sup>2,3</sup><br>[2,05; 3,55]    |
| CXCR2, %, лимфоциты            | Нет     | 13,90<br>[10,80; 15,15] | 9,40<br>[7,80; 10,25]                | 9,55<br>[7,90; 10,35]                | 9,80<br>[7,95; 10,45]                  |
|                                | Есть    | 19,10<br>[13,80; 25,15] | 10,40 <sup>1</sup><br>[9,05; 13,15]  | 12,85 <sup>2</sup><br>[10,15; 14,65] | 16,95 <sup>2,3</sup><br>[10,55; 18,45] |
| CXCR2, %, моноциты             | Нет     | 1,35<br>[0,35; 2,25]    | 0,75<br>[0,20; 1,20]                 | 0,80<br>[0,25; 1,25]                 | 0,85<br>[0,30; 1,35]                   |
|                                | Есть    | 1,80<br>[1,25; 2,05]    | 1,15 <sup>1</sup><br>[0,95; 1,30]    | 1,30 <sup>2</sup><br>[1,05; 1,65]    | 1,75 <sup>2,3</sup><br>[1,45; 2,10]    |
| CD44v6, %, моноциты            | Нет     | 3,10<br>[1,15; 4,15]    | 2,20<br>[0,95; 2,85]                 | 2,25<br>[1,00; 2,90]                 | 2,35<br>[1,00; 2,95]                   |
|                                | Есть    | 4,05<br>[2,75; 5,85]    | 2,45 <sup>1</sup><br>[1,75; 3,15]    | 2,85 <sup>2</sup><br>[1,95; 3,35]    | 3,35 <sup>2,3</sup><br>[2,10; 3,70]    |
| Единое регрессионное уравнение | Нет     | 0,363<br>[0,227; 0,397] | 0,227<br>[0,174; 0,248]              | 0,229<br>[0,175; 0,253]              | 0,235<br>[0,177; 0,261]                |
|                                | Есть    | 0,657<br>[0,491; 0,705] | 0,249 <sup>1</sup><br>[0,212; 0,262] | 0,337 <sup>2</sup><br>[0,285; 0,359] | 0,463 <sup>2,3</sup><br>[0,408; 0,541] |

Примечания: <sup>1</sup> P<0,05 для разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; <sup>2</sup> P<0,05 для разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом спустя 3 и 6 месяцев по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 недели после проведенного лечения; <sup>3</sup> P<0,05 для разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом спустя 6 месяцев по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 месяца после проведенного лечения.

$$C = \frac{\exp(-3,171 + 0,837 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,527 \times X3 + 0,409 \times X4 + 0,608 \times X5 + 0,597 \times X6)}{1 + \exp(-3,171 + 0,837 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,527 \times X3 + 0,409 \times X4 + 0,608 \times X5 + 0,597 \times X6)}$$

**Формула 3. Единое регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с ПКРЛ I–IIIB стадий, где X1 – концентрация SCC (нг/мл); X2 – концентрация CYFRA 21-1 (нг/мл); X3 – CXCR1, %, лимфоциты; X4 – CXCR2, %, лимфоциты; X5 – CXCR2, %, моноциты; X6 – CD44v6, %, моноциты**  
**Formula 3. A single regression equation for predicting the likelihood of recurrence in patients with stage I–IIIB SCLC, where X1 is the concentration of SCC (ng/ml); X2 is the concentration of CYFRA 21-1 (ng/ml); X3 is CXCR1, %, lymphocytes; X4 is CXCR2, %, lymphocytes; X5 is CXCR2, %, monocytes; X6 – CD44v6, %, monocytes**



Анализ качества созданного уравнения показывает, что все отобранные показатели вносят существенный вклад в его результат. Это следует из того обстоятельства, что их включение в уравнение приводит к значительному снижению отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия ( $\Delta=27,7$ ,  $p<0,05$ ) и соответствует хорошему качеству предложенной модели. Об этом же свидетельствует рассчитанный критерий согласия Хосмера – Лемешева, равный 9,7 ( $p=0,157$ ). Уровень статистической значимости  $p>0,05$  подтверждает согласованность данных созданного регрессионного уравнения для диагностики рецидива у пациентов с I–IIIB стадиями ПКРЛ.

Использование полученной единой модели для стратификации пациентов методом Каплана – Майера на группы высокого и низкого риска развития рецидива на основании результатов, определенных через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения, показывает, что безрецидивная выживаемость пациентов с повышенным послеоперационным уровнем маркеров значительно ниже, чем у пациентов с нормализованным значением этих показателей (рис. 1). Об этом, в частности, свидетельствуют относительно высокие величины показателя  $\chi^2$ , вычисленные в разные сроки наблюдения, по результатам Log-rank теста. Причем величина этого показателя нарастает по мере удлинения срока наблюдения и уровня маркеров. Самого высокого уровня маркеры пациентов с рецидивом достигают спустя 6 месяцев. Поэтому амплитуда расхождения кривых А и Е на графике наибольшая.

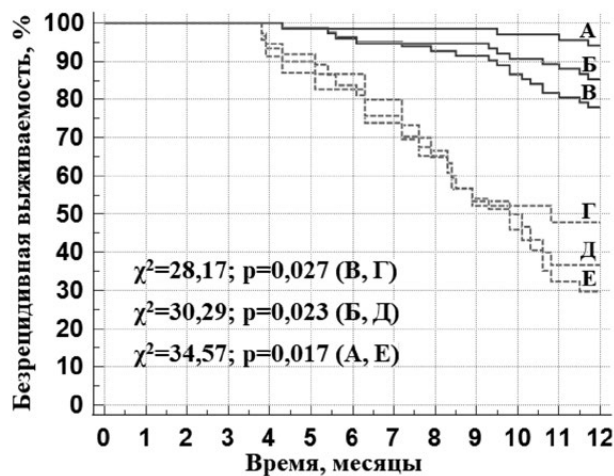


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от значений регрессионного уравнения 3, по результатам измерения показателей через 3 недели (кривые В и Г), 3 месяца (кривые Б и Д), 6 месяцев (кривые А и Е) после операции; сплошная линия на графике – низкая вероятность рецидива; прерывистая линия – высокая вероятность рецидива

Fig. 1. Relapse-free survival of patients depending on the values of regression equation 3, according to the results of measuring indicators 3 weeks (curves B and Г), 3 months (curves Б and Д), 6 months (curves А and Е) after surgery; solid line on the graph – low probability of recurrence; discontinuous line – high probability of recurrence

Динамика увеличения во времени еще более демонстративно прослеживается в случае разницы значений определяемых показателей в различные периоды после лечения (табл. 3). В период «до лечения – 3 недели после лечения» она самая большая в связи с послеоперационным падением значений показателей. В случае развивающегося рецидива опухоли уже через 3 недели начинается существенный рост, который в период «3–6 месяцев», как правило, выше, чем в период «3 недели – 3 месяца» после лечения. Однако и в период «3 недели – 3 месяца» у пациентов с развивающимся рецидивом значения всех показателей выше в сравнении с пациентами без рецидива. У последних нарастание во времени концентрации определяемых показателей отсутствует.

**Таблица 3**  
**Разница значений показателей в различные временные интервалы после окончания лечения у пациентов с ПКРЛ**  
**Table 3**  
**The difference in the values of indicators in different time intervals after the end of treatment in patients with SCLC**

| Показатель                     | Рецидив | До лечения – 3 недели   | 3 недели – 3 месяца                  | 3 месяца – 6 месяцев                 | 3 недели – 6 месяцев                   |
|--------------------------------|---------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| SCC, нг/мл                     | Нет     | 0,48<br>[0,21; 0,87]    | 0,01<br>[0,01; 0,15]                 | 0,02<br>[0,01; 0,29]                 | 0,03<br>[0,01; 0,45]                   |
|                                | Есть    | 0,91<br>[0,78; 2,49]    | 0,17 <sup>1</sup><br>[0,12; 0,25]    | 0,32 <sup>2</sup><br>[0,15; 0,41]    | 0,49 <sup>2,3</sup><br>[0,19; 0,62]    |
| CYFRA 21-1, нг/мл              | Нет     | 1,26<br>[0,75; 1,79]    | 0,02<br>[0,01; 0,67]                 | 0,01<br>[0,01; 1,23]                 | 0,03<br>[0,01; 1,97]                   |
|                                | Есть    | 2,74<br>[1,49; 3,72]    | 0,79 <sup>1</sup><br>[0,17; 0,91]    | 1,41 <sup>2</sup><br>[0,39; 1,71]    | 2,19 <sup>2,3</sup><br>[0,61; 3,08]    |
| CXCR1, %, лимфоциты            | Нет     | 0,75<br>[0,15; 1,15]    | 0,05<br>[0,01; 0,35]                 | 0,15<br>[0,01; 0,50]                 | 0,20<br>[0,01; 0,85]                   |
|                                | Есть    | 1,80<br>[1,05; 3,75]    | 0,40 <sup>1</sup><br>[0,15; 0,55]    | 0,55 <sup>2</sup><br>[0,25; 0,75]    | 0,95 <sup>2,3</sup><br>[0,35; 1,15]    |
| CXCR2, %, лимфоциты            | Нет     | 4,50<br>[2,90; 6,15]    | 0,15<br>[0,01; 2,15]                 | 0,25<br>[0,01; 3,85]                 | 0,40<br>[0,01; 5,65]                   |
|                                | Есть    | 8,70<br>[3,85; 9,75]    | 2,45<br>[0,25; 3,65]                 | 4,10<br>[1,25; 4,95]                 | 6,55 <sup>2,3</sup><br>[1,35; 8,35]    |
| CXCR2, %, моноциты             | Нет     | 0,60<br>[0,35; 0,85]    | 0,05<br>[0,01; 0,10]                 | 0,05<br>[0,01; 0,40]                 | 0,10<br>[0,01; 0,55]                   |
|                                | Есть    | 0,65<br>[0,40; 1,05]    | 0,15 <sup>1</sup><br>[0,01; 0,35]    | 0,45 <sup>2</sup><br>[0,01; 0,65]    | 0,60 <sup>2,3</sup><br>[0,01; 0,90]    |
| CD44v6, %, моноциты            | Нет     | 0,90<br>[0,15; 1,25]    | 0,05<br>[0,01; 0,35]                 | 0,10<br>[0,01; 0,45]                 | 0,15<br>[0,01; 0,85]                   |
|                                | Есть    | 1,60<br>[0,75; 2,05]    | 0,40 <sup>1</sup><br>[0,15; 0,55]    | 0,50 <sup>2</sup><br>[0,30; 0,65]    | 0,90 <sup>2,3</sup><br>[0,45; 1,15]    |
| Единое регрессионное уравнение | Нет     | 0,136<br>[0,053; 0,179] | 0,002<br>[0,001; 0,083]              | 0,006<br>[0,001; 0,115]              | 0,008<br>[0,001; 0,197]                |
|                                | Есть    | 0,408<br>[0,151; 0,543] | 0,088 <sup>1</sup><br>[0,011; 0,128] | 0,126 <sup>2</sup><br>[0,057; 0,159] | 0,214 <sup>2,3</sup><br>[0,115; 0,301] |

Примечания: <sup>1</sup> P<0,05 для разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; <sup>2</sup> достоверные отличия разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом опухоли в период 3–6 месяцев по сравнению с разницей уровня в период 3 недели – 3 месяца после проведенного лечения; <sup>3</sup> достоверные отличия разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом опухоли в период 3 недели – 6 месяцев по сравнению с разницей уровня в период 3 недели – 3 месяца и 3–6 месяцев после проведенного лечения. В строке «единое регрессионное уравнение» каждое представленное значение являлось разницей абсолютных значений уравнения 3 для соответствующих временных интервалов после лечения.



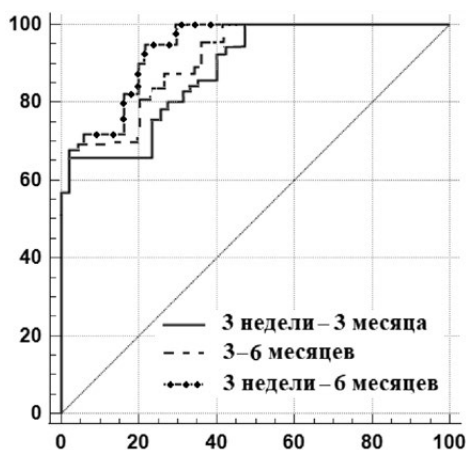
Отношения рисков как в случае однофакторных, так и многофакторных моделей Кокса для разницы значений каждого из показателей в сравниваемых интервалах времени после лечения пациентов с развивающимся рецидивом опухоли статистически достоверны (табл. 4). В интервале 3 недели – 6 месяцев коэффициент отношения рисков и в однофакторной, и в многофакторной моделях самый высокий. Это свидетельствует о том, что сила связи изменения уровня показателей за этот период с развитием рецидива наибольшая. Вместе с тем разница уровня всех анализируемых показателей в период 3 недели – 3 месяца также статистически достоверно связана с развитием рецидива.

Динамика разницы исследуемых показателей в различных период времени после лечения создает основу для оценки вероятности развития рецидива у пациентов с ПКРЛ. Необходимыми требованиями для такой оценки является информация о пороговом значении разницы уровня показателей в различные периоды мониторинга после проведенного лечения (такие данные получены в ходе проведения ROC-анализа – рис. 2) и о их диагностической ценности для суждения о наличии/отсутствии рецидива опухоли (табл. 5).

**Таблица 4**  
**Модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая зависимость развития рецидива опухоли у пациентов с ПКРЛ от разницы уровня показателей после лечения**  
**Table 4**  
**The Cox proportional hazards model, demonstrating the dependence of the development of tumor recurrence in patients with SCLC on the difference in the level of indicators after treatment**

| Показатель                     | Временной интервал | Однофакторная модель |       | Многофакторная модель |       |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|                                |                    | ОР (95% ДИ)          | p     | ОР (95% ДИ)           | p     |
| SCC, нг/мл                     | 3 нед. – 3 мес.    | 1,167 (1,054–1,280)  | 0,041 | 1,158 (1,049–1,266)   | 0,042 |
|                                | 3 мес. – 6 мес.    | 1,259 (1,136–1,383)  | 0,034 | 1,247 (1,051–1,443)   | 0,036 |
|                                | 3 нед. – 6 мес.    | 1,365 (1,151–1,579)  | 0,022 | 1,343 (1,076–1,610)   | 0,028 |
| CYFRA 21-1, нг/мл              | 3 нед. – 3 мес.    | 1,063 (1,047–1,078)  | 0,032 | 1,058 (1,043–1,072)   | 0,035 |
|                                | 3 мес. – 6 мес.    | 1,095 (1,049–1,141)  | 0,026 | 1,087 (1,044–1,130)   | 0,028 |
|                                | 3 нед. – 6 мес.    | 1,138 (1,050–1,226)  | 0,019 | 1,126 (1,046–1,207)   | 0,023 |
| CXCR1, %, лимфоциты            | 3 нед. – 3 мес.    | 1,098 (1,046–1,151)  | 0,034 | 1,093 (1,045–1,141)   | 0,036 |
|                                | 3 мес. – 6 мес.    | 1,117 (1,049–1,185)  | 0,028 | 1,109 (1,045–1,172)   | 0,029 |
|                                | 3 нед. – 6 мес.    | 1,148 (1,051–1,246)  | 0,021 | 1,139 (1,073–1,205)   | 0,024 |
| CXCR2, %, лимфоциты            | 3 нед. – 3 мес.    | 1,164 (1,107–1,222)  | 0,032 | 1,147 (1,095–1,199)   | 0,035 |
|                                | 3 мес. – 6 мес.    | 1,252 (1,128–1,376)  | 0,026 | 1,222 (1,113–1,332)   | 0,032 |
|                                | 3 нед. – 6 мес.    | 1,270 (1,146–1,393)  | 0,028 | 1,254 (1,133–1,374)   | 0,033 |
| CXCR2, %, моноциты             | 3 нед. – 3 мес.    | 1,079 (1,048–1,111)  | 0,034 | 1,072 (1,043–1,101)   | 0,038 |
|                                | 3 мес. – 6 мес.    | 1,086 (1,049–1,122)  | 0,031 | 1,074 (1,044–1,105)   | 0,035 |
|                                | 3 нед. – 6 мес.    | 1,098 (1,051–1,145)  | 0,027 | 1,090 (1,046–1,134)   | 0,029 |
| CD44v6, %, моноциты            | 3 нед. – 3 мес.    | 1,101 (1,046–1,157)  | 0,034 | 1,091 (1,045–1,137)   | 0,036 |
|                                | 3 мес. – 6 мес.    | 1,120 (1,051–1,189)  | 0,028 | 1,107 (1,045–1,168)   | 0,031 |
|                                | 3 нед. – 6 мес.    | 1,151 (1,053–1,248)  | 0,021 | 1,137 (1,073–1,200)   | 0,024 |
| Единое регрессионное уравнение | 3 нед. – 3 мес.    | 1,261 (1,140–1,383)  | 0,022 | –                     |       |
|                                | 3 мес. – 6 мес.    | 1,305 (1,151–1,460)  | 0,019 | –                     |       |
|                                | 3 нед. – 6 мес.    | 1,366 (1,162–1,570)  | 0,017 | –                     |       |

Примечания: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; p – показатель уровня статистической достоверности отношения рисков.



**Рис. 2. ROC-кривые для разницы значений единого регрессионного уравнения (3) в соответствующие интервалы времени после лечения**

Примечания: горизонтальная ось – специфичность; вертикальная ось – чувствительность.

**Fig. 2. ROC-curves for the difference in the values of the unified regression equation (3) at the appropriate time intervals after treatment**

В период 3 недели – 3 месяца после лечения самую высокую диагностическую эффективность имеет определение рецидива опухоли с помощью регрессионного уравнения 1 у пациентов с I–II стадиями ПКРЛ – 84,2% (табл. 5А). В интервале 3–6 месяцев она уже составляет 91,2%, а для периода 3 недели – 6 месяцев – 96,5%. Аналогично высокую, хотя и несколько меньшую, эффективность имеет использование у таких же пациентов единого регрессионного уравнения 3 – 93,0% (табл. 5В). Сопоставимые цифры имеет эффективность использования уравнения 3 с такой же целью у пациентов с IIIA, В стадиями ПКРЛ – 93,8% (табл. 5Г). Высокая диагностическая ценность определения достигается в равной степени за счет сравнительно высокой диагностической чувствительности и специфичности.

Использование регрессионного уравнения 3 на объединенной группе пациентов с ПКРЛ без разделения на стадии показывает такие же высокие результаты (табл. 5Д), как и использование регрессионных уравнений 1 и 2 для соответствующих групп пациентов по раздельности (табл. 5А и 5Б). В то же время использование уравнения 1 для объединенной группы пациентов с ПКРЛ демонстрирует существенное более низкую диагностическую эффективность, по сравнению с уравнением 3 (табл. 5Е). То же самое, снижение эффективности использования, наблюдается, когда объединенная группа пациентов с ПКРЛ анализируется с использованием уравнения 2 независимо от временного интервала определения отобранных показателей (табл. 5Ж).

На основе коэффициентов регрессионного уравнения 3 построена номограмма, позволяющая графически рассчитать вероятность рецидива опухоли по разнице уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев (рис. 3). Для этого необходимо после получения результата измерения каждого из 6 показателей, например, через 3 недели и 3 месяца, вычислить разницу их уровня в один из трех



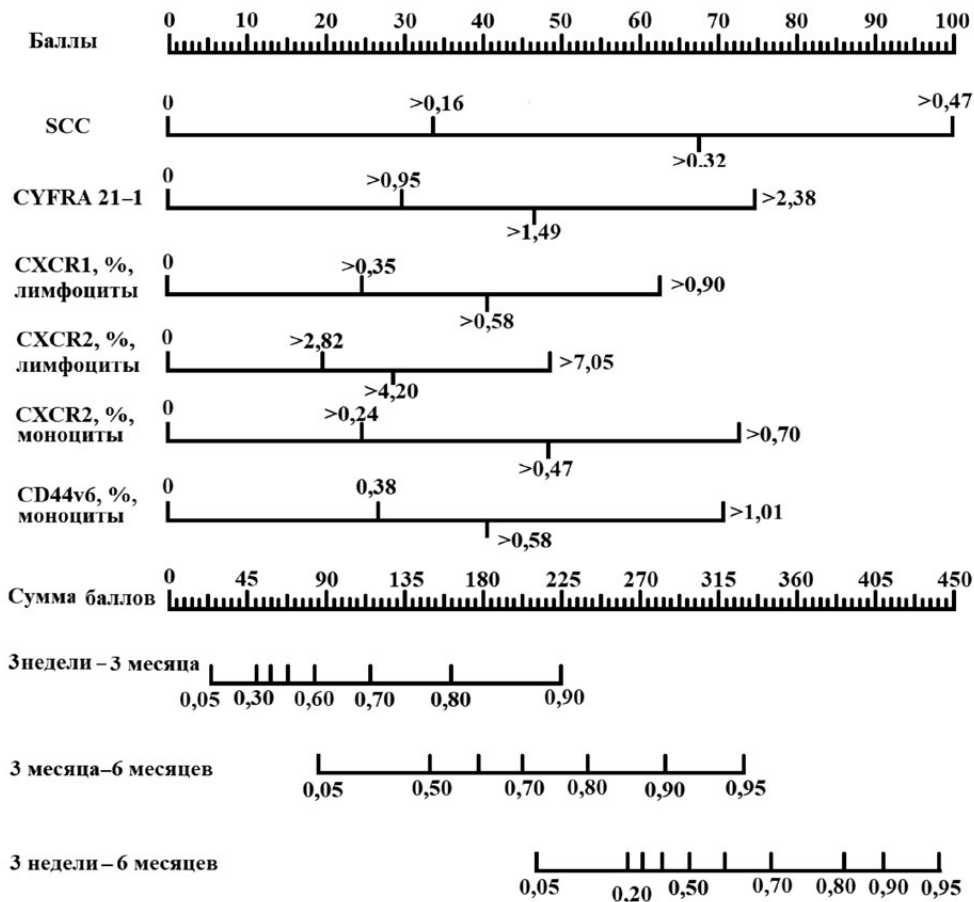
**Таблица 5**  
**Диагностическая информативность результатов расчета регрессионных уравнений (формулы 1–3) в различные интервалы времени после лечения пациентов с ПКРЛ для обнаружения рецидива опухоли**

**Table 5**  
**Diagnostic informativeness of the results of calculating regression equations (formulas 1–3) at various time intervals after treatment of patients with SCLC to detect tumor recurrence**

| Сроки забора крови                                            | ПЗ    | ДЧ    | ДС   | ПЦПР | ПЦОР  | AUC   | ДЭ   |
|---------------------------------------------------------------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|
| <b>А. Регрессионное уравнение 1 для I–II стадий</b>           |       |       |      |      |       |       |      |
| 3 недели и 3 месяца                                           | 0,085 | 83,3  | 84,4 | 58,8 | 95,0  | 0,799 | 84,2 |
| 3 и 6 месяцев                                                 | 0,119 | 91,7  | 91,1 | 73,3 | 97,6  | 0,866 | 91,2 |
| 3 недели и 6 месяцев                                          | 0,195 | 100,0 | 95,6 | 85,7 | 100,0 | 0,928 | 96,5 |
| <b>Б. Регрессионное уравнение 2 для IIIA, В стадий</b>        |       |       |      |      |       |       |      |
| 3 недели и 3 месяца                                           | 0,060 | 82,4  | 83,9 | 73,7 | 89,7  | 0,811 | 83,3 |
| 3 и 6 месяцев                                                 | 0,132 | 94,1  | 90,3 | 84,2 | 96,6  | 0,892 | 91,7 |
| 3 недели и 6 месяцев                                          | 0,190 | 100,0 | 93,5 | 89,5 | 100,0 | 0,933 | 95,8 |
| <b>В. Регрессионное уравнение 3 только для I–II стадий</b>    |       |       |      |      |       |       |      |
| 3 недели и 3 месяца                                           | 0,088 | 75,0  | 84,4 | 56,3 | 92,7  | 0,761 | 82,5 |
| 3 и 6 месяцев                                                 | 0,126 | 83,3  | 91,1 | 71,4 | 95,3  | 0,832 | 89,5 |
| 3 недели и 6 месяцев                                          | 0,214 | 91,7  | 93,3 | 78,6 | 97,7  | 0,887 | 93,0 |
| <b>Г. Регрессионное уравнение 3 только для IIIA, В стадий</b> |       |       |      |      |       |       |      |
| 3 недели и 3 месяца                                           | 0,088 | 76,5  | 80,6 | 68,4 | 86,2  | 0,732 | 79,2 |
| 3 и 6 месяцев                                                 | 0,126 | 82,4  | 87,1 | 77,8 | 90,0  | 0,816 | 85,4 |
| 3 недели и 6 месяцев                                          | 0,214 | 94,1  | 93,5 | 88,9 | 96,7  | 0,893 | 93,8 |
| <b>Д. Регрессионное уравнение 3 для I–IIIB стадий</b>         |       |       |      |      |       |       |      |
| 3 недели и 3 месяца                                           | 0,088 | 89,7  | 76,3 | 59,1 | 95,1  | 0,752 | 80,0 |
| 3 и 6 месяцев                                                 | 0,126 | 93,1  | 85,5 | 71,1 | 97,0  | 0,834 | 87,6 |
| 3 недели и 6 месяцев                                          | 0,214 | 96,6  | 92,1 | 82,4 | 98,6  | 0,891 | 93,3 |
| <b>Е. Регрессионное уравнение 1 для I–IIIB стадий</b>         |       |       |      |      |       |       |      |
| 3 недели и 3 месяца                                           | 0,085 | 82,8  | 67,1 | 49,0 | 91,1  | 0,675 | 71,4 |
| 3 и 6 месяцев                                                 | 0,119 | 86,2  | 69,7 | 52,1 | 93,0  | 0,709 | 74,3 |
| 3 недели и 6 месяцев                                          | 0,195 | 89,7  | 78,9 | 61,9 | 95,2  | 0,772 | 81,9 |
| <b>Ж. Регрессионное уравнение 2 для I–IIIB стадий</b>         |       |       |      |      |       |       |      |
| 3 недели и 3 месяца                                           | 0,060 | 86,2  | 68,4 | 51,0 | 92,9  | 0,697 | 73,1 |
| 3 и 6 месяцев                                                 | 0,132 | 89,7  | 71,1 | 54,2 | 94,7  | 0,731 | 76,2 |
| 3 недели и 6 месяцев                                          | 0,190 | 80,0  | 81,7 | 65,1 | 90,5  | 0,788 | 82,9 |

временных интервалов (3 недели – 3 месяца, 3–6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев). Полученные значения надо сравнить с пограничными значениями для каждого индивидуального показателя: например, в период 3 недели – 3 месяца для SCC это первое число на соответствующей шкале данного показателя (индикатор >0,16, направленный вверх).

Для определения вероятности развития рецидива по данным измерения того же показателя в период 3–6 месяцев после лечения необходимо вычислить сумму баллов, исходя из второго пограничного значения разницы концентраций в указанный период (индикатор >0,32 на этой же шкале, направленный вниз). Третье (максимальное) пограничное значение SCC (>0,47) на этой же шкале используется



**Рис. 3. Номограмма для определения вероятности рецидива по результатам разницы уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения**  
**Fig. 3. A nomogram to determine the probability of recurrence based on the results of the difference in the level of indicators measured 3 weeks, 3 and 6 months after the treatment**

для вычисления суммы баллов для периода наблюдения 3 недели – 6 месяцев. Затем полученная сумма баллов по всем показателям проецируется на шкалу риска рецидива соответствующего временного периода наблюдения (3 последних внизу рисунка). Полученное значение, выраженное в доле от единицы, соответствует вероятности рецидива от 0 до 100%.

Величина конкордантного С-индекса Харрелла для созданной номограммы составила 0,891 (95% ДИ: 0,867–0,915), что свидетельствует о хорошей эффективности предсказания [21].



## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на предпринимаемые усилия, у части пациентов с I–IIIВ стадиями ПКРЛ развиваются рецидивы опухоли и большей части уже в первый год после операции. Чем раньше обнаруживается рецидив, тем более эффективно противораковое лечение. Поэтому в настоящее время не теряет актуальности поиск эффективных критериев предсказания вероятности или наличия рецидива [6–14]. Биохимические критерии пока не находят практического применения, поскольку они большей частью неспецифичны и не обладают достаточной чувствительностью. Однако многочисленные исследования в этом плане продолжаются, попытки обнаружить новые биомаркеры не иссякают.

В нашем исследовании внимание сосредоточено на шести биохимических показателях в крови: концентрации SCC и CYFRA 21-1 в сыворотке крови, доли лимфоцитов с рецепторами CXCR1 и CXCR2 в общей популяции лимфоцитов и доли моноцитов с рецепторами CXCR2 и CD44v6 в общей популяции моноцитов. Ранее была доказана их перспективность для диагностики и прогнозирования безрецидивной выживаемости на основании оценки дооперационного уровня, как и преимущество использования комбинированной модели, включавшей эти параметры [15–17].

В ходе отслеживания динамики изменения определяемых показателей в течение 1 года после проведенного лечения внимание привлекли несколько тенденций. Первая заключается в том, что в течение 3 недель после оперативной резекции опухоли значения всех показателей у всех пациентов снизились до величин, соизмеримых с ПЗ. Однако у части пациентов амплитуда снижения не достигла ПЗ, то есть осталась выше этой величины. У большинства таких пациентов (75,8%) в дальнейшем, в течение года наблюдения, развились рецидивы опухоли.

Другие исследователи также наблюдали снижение в крови концентрации CYFRA 21-1, карциноэмбрионального антигена (CEA), которое, однако, было выражено в неодинаковой степени. У части пациентов она снижалась по сравнению с уровнем до начала лечения, но не достигала пороговых значений [7–9]. В этих исследованиях у пациентов были ранние стадии ПКРЛ. Поэтому им проводилось только хирургическое лечение, и феномен резкого снижения уровня вышеназванных показателей после операции по сравнению с периодом до операции обусловлен резекцией опухолевой ткани. В нашем исследовании пациентам, помимо хирургического лечения, проводилась неадъювантная и адъювантная терапия, направленная также на уничтожение опухолевых клеток, соответственно, на сокращение их метаболитов.

Следующая тенденция заключалась в нарастании (после снижения) уровня измеряемых показателей у части пациентов. У большинства из них (89,7%) в дальнейшем развился рецидив. Другие исследователи ранее также отметили, что концентрация CYFRA 21-1 и CEA в сыворотке крови пациентов с НМРЛ и удаленной опухолью часто после снижения в дальнейшем увеличивается. Причем подобная динамика имеет связь с развитием рецидива [12–14]. Опираясь на эти данные, исследователи пришли к выводу, что мониторинг концентрации CEA в сыворотке крови пациентов с НМРЛ позволяет предсказывать рецидив с чувствительностью 74,7% и специфичностью 69,8% [12]. Сопоставимые результаты были получены для CYFRA 21-1, когда чувствительность и специфичность измерения уровня этого маркера в качестве ответа на лечение составили 79,1% и 60,6%

соответственно [13]. Причем, согласно результатам еще одного исследования, из пяти сывороточных опухолевых маркеров: CYFRA 21-1, карциноэмбрионального антигена (CEA), нейрон-специфической енолазы (NSE), углеводного антигена (CA) 125 и CA 19-9 – только CYFRA 21-1 наиболее чувствителен для прогнозирования ответа на химиотерапию, и подъем его уровня после первоначального снижения коррелирует с высокой вероятностью развития рецидива опухоли [14]. Еще в одной работе сообщается о наблюдавшемся увеличении концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов с ПКРЛ, у которых в течение 1 года развился рецидив опухоли [20, 21].

Полученные данные в ходе нашего исследования были использованы для расчета разницы уровня определяемых показателей в фиксированных временных интервалах 3 недели – 3 месяца, 3–6 месяцев и 3 недели – 6 месяцев. Данный прием наглядно продемонстрировал прирост значений показателей, который увеличивался во времени наблюдения, и характерен он был только для пациентов с диагностированным рецидивом. Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса показали существенную связь прироста уровня анализируемых показателей в каждом из временных интервалов с развитием рецидивов после проведенного лечения. Поэтому именно прирост во времени был вовлечен в оценку диагностической ценности исследуемых показателей для обнаружения рецидива у пациента.

Послеоперационный уровень антигена SCC использовался для контроля эффективности лечения при плоскоклеточном раке легкого [20]. Показано, что его повышенный уровень после проведенного лечения связан с более низкой общей выживаемостью пациентов. В литературе есть много примеров, когда повышенный послеоперационный уровень SCC может служить прогностическим маркером рецидива при раковых опухолях другой локализации: плоскоклеточной карциноме полости рта [21], плоскоклеточном раке шейки матки [22], плоскоклеточном раке головы и шеи [23].

Исследований, посвященных использованию рецепторов цитокинов и адгезионного рецептора CD44v6 в клетках крови, ранее не проводилось. Однако известно повышение их уровня в тканях микроокружения опухоли [24–29]. Ранее нами продемонстрировано, что указанные рецепторы имеют диагностическое и прогностическое значение при ПКРЛ [15–17]. Приведенные в настоящей работе данные иллюстрируют применимость указанных выше показателей крови для контроля эффективности лечения пациентов с ПКРЛ.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели, вошедшие в комбинированные диагностические модели отдельно для I–II и III стадий ПКРЛ, в дальнейшем были объединены в одно регрессионное уравнение, позволяющее оценить вероятность развития или наличия рецидива у пациентов с ПКРЛ I–IIIB стадий. Созданное объединенное уравнение продемонстрировало высокие цифры чувствительности и специфичности как на объединенной группе пациентов с ПКРЛ (табл. 5Д), так и отдельно у пациентов с I–II и с III стадиями заболевания (табл. 5В, Г). Характерно, что регрессионные уравнения 1 и 2 в объединенной группе показали сравнительно невысокую диагностическую эффективность



их использования для распознавания рецидива (табл. 5Е, Ж), особенно в ранний период после окончания лечения (3 недели – 3 месяца).

Для практического применения комплекса симптомов или показателей на практике широко используется хорошо известный прием построения номограммы графическим методом [18, 19]. Следует отметить, создание номограмм для прогноза общей выживаемости у пациентов с ПКРЛ ранее проводилось [30, 31], а в качестве предикторов были использованы или только клинические признаки опухоли [30], или в комбинации с длинными некодирующими РНК [31]. Номограмма, построенная нами на базе объединенного регрессионного уравнения показателей рецепторов клеток крови и сывороточных онкомаркеров, позволяет легко и быстро определить вероятность развития рецидива для каждого пациента в отдельности. Это делает ее удобным инструментом в работе врача-онколога.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21763.
2. Li M., Zhan C., Sui X., et al. A Proposal to Reflect Survival Difference and Modify the Staging System for Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma: Based on the Machine Learning. *Front Oncol.* 2019;9:771. doi: 10.3389/fonc.2019.00771.
3. Wang B.Y., Huang J.Y., Chen H.C., et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(1):43–52. doi: 10.1007/s00432-019-03079-8.
4. Fukui T., Taniguchi T., Kawaguchi K., et al. Comparisons of the clinicopathological features and survival outcomes between lung cancer patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(9):507–13. doi: 10.1007/s11748-015-0564-5.
5. Kuribayashi K., Funaguchi N., Nakano T. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):528–34. doi: 10.4103/0973-1482.174185.
6. Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2016;245:40–5. doi: 10.1080/00365513.2016.1208446.
7. Saad M.J., Rose-John S., Jenkins B.J. ADAM17: An Emerging Therapeutic Target for Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(9):1218. doi: 10.3390/cancers11091218.
8. Zissimopoulos A., Stellos K., Permenopoulou V., et al. The importance of the tumor marker CYFRA 21-1 in patients with lung cancer after surgery or chemotherapy. *Hell J Nucl Med.* 2007;10(1):62–6. Greek, Modern.
9. Yeh J.J., Liu F.Y., Hsu W.H., et al. Monitoring cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) serum levels for early prediction of recurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the lung after surgical resection. *Lung.* 2002;180(5):273–9. doi: 10.1007/s004080000101.
10. Sawabata N., Maeda H., Yokota S., et al. Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathologic stage IA nonsmall cell lung carcinoma: subnormal levels as an indicator of favorable prognosis. *Cancer.* 2004;101(4):803–9. doi: 10.1002/cncr.20421.
11. Ozeki N., Fukui T., Taniguchi T., et al. Significance of the serum carcinoembryonic antigen level during the follow-up of patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;5(4):687–92. doi: 10.1093/ejcts/ezt424.
12. Duan X., Cui Y., Li H., et al. High preoperative and postoperative levels of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 indicate poor prognosis in patients with pathological Stage I nonsmall cell lung cancer. *Indian J Cancer.* 2015;52 Suppl 3:158–163. doi: 10.4103/0019-509X.186564.
13. Barak V., Holdenrieder S., Nisman B., et al. Relevance of circulating biomarkers for the therapy monitoring and follow-up investigations in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Biomark.* 2010;6(3–4):191–6. doi: 10.3233/CBM-2009-0129.
14. Holdenrieder S., Wehnl B., Hettwer K., et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2017;116(8):1037–1045. doi: 10.1038/bjc.2017.45.
15. Taganovich A., Kovganko N., Prohorova V. Prediction of the risk of tumor progression in patients with early stages of adenocarcinoma and squamous cell lung cancer based on laboratory parameters. *Biomedical chemistry.* 2021;67(6):507–517.
16. Tahanovich A., Kauhanka M., Rutkovskaya Z., et al. Prognostic evaluation of relapse based on squamous cell carcinoma antigen, CXCR2, and CD44V6 blood levels in patients with Stage I–II squamous cell lung cancer. *Global Transl Med.* 2023;2(4):2209. Available at: <https://doi.org/10.36922/gtm.2209>
17. Taganovich A., Kovganko N., Murashko D. Predicting the recurrence-free survival of patients with stage III squamous cell lung cancer after surgical treatment. *Healthcare.* 2022;11:44–50.
18. Harrell F.E. Jr. *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis.* New York, NY, Springer Verlag, 2001.
19. Bradley E., Tibshirani R.J. *Monographs on statistics and applied probability: an introduction to the bootstrap.* Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 1993.
20. Takeuchi S., Nonaka M., Kadokura M., et al. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in surgically treated lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9(2):98–104.
21. Chen I.H., Liao C.T., Wang H.M., et al. Using SCC antigen and CRP levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2014;9(7):e103265. doi: 10.1371/journal.pone.0103265.
22. Choi K.H., Lee S.W., Yu M., et al. Significance of elevated SCC-Ag level on tumor recurrence and patient survival in patients with squamous-cell carcinoma of uterine cervix following definitive chemoradiotherapy: a multi-institutional analysis. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(1):e1. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e1.

23. Deng Z., Hasegawa M., Yamashita Y., et al. Prognostic value of human papillomavirus and squamous cell carcinoma antigen in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2012;103(12):2127–34. doi: 10.1111/cas.12009.
24. Zhang W., Wang H., Sun M., et. al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target. *Cancer Commun (Lond)*. 2020;40(2–3):69–80. doi: 10.1002/cac2.12010.
25. Lagiou P., Trichopoulos D. Inflammatory biomarkers and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(14):1073–5. doi: 10.1093/jnci/djr220.
26. Spaks A. Role of CXC group chemokines in lung cancer development and progression. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 3):164–171. doi: 10.21037/jtd.2017.03.61.
27. Chen C., Zhao S., Karnad A., et. al. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):64–86. doi: 10.1186/s13045-018-0605-5.
28. Zhao S., He J.L., Qiu Z.X., et al. Prognostic value of CD44 variant exon 6 expression in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6761–6766. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.16.6761.
29. Luo Z., Wu R.R., Lu L., et. al. Prognostic value of CD44 expression in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):3632–3646.
30. Chen S., Gao C., Du Q., et al. A prognostic model for elderly patients with squamous non-small cell lung cancer: a population-based study. *J Transl Med.* 2020;18(1):436. doi: 10.1186/s12967-020-02606-3.
31. Wu Z., Ouyang C., Peng L. Risk assessment model and nomogram established by differentially expressed lncRNAs for early-stage lung squamous cell carcinoma. *Transl Cancer Res.* 2020;9(9):5304–5314. doi: 10.21037/tcr-20-999.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.018>  
УДК: 616.381-031.24-006



Улмасов Ф.Г.<sup>1</sup>✉, Джураев М.Д.<sup>2</sup>, Эсанкулова Б.С.<sup>1</sup>, Ортикова Х.У.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Самарканд, Узбекистан

<sup>2</sup> Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

## Значение комбинированных и мультивисцеральных резекций при лечении злокачественных опухолей в забрюшинном пространстве

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли одинаково равный вклад в создание статьи.

Подана: 15.02.2024

Принята: 12.04.2024

Контакты: dr.ulmasov@gmail.com

### Резюме

Комбинированные и мультивисцеральные резекции играют ключевую роль в успешном лечении злокачественных опухолей, расположенных в забрюшинном пространстве. Эти хирургические методики позволяют хирургам расширить рамки оперативного вмешательства и обеспечить более радикальное удаление опухоли. Радикальность резекции оказывает прямое влияние на прогноз заболевания и выживаемость пациентов. Несмотря на их сложность, комбинированные и мультивисцеральные резекции обеспечивают значительные преимущества в борьбе со злокачественными опухолями, такие как увеличение шансов на полное излечение или значительное продление жизни пациентов. Дальнейшие исследования и развитие хирургических техник в этой области могут существенно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов с забрюшинными опухолями.

**Ключевые слова:** опухоль забрюшинного пространства, рецидив, тактика ведения, исследование, комбинированная резекция, мультивисцеральная резекция

Ulmasov F.<sup>1</sup>, Djuraev M.<sup>2</sup>, Esenkulova B.<sup>1</sup>, Ortikova H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Samarkand, Uzbekistan

<sup>2</sup> Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan

## The Significance of Combined and Multi-Visceral Resections in the Treatment of Malignant Tumors in the Retroperitoneal Space

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors contributed equally to the article.

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 12.04.2024

Contacts: dr.ulmasov@gmail.com

---

### Abstract

Combined and multivisceral resections play a pivotal role in the successful treatment of malignant tumors located in the retroperitoneal space. These surgical techniques enable surgeons to expand the boundaries of operative intervention and ensure more radical tumor removal. The radicality of resection directly influences the prognosis of the disease and the survival of patients. Despite their complexity, combined and multivisceral resections provide significant benefits in the fight against malignant tumors, such as increasing the chances of complete cure or significant extension of patients' lives. Further research and development of surgical techniques in this field can significantly improve treatment outcomes and the quality of life of patients with retroperitoneal tumors.

**Keywords:** retroperitoneal tumor, recurrence, management strategy, study, combined resection, multivisceral resection

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Лечение злокачественных опухолей, расположенных в забрюшинном пространстве, представляет собой сложную медицинскую задачу, требующую комплексного подхода и инновационных хирургических методик [1, 2]. Среди различных хирургических вмешательств комбинированные и мультивисцеральные резекции выделяются как эффективные стратегии в борьбе с данным видом опухолей.

Комбинированные резекции предполагают одновременное удаление нескольких органов или тканей, включая кишечник, желудок, печень, поджелудочную железу, селезенку и другие структуры, пораженные опухолью. Эта методика позволяет хирургам расширить рамки оперативного вмешательства и повысить радикальность удаления опухоли, что существенно влияет на прогноз заболевания [3, 4].

Мультивисцеральные резекции являются частью комбинированных процедур и включают в себя удаление нескольких органов, принадлежащих к различным системам организма. Эти операции могут быть сложными и требуют высокой квалификации хирургов, но они предоставляют возможность более радикального удаления опухоли и повышают шансы на полное излечение или продление жизни пациента.



## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ значимости комбинированных и мультивисцеральных резекций в лечении злокачественных опухолей в забрюшинном пространстве.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование базируется на анализе 38 клинических случаев, где удаление опухоли в забрюшинном пространстве проводилось параллельно с удалением или резекцией смежных органов в период с 2020 по 2023 г. в отделении торакоабдоминальной хирургии Самаркандского филиала республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии. Распределение пациентов по полу показывает равную частоту возникновения злокачественных неорганных опухолей у мужчин и женщин (20 и 18 случаев соответственно). Большинство пациентов (82,9%) были в возрасте от 19 до 59 лет, находились в трудоспособном возрасте.

Все пациенты были подвергнуты стандартному обследованию, включающему УЗД с доплеровским картированием, КТ брюшной полости, экскреторную урографию, ирригоскопию и морфологическую верификацию. При обнаружении инвазии опухоли в крупные сосуды производилась МСКТ в сосудистом режиме. Полученная информация использовалась для определения резектабельности опухоли и планирования операции, включая оперативный доступ, предполагаемый объем и вероятные осложнения.

Морфологическое изучение опухолей показало их разнообразие: в основном преобладали новообразования мезодермального происхождения, такие как фибросаркома (15 случаев), липосаркома (8 случаев), рабдомиосаркома (5 случаев), лимфангиосаркома (2 случая), ангиосаркома (3 случая), миксосаркома (1 случай) и опухоли нейрогенной природы (4 случая).

У всех пациентов операционное вмешательство было комбинированным, с удалением или резекцией дополнительных органов у 38 пациентов (всего 72 органа): 1 орган у 18 пациентов (51,3%), 2 органа у 9 (27,6%), 3 органа у 5 (13,1%) и 4 или более органов у 3 (7,8%). Наиболее часто удалялись почки, селезенка, различные части ЖКТ, поджелудочная железа и мочеточник. Резекция магистральных сосудов с последующим протезированием была выполнена у 3 пациентов, а резекция мочеточника с пластикой и восстановлением пути мочевыделения – у 2 пациентов.

Комбинированные и мультивисцеральные резекции при неорганных опухолях забрюшинного пространства представляют собой сложные хирургические процедуры, которые часто сопровождаются различными осложнениями. Наиболее распространенными осложнениями являются значительные кровотечения из области опухоли и повреждения крупных кровеносных сосудов, вызванные изменениями в топографии и структуре сосудов вследствие роста опухоли. Управление кровотечением включает дренирование и тщательную тампонаду области опухоли, а контроль за кровопотерей осуществляется с помощью дренажных систем.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие осложнения затронули 23,6% пациентов (9 человек). Из них 6 человек (15,7%) столкнулись с осложнениями во время операции, а у 3 пациентов (7,9%) осложнения возникли после операции. Интраоперационные осложнения включали диффузное кровотечение из ложа опухоли у 3 пациентов, массивное кровотечение

из-за повреждения крупных сосудов у 1 пациента, повреждение кишечника в 1 случае, а также 1 травму селезенки. В послеоперационном периоде осложнения, прямо связанные с операцией, включали кровотечение из ложа удаленной опухоли у 1 пациента, паралитическую кишечную непроходимость у 2 пациентов, панкреатит у 1 пациента, тромбоэмболию у 1 пациента и ДВС-синдром у 1 пациента. Одна пациентка (1,3%) скончалась во время операции из-за осложнений в виде продолжающегося кровотечения и ДВС-синдрома. В послеоперационном периоде умерли еще 2 пациента: один от тромбоэмболии, другой от инфаркта миокарда.

Смертность после комбинированных и мультивисцеральных резекций составила 3,9%, а продолжительность безрецидивного периода в течение 1 и 3 лет после таких операций – 52,6% и 5,7% соответственно. Что касается выживаемости пациентов через 3 и 5 лет после радикальных хирургических вмешательств, она составила 46,1 и 3,7% и 13,1 и 5,3% соответственно.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о необходимости повторного оперативного вмешательства при возникновении рецидива неорганных забрюшинных опухолей рассматривается индивидуально, особенно в зависимости от временных рамок после первого хирургического вмешательства. Неблагоприятные прогнозы наблюдаются при возникновении рецидива в течение первого года после операции. Существует предположение о возможности быстрого рецидивирования вследствие механической травмы опухолевого узла во время операции, но опыт показывает, что длительные наблюдения за пациентами не всегда подтверждают эту теорию [5, 6]. В случае больших размеров опухолей без метастазирования часто решается проведение операции; при наличии сочетанных патологий команда хирургов разных специальностей объединяется для выполнения комбинированного хирургического вмешательства. Резекция и замещение дефектов крупных магистральных сосудов, а также восстановление мочеточника являются важными процедурами в расширенных операциях. Они направлены на сохранение как анатомической, так и функциональной целостности соответствующих органов. Современные хирургические технологии предоставляют значительные преимущества в восстановлении здоровья, сокращении осложнений, уменьшении инвалидности и улучшении долгосрочной выживаемости и качества жизни пациентов [7]. Выполнение таких операций в специализированных клиниках, где имеется готовность хирургических и реанимационно-анестезиологических бригад к выполнению сложных вмешательств, существенно снижает риск возникновения осложнений.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированные и мультивисцеральные резекции играют ключевую роль в лечении злокачественных опухолей, расположенных в забрюшинном пространстве. Эти хирургические методики позволяют расширить рамки оперативного вмешательства и обеспечить более радикальное удаление опухоли. Радикальность резекции имеет прямое влияние на прогноз заболевания и выживаемость пациентов. Несмотря на сложность операций, комбинированные и мультивисцеральные резекции обеспечивают значительные преимущества, такие как увеличение шансов



на полное излечение или значительное продление жизни пациентов. Дальнейшие исследования и развитие хирургических техник в этой области могут существенно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов с опухолями в забрюшинном пространстве.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ahlen J., Ahuja N., Albertsmeier M. Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the TransAtlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). *Ann Oncol.* 2018. 29:857–71.
2. Bugaev V.E., Nikulin M.P., Melikov S.A. Features of diagnosis and surgical treatment of patients with retroperitoneal schwannomas. *Modern oncology.* 2017;19(4):28–35.
3. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu. Surgical treatment outcomes of non-organic retroperitoneal tumors. *Siberian journal of oncology.* 2015;1(3):51–54. (in Russian)
4. Stilidi I.S., Abgaryan M.G., Nikulin M.P., et al. Angioplasty in the surgical treatment of patients with retroperitoneal non-organ sarcomas. *Surgery.* 2017;5:14–8.
5. Gronchi A., Strauss D.C., Miceli R., et al. Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the multi-institutional collaborative RPS Working Group. *Ann Surg.* 2016;263:1002–9.
6. Ulmasov F., Juraev M., Suyarova A., Esankulova B. Evaluation of the complex treatment effectiveness of malignant non-organ retroperitoneal tumor on a relapse-free period. *Proceedings of BIO Web of Conferences.* 2023;65:5016. doi: 10.1051/bioconf/20236505016 EBWFF 2023
7. Ulmasov F.G., Aoyama T., Juraev M.D., Esankulova B.S., Sakamoto J., Rizaev J.A., Mamarajabov S.E. Clinical features and short-term results of surgical treatment of retroperitoneal extra-organ tumors. *Clin Med Img Case Rep.* 2022;2(6):1325.



Островский А.М.✉, Степанцова А.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

## Эпидемиология рака легкого в Гомельской области

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста, редактирование – Островский А.М.; сбор и анализ материала, написание текста – Степанцова А.В.

Подана: 29.04.2024

Принята: 12.06.2024

Контакты: arti301989@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Провести эпидемиологический анализ ситуации по раку легкого (РЛ) в Гомельской области за период 2017–2022 гг.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ статистических данных организационно-методического отделения с группой канцер-регистра учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» по числу заболевших и умерших лиц с диагнозом РЛ (код по МКБ-10 C33–C34) за период с 2017 по 2022 г. Анализу были подвергнуты интенсивные показатели заболеваемости и смертности от РЛ на 100 тыс. населения, а также расчетные коэффициенты смертность/заболеваемость, проценты выживаемости, доли впервые выявленных случаев РЛ в рамках профилактических медицинских осмотров, индексы накопления контингентов, индексы подобия, экстенсивные показатели распределения пациентов с РЛ по стадиям онкопроцесса и показатели запущенности от РЛ. С целью определения пределов случайных колебаний относительных величин дополнительно рассчитывалась средняя ошибка показателя. Сравнение проводилось с помощью темпа прироста и показателя наглядности.

Для установления статистически значимых различий показателей применялся t-критерий Стьюдента. Зависимость между уровнем заболеваемости и смертности от РЛ в динамике анализируемых лет оценивалась методом Пирсона. Оценка статистической значимости коэффициента корреляции осуществлялась по таблицам Л.С. Каминского. Различия сравниваемых показателей признавались статистически значимыми при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** За период 2017–2022 гг. установлены рост заболеваемости и снижение смертности населения Гомельской области от РЛ, которые не являются статистически значимыми. По сравнению с 2021 г., в 2022 г. показатели заболеваемости и смертности от РЛ увеличились, однако статистически значимый рост наблюдался только у показателя заболеваемости. Между заболеваемостью и смертностью от РЛ в Гомельской области установлена слабая прямая статистически незначимая корреляционная связь.

В динамике наблюдается увеличение доли впервые выявленных случаев РЛ в рамках профилактических мероприятий. При этом вероятность умереть от РЛ уменьшилась, что в свою очередь сказалось на накапливаемости лиц, состоящих на диспансерном



учете по поводу РЛ. Так, с 2017 г. индекс накопления контингентов пациентов с РЛ в Гомельской области увеличился на 10%.

За анализируемый период наблюдался статистически незначимый рост показателя запущенности от РЛ. При этом минимальный уровень этого показателя наблюдался в 2020 г., что, вероятно, связано с более частым рентгенографическим исследованием органов грудной клетки во время пандемии COVID-19 и, как следствие, диагностикой РЛ на более ранних стадиях.

Положительная динамика коэффициента смертности/заболеваемости свидетельствует об улучшении исходов лечения РЛ в Гомельской области, что в определенной степени обусловлено достигнутыми успехами в своевременной диагностике и лечении данной патологии.

**Заключение.** Для улучшения эпидемиологической ситуации по РЛ основной акцент должен быть сделан на проведении профилактических мероприятий: распространении доступной для населения информации о факторах риска (прежде всего курения), скрининге и способах ранней диагностики РЛ, осуществлении мероприятий по своевременной госпитализации пациентов в специализированные организации здравоохранения, широкое использование сети отделений реабилитации, доступных для жителей нашего региона.

**Ключевые слова:** рак легкого, эпидемиологический анализ, динамика, заболеваемость, смертность, выживаемость, запущенность, Гомельская область

Ostrovsky A., Stepantsova A.  
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Epidemiology of Lung Cancer in Gomel Region

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** the concept and design of the study, processing of the material, writing the text, editing – Ostrovsky A.; the collection and analysis of the material, the writing of the text – Stepantsova A.

Submitted: 29.04.2024

Accepted: 12.06.2024

Contacts: arti301989@mail.ru

### Abstract

**Purpose.** Conduct an epidemiological analysis of the lung cancer (LC) situation in the Gomel region for the period 2017–2022.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of statistical data of the organizational and methodological department with the group of the cancer registry of the Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary was carried out on the number of sick and deceased persons diagnosed with LC (ICD–10 code: C33–C34) for the period from 2017 to 2022. Intensive indicators of morbidity and mortality from LC per 100 thousand of the population were analyzed, as well as calculated mortality/morbidity coefficients, survival rates, the proportion of newly diagnosed cases of LC during preventive medical checkups, contingent accumulation indices, similarity indices, extensive indicators of the distribution of patients with LC by stages of the cancer process and indicators of neglect from LC.

In order to determine the limits of random fluctuations of relative values, the average error of the indicator was additionally calculated. The comparison was carried out using the growth rate and the visibility indicator.

To establish statistically significant differences between the compared indicators, Student's t-test was calculated. The relationship between the incidence and mortality from LC in the dynamics of the analyzed years was estimated by the Pearson method. The statistical significance of the correlation coefficient was assessed according to L.S. Kaminsky's tables. Differences in the compared indicators were recognized as statistically significant at a significance level of  $p \leq 0.05$ .

**Results.** For the period 2017–2022, the increase in morbidity and a decrease in mortality of the population of the Gomel region from LC was established, which are not statistically significant. Compared with 2021, the incidence and mortality rates from LC increased in 2022, but only the incidence rate showed a statistically significant increase. There is a weak direct statistically insignificant correlation between the incidence and mortality from LC in the Gomel region.

In dynamics, there is an increase in the proportion of newly detected cases of LC within the framework of preventive measures. At the same time, the probability of dying from LC decreased, which, in turn, affected the accumulation of persons registered at the dispensary for LC. Thus, since 2017, the index of accumulation of patients with LC in the Gomel region has increased by 10%.

For the analyzed period, there was a statistically insignificant increase in the indicator of neglect from LC. At the same time, the minimum level of this indicator was observed in 2020, which is probably due to more frequent X-ray examination of the chest organs during the COVID-19 pandemic and, as a result, diagnosis of LC at earlier stages.

The positive dynamics of the mortality/morbidity ratio indicates an improvement in the outcomes of LC treatment in the Gomel region, which is to some extent due to the successes achieved in the timely diagnosis and treatment of this pathology.

**Conclusions.** To improve the epidemiological situation of LC, the main focus should be on preventive measures: dissemination of information available to the public about risk factors (primarily smoking), screening and methods for early diagnosis of LC, the implementation of measures for the timely hospitalization of patients in specialized healthcare organizations, the widespread use of a network of rehabilitation departments available to residents of our region.

**Keywords:** lung cancer, epidemiological analysis, dynamics, morbidity, mortality, survival, neglect, Gomel region

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) является одной из важнейших медицинских и социально-экологических проблем, поскольку заболеваемость и смертность от этого злокачественного новообразования неуклонно растут в большинстве развитых стран мира [1, 2].

В Республике Беларусь РЛ занимает первое место как в общей структуре онкологических заболеваний, так и среди злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в Беларуси регистрируется более 4000 вновь выявленных случаев РЛ. Пятилетняя выживаемость этих пациентов не превышает 10–15%, а при мелкоклеточном раке этот показатель составляет лишь 1–3% [3–5].



В Гомельской области в период с 2010 по 2019 г. отмечалась тенденция к росту заболеваемости РЛ у женщин и спаду у мужчин, однако смертность у представительниц обоих полов неуклонно растет [6]. Это прежде всего связано с неблагоприятной экологической и санитарно-эпидемиологической обстановкой, связанной с воздействием вредных производственных факторов, загрязнением атмосферного воздуха и широким распространением курения [7].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести эпидемиологический анализ ситуации по РЛ в Гомельской области за период 2017–2022 гг.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ статистических данных организационно-методического отделения с группой канцер-регистра учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» по числу заболевших и умерших лиц с диагнозом РЛ (код по МКБ-10 C33–C34) за период с 2017 по 2022 г. Анализу были подвергнуты интенсивные показатели заболеваемости и смертности от РЛ на 100 тыс. населения. Интенсивные показатели заболеваемости и смертности от РЛ отражают частоту изучаемых явлений в популяции, но не позволяют соотнести сами явления между собой, в связи с чем при оценке исходов РЛ нами дополнительно рассчитывался коэффициент смертности/заболеваемости, который отражает вероятность умереть при РЛ, то есть является индикатором «тяжести» заболевания [8]. Чем ближе его значение к единице, тем хуже прогноз. На основании такого соотношения выделяют локализации с хорошим прогнозом (соотношение составляет 0,3 и менее), с относительно хорошим прогнозом (от 0,3 до 0,5) и с плохим прогнозом (более 0,5) [9]. Если из 100 вычесть значение коэффициента в процентах, то получаем процент выживаемости при РЛ.

Ввиду того, что при РЛ контингенты пациентов накапливаются, а пациенты, во многом благодаря ранней диагностике и качеству лечения, не умирают в первый год с момента постановки диагноза, интерес представляет относительная интенсивность смертности по отношению к общей заболеваемости или отношению числа умерших к общему числу пациентов (индекс подобия) [8]. Расчет проводился следующим образом: общее число умерших от РЛ за отчетный год делили на численность контингента пациентов с РЛ на начало года. Затем полученную величину умножали на 100, чтобы определить процент умерших из числа лиц, состоящих под диспансерным наблюдением.

Об изменении результативности работы онкологической службы в Гомельской области можно судить и по индексу накопления контингентов. Для вычисления последнего численность контингентов пациентов с РЛ делили на число впервые зарегистрированных случаев РЛ в отчетном году. Показатель запущенности определялся как процентное отношение числа первично выявленных пациентов с IV стадией РЛ к общему числу первично выявленных пациентов с РЛ.

С целью определения пределов случайных колебаний относительных величин дополнительно рассчитывалась средняя ошибка показателя. Сравнение проводилось с помощью темпа прироста и показателя наглядности.

Для установления статистически значимых различий показателей применялся *t*-критерий Стьюдента. Зависимость между уровнем заболеваемости и смертности от РЛ в динамике анализируемых лет оценивалась методом Пирсона. Оценка статистической значимости коэффициента корреляции осуществлялась по таблицам Л.С. Каминского [10]. Различия сравниваемых показателей признавались статистически значимыми при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

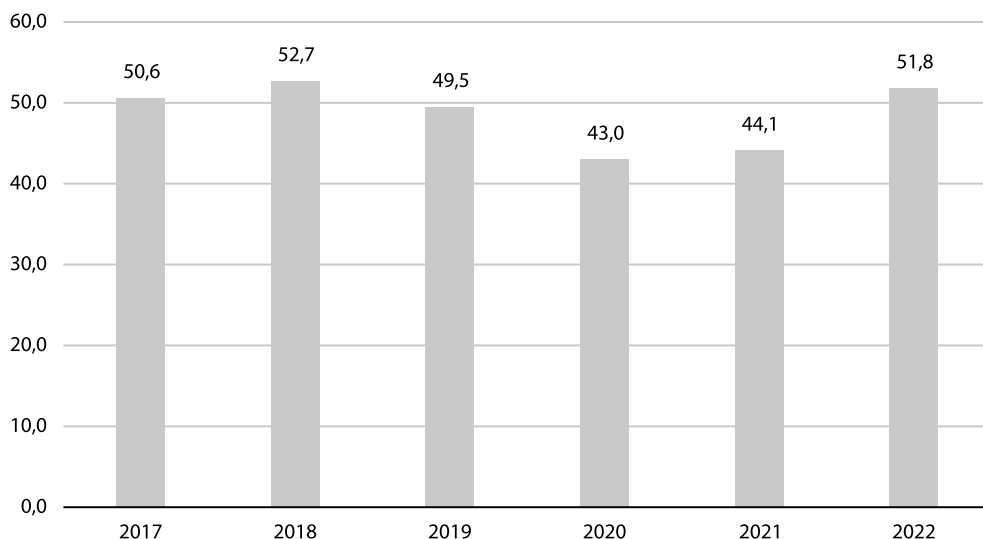
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость РЛ населения Гомельской области за 2017–2022 гг. претерпела некоторые изменения (рис. 1).

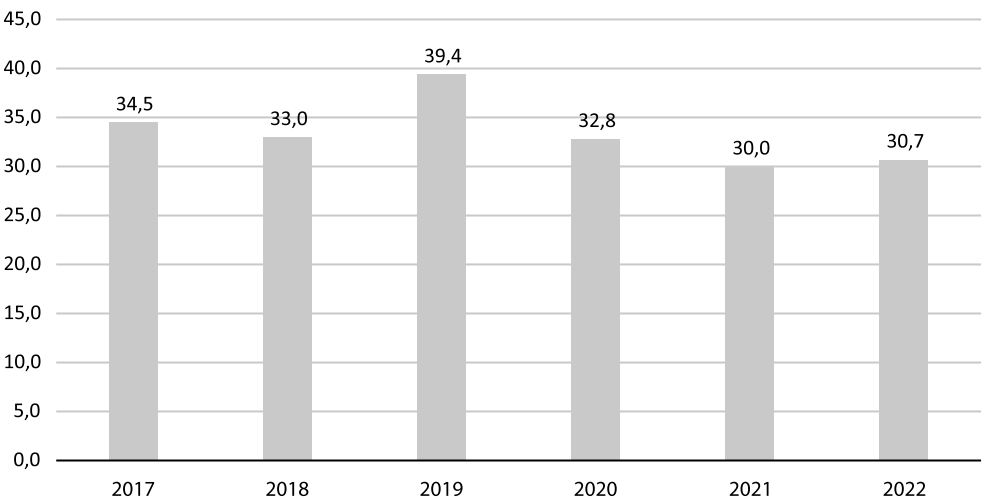
За анализируемый период отмечен статистически незначимый рост показателя заболеваемости РЛ на 2,37% (с  $50,6 \pm 1,89$  в 2017 г. до  $51,8 \pm 1,95$  в 2022 г. на 100 тыс. населения Гомельской области) ( $t=0,44$ ;  $p>0,05$ ). По сравнению с 2021 г., в 2022 г. показатель заболеваемости РЛ статистически значимо увеличился и составил  $51,8 \pm 1,95\text{‰}$  (2021 г. –  $44,1 \pm 17,9\text{‰}$ , темп прироста составил 17,46%) ( $t=2,91$ ,  $p<0,01$ ).

Минимальное значение показателя заболеваемости РЛ населения Гомельской области зарегистрировано в 2020 г. ( $43,0 \pm 1,79\text{‰}$ ), максимальное – в 2018 г. ( $52,7 \pm 1,93\text{‰}$ ). Размах значений показателей заболеваемости РЛ составил  $9,7\text{‰}$ . Период времени между крайними максимальными и минимальными значениями показателя заболеваемости РЛ составил 2 года (2018–2020 гг.).

Динамика показателей смертности населения Гомельской области от РЛ за 2017–2022 гг. представлена на рис. 2.



**Рис. 1. Динамика заболеваемости РЛ на 100 тыс. населения Гомельской области (2017–2022 гг.)**  
**Fig. 1. Trends in the morbidity from LC per 100 thousand population of the Gomel region (2017–2022)**



**Рис. 2. Динамика смертности от РЛ на 100 тыс. населения Гомельской области (2017–2022 гг.)**  
**Fig. 2. Trends in the mortality from LC per 100 thousand population of the Gomel region (2017–2022)**

За анализируемый период показатель смертности от РЛ статистически незначимо снизился на 11,01% с  $34,5 \pm 1,56$  в 2017 г. до  $30,7 \pm 1,5$  в 2022 г. на 100 тыс. населения Гомельской области ( $t=0,81$ ;  $p>0,05$ ). По сравнению с 2021 г., в 2022 г. показатель смертности от РЛ статистически незначимо увеличился и составил  $30,7 \pm 1,5\%$  (2021 г. –  $30,0 \pm 1,48\%$ , темп прироста составил 2,33%) ( $t=0,16$ ;  $p>0,05$ ).

Минимальное значение показателя смертности от РЛ населения Гомельской области зарегистрировано в 2021 г. ( $30,0 \pm 1,48\%$ ), максимальное – в 2019 г. ( $39,4 \pm 1,67\%$ ). Размах значений показателей смертности от РЛ составил  $9,4\%$ . Период времени между крайними максимальными и минимальными значениями показателя смертности от РЛ также составил 2 года (2019–2021 гг.).

В табл. 1 приведены данные о динамике коэффициента смертности/заболеваемости и выживаемости при РЛ, которые являются свидетельством улучшения исходов

**Таблица 1**  
**Динамика коэффициента смертности/заболеваемости и выживаемости при РЛ в Гомельской области в 2017–2022 гг.**  
**Table 1**  
**Trends in the mortality/morbidity coefficients and LC survival rates in the Gomel region for 2017–2022**

| Год  | Коэффициент смертность/заболеваемость | Процент выживаемости при РЛ |
|------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 2017 | 0,68                                  | 32%                         |
| 2018 | 0,63                                  | 37%                         |
| 2019 | 0,80                                  | 20%                         |
| 2020 | 0,76                                  | 24%                         |
| 2021 | 0,68                                  | 32%                         |
| 2022 | 0,59                                  | 41%                         |

лечения РЛ в Гомельской области, что обусловлено своевременным выявлением РЛ в результате проведения целевых медицинских осмотров и большей информативностью используемых диагностических методов, а также улучшением качества лечения пациентов.

За рассматриваемый период коэффициент смертность/заболеваемость в целом по области уменьшился на 13,24% с 0,68 в 2017 г. до 0,59 в 2022 г., то есть в 1,15 раза уменьшилась вероятность умереть при РЛ. При этом выживаемость данной категории пациентов увеличилась в 1,3 раза.

С помощью корреляционного анализа Пирсона выявлена слабая статистически незначимая положительная связь между уровнями заболеваемости и смертности от РЛ в Гомельской области в динамике анализируемых лет ( $r=0,23$ ;  $p>0,05$ ).

В среднем по Гомельской области в 2017 г. умерло 23,63% общей численности контингента пациентов с РЛ, в 2018 г. – 21,78%, в 2019 г. – 25,74%, в 2020 г. – 22,01%, 2021 г. – 19,95%, в 2022 г. – 19,73%. Диапазон колебаний вероятности умереть от РЛ составлял от 19,73% в 2022 г. до 25,74% в 2019 г. Таким образом, вероятность умереть от РЛ уменьшилась за период с 2017 по 2022 г. на 16,5%, что подтверждает факт улучшения деятельности системы здравоохранения и онкологической службы в частности.

Индекс накопления контингентов пациентов с РЛ в Гомельской области представлен в табл. 2.

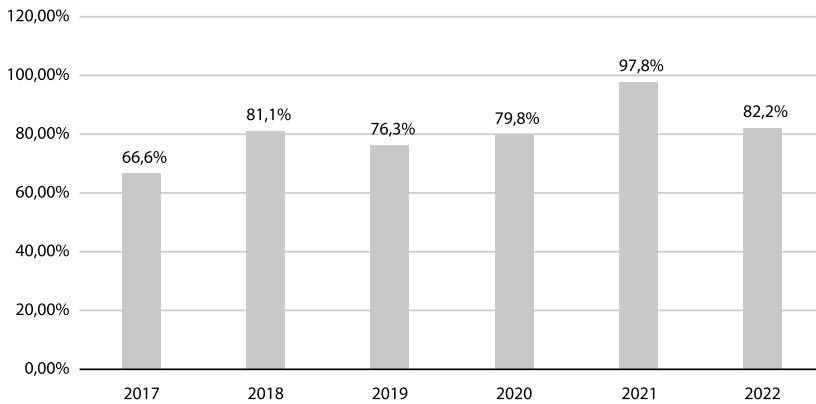
Полученные данные свидетельствуют, что снижение вероятности умереть у пациентов с РЛ сказалось на накапливаемости лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу РЛ. С 2017 г. индекс накопления контингентов пациентов с РЛ в Гомельской области увеличился с 3,0 до 3,3, то есть на 10%.

Динамика доли впервые выявленных случаев РЛ в рамках профилактических медицинских осмотров от общего числа впервые выявленных заболеваний данной группы в Гомельской области за период с 2017 по 2022 г. представлена на рис. 3.

За анализируемый период статистически незначимо увеличилась доля случаев РЛ, выявленных впервые в рамках профилактических мероприятий, на 23,42% – с  $66,6\pm 1,81\%$  в 2017 г. до  $82,2\pm 1,44\%$  в 2022 г. ( $t=0,83$ ;  $p>0,05$ ). По сравнению с 2021 г., в 2022 г. данный показатель статистически незначимо снизился и составил  $82,2\pm 1,44\%$  (2021 г. –  $97,8\pm 0,68\%$ , темп убыли составил 15,95%) ( $t=0,62$ ,  $p>0,05$ ).

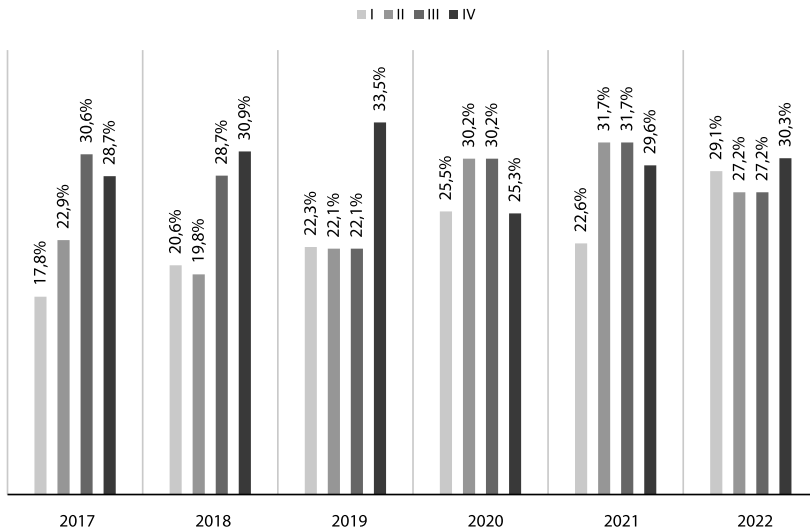
**Таблица 2**  
**Динамика индекса накопления контингентов пациентов с РЛ в Гомельской области в 2017–2022 гг.**  
**Table 2**  
**Trends in the contingent accumulation indices of patients with LC in the Gomel region for 2017–2022**

| Год  | Накопленный контингент | Число первично заболевших | Индекс накопления контингентов |
|------|------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 2017 | 2078                   | 699                       | 3,0                            |
| 2018 | 2149                   | 741                       | 2,9                            |
| 2019 | 2164                   | 679                       | 3,2                            |
| 2020 | 2104                   | 548                       | 3,8                            |
| 2021 | 2080                   | 565                       | 3,7                            |
| 2022 | 2149                   | 644                       | 3,3                            |



**Рис. 3. Динамика доли впервые выявленных случаев РЛ в рамках профилактических медицинских осмотров определенных групп взрослого населения от общего числа впервые выявленных заболеваний данной группы в Гомельской области за период 2017–2022 гг.**  
**Fig. 3. Trends in the proportion of newly diagnosed cases of LC during preventive medical checkups for certain groups of the adult population out of the overall number of newly diagnosed cases of LC in the Gomel region for 2017–2022**

Минимальное значение доли впервые выявленных случаев РЛ в рамках профилактических медицинских осмотров в Гомельской области зарегистрировано в 2017 г. ( $66,6 \pm 1,81\%$ ), максимальное – в 2021 г. ( $97,8 \pm 0,68\%$ ). Размах значений данных показателей составил 31,2%. Период времени между крайними максимальными и минимальными значениями доли случаев РЛ, выявленных впервые в рамках профилактических медицинских осмотров, составил 4 года (2017–2021 гг.).



**Рис. 4. Распределение пациентов с РЛ по стадиям онкопроцесса в Гомельской области за период 2017–2022 гг.**  
**Fig. 4. An allotment of patients with LC according to the stages of the oncological process in the Gomel region for 2017–2022**

Распределение пациентов с РЛ по стадиям онкопроцесса в Гомельской области в динамике анализируемых лет представлено на рис. 4.

За анализируемый период статистически незначимо увеличился показатель запущенности от РЛ на 4,6% (с  $28,3 \pm 1,68\%$  в 2017 г. до  $29,6 \pm 1,71\%$  в 2022 г.) ( $t=0,22$ ;  $p>0,05$ ). По сравнению с 2021 г., в 2022 г. показатель запущенности от РЛ статистически незначимо увеличился на 4,2% и составил  $29,6 \pm 1,71\%$  (2021 г. –  $28,4 \pm 1,83\%$ ) ( $t=0,19$ ;  $p>0,05$ ). Следует отметить, что в 2020 г. показатель запущенности от РЛ был минимальным ( $24,4 \pm 0,036\%$ ), что, вероятно, связано с более частым рентгенографическим исследованием органов грудной клетки во время пандемии COVID-19 и, как следствие, параллельной диагностикой РЛ на более ранних стадиях.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период 2017–2022 гг. установлены рост заболеваемости и снижение смертности населения Гомельской области от РЛ, которые не являются статистически значимыми. По сравнению с 2021 г., в 2022 г. показатели заболеваемости и смертности от РЛ увеличились, однако статистически значимый рост наблюдался только у показателя заболеваемости. Между заболеваемостью и смертностью от РЛ в Гомельской области установлена слабая прямая статистически незначимая корреляционная связь.

В динамике наблюдается увеличение доли впервые выявленных случаев РЛ в рамках профилактических мероприятий. При этом вероятность умереть от РЛ уменьшилась, что в свою очередь сказалось на накапливаемости лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу РЛ. Так, с 2017 г. индекс накопления контингентов пациентов с РЛ в Гомельской области увеличился на 10%.

За анализируемый период наблюдался статистически незначимый рост показателя запущенности от РЛ. При этом минимальный уровень этого показателя наблюдался в 2020 г., что, вероятно, связано с более частым рентгенографическим исследованием органов грудной клетки во время пандемии COVID-19 и, как следствие, диагностикой РЛ на более ранних стадиях.

Положительная динамика коэффициента смертность/заболеваемость свидетельствует об улучшении исходов лечения РЛ в Гомельской области, что в определенной степени обусловлено достигнутыми успехами в своевременной диагностике и лечении данной патологии.

Для улучшения эпидемиологической ситуации по РЛ основной акцент должен быть сделан на проведении профилактических мероприятий: распространении доступной для населения информации о факторах риска (прежде всего курения), скрининге и способах ранней диагностики РЛ, осуществлении мероприятий по своевременной госпитализации пациентов в специализированные организации здравоохранения, широком использовании сети отделений реабилитации, доступных для жителей нашего региона.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Austoker J., Sanders D., Fowler G. (1994) Smoking and cancer: smoking cessation. *BMJ*, vol. 308, pp. 1478–1482.
2. Dvoirin V.V., Trapeznikov N.N. (1996) Lung cancer statistics in Russia. *Bulletin of the Oncological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences*, no 2, pp. 3–12. (In Russian)
3. Dzyuban V.P. (2001) Central lung cancer. *Radiation diagnostics news*, no 1–2, pp. 11–15. (In Russian)
4. Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. et al. (2021) *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2010–2019*. Minsk: The National Library of Belarus, 298 p. (In Russian)
5. Dzenisenia S., Porada N. (2017) Analysis of the tendencies of mortality and morbidity of the Belarus population in malignant. *Sakharov readings 2017: environmental problems of the XXI century*, part 1, pp. 140–141. (In Russian)
6. Marchenko A.V., Khrolenko E.N. (2023) *Epidemiological features of lung cancer morbidity and mortality in the Gomel region*. Problems and opportunity in modern medicine, vol. 4, pp. 181–183. (In Russian)
7. Davydov M.I., Polotskiy B.E. (1994) *Lung cancer*. Moscow: Radiks, 216 p. (In Russian)
8. Gulitskaya N.I., Glinskaya T.N. (2007) Methodological approaches to assessing the dependence of mortality and morbidity. *Issues of organization and informatization of Healthcare*, no 3, pp. 33–36. (In Russian)
9. Zalutskiy I.V., Antonenkova N.N., Yakimovich G.V. (2006) Sickness Rate and Mortality Caused by Malignant Growth in Humans of the Republic of Belarus in 1995–2004. *Issues of organization and informatization of Healthcare*, no 2, pp. 5–10. (In Russian)
10. Kaminsky L.S. (1959) *Processing of clinical and laboratory data: The application of statistics in the scientific and practical work of a doctor*. Leningrad: Medgiz. Leningrad Branch, 196 p. (In Russian)



Акрамов А.Р., Асатулаев А.Ф., Шамсиддинова М.Ш.✉  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

## Прогнозирование рака молочной железы по данным показателей патоморфологических и молекулярно-биологических подтипов

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: Lutfullo84@mail.ru, Farxodbek\_85@mail.ru

### Резюме

---

По всему миру среди женского населения рак молочной железы занимает первое место. Последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы как по численности пациентов, так и по выявлению в более раннем возрасте. Изучение степени патоморфоза является существенным показателем для оценки эффективности лекарственной терапии и одним из важных факторов прогноза у пациентов с раком молочной железы. В основу исследования положен ретроспективный анализ 106 пациентов с раком молочной железы, получающих лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с 2015 г. по настоящее время. Для определения прогноза заболевания и тактики лечения пациентов, страдающих раком молочной железы, используются панели клинических, морфологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих состояние первичного опухолевого узла. Наиболее перспективным подходом считается определение молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы.

**Ключевые слова:** лекарственный патоморфоз, молекулярно-генетический, протоковый рак, рак молочной железы

---



Akramov A., Asadullaev A., Shamsiddinova M.  
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

# Predicting the Development of Breast Cancer Based on the Indicators of Pathomorphological and Molecular Biological Subtypes

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors contributed equally to the article.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: Lutfullo84@mail.ru, Farxodbek\_85@mail.ru

## Abstract

Breast cancer ranks first among women worldwide. The last decade has seen a steady increase in breast cancer, both in the number of patients and in detection at an earlier age. Studying the degree of pathomorphosis is an essential indicator for assessing the effectiveness of drug therapy and one of the important prognosis factors in patients with breast cancer. The study is based on a retrospective analysis of 106 breast cancer patients receiving treatment at the Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology from 2015 to the present. To determine the prognosis of the disease and treatment tactics for patients suffering from breast cancer, a panel of clinical, morphological and molecular genetic parameters characterizing the condition of the primary tumor node is used. The most promising approach is to determine the molecular biological subtype of breast cancer.

**Keywords:** drug pathomorphosis, molecular genetic, ductal cancer, breast cancer

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения как в мире, так и в Республике Узбекистан рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место. Последние десятилетия отмечается неуклонный рост рака молочной железы как по численности пациентов, так и по выявлению в более раннем возрасте [2, 4, 9].

Изучение патоморфологических, иммуногистохимических изменений при раке молочной железы в последнее время является актуальным и обязательным [5, 9].

Для оценки эффективности лекарственной терапии изучение степени патоморфоза является существенным показателем, так как полная морфологическая регрессия опухоли после неoadъювантного лекарственного лечения является одним из важных факторов прогноза у пациентов с раком молочной железы. По литературным данным, достоверно доказано, что при достижении полного лечебного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах значительно увеличиваются показатели общей и безрецидивной выживаемости и снижается риск смерти [2, 3].

При использовании различных схем неoadъювантной лекарственной терапии достигается разный по выраженности эффект в отношении патоморфоза, который зависит от гистологической степени злокачественности опухолевых клеток (G-градации, Ki-67), ее гистологического варианта, стадии опухолевого процесса. Тем не менее анализ патоморфологических изменений наряду с оценкой общей выживаемости продолжают оставаться критериями оценивания эффекта терапии. До 60% первичных обращений наблюдаются на стадии развившегося заболевания, когда проведение оперативного лечения уже невозможно. Эту группу составляют пациенты с местно-распространенными формами РМЖ и регионарными метастазами в лимфатические узлы. Для этой группы является наиболее актуальным применение предоперационной полихимиотерапии (нео-ПХТ) [1–3].

Международная конференция по раку молочной железы (РМЖ) в St. Gallen (2011) приняла новый подход к планированию терапии этого заболевания, основанный на распознавании биологических подтипов РМЖ. Согласно рекомендациям, принятым в Санкт-Галлене (2011), и практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей в случаях с люминальным А РМЖ назначается только эндокринная терапия; при люминальном с отсутствием экспрессии HER2/neu – эндокринотерапия и, возможно, полихимиотерапия; при люминальном В с положительной экспрессией HER2/neu – химиотерапия и анти-HER2/neu-терапия; при нелюминальном HER2/neu-позитивном – химиотерапия и анти-HER2/neu-терапия; при трижды негативном (базальном) – цитотоксическая химиотерапия. В настоящее время совокупную иммуногистохимическую оценку рецепторов к женским половым гормонам, HER2/neu-статуса и пролиферативной активности новообразования используют для определения молекулярно-генетического типа рака молочной железы [6, 9, 10].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование прогностических значений патоморфологических показателей – степени патоморфоза и молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены ретроспективный анализ из историй болезни и амбулаторных карт 106 пациентов с раком молочной железы, получающих лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с 2015 г. по настоящее время. Возраст женщин – от 25 до 66 лет. Средний возраст пациентов 45,5 года. Всем пациентам иммуногистохимическое исследование проведено в Узбекистане и за рубежом, в частности в России и Индии. После клинического обследования, маммографии, морфологического исследования, стадирования пациенты с соответствующими назначениями для дальнейшего лечения направлены в Самаркандский филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. Женщинам были проведены от 6 до 8 курсов неoadъювантной ПХТ по стандартным схемам (AC), затем назначена операция – радикальная мастэктомия, после операции изучена степень лекарственного патоморфоза. По результатам степени патоморфоза и ИГХ-исследований назначена адъювантная ПХТ.



В настоящее время изучаются отдаленные результаты лечения и работа продолжается. Группа сравнения: 60 пациентов, получавших до настоящего времени неоадъювантную и адъювантную ПХТ по стандартным схемам.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации TNM установлены следующие стадии: у 16 пациентов – I стадия (T1N0-1M0); у 62 пациентов – II стадия (T2N0-1M0); у 18 пациентов – III стадия (T1-3N3M0) и у 10 пациентов – IV стадия (T4N1M1) (табл. 1).

Анализ морфологических вариантов рака молочной железы показал, что более 70% являются протоковым раком, что соответствует литературным данным согласно табл. 2.

Также всем пациентам до неоадъювантной химиотерапии была определена степень злокачественности опухолевых клеток – G-градация. Как видно из рис. 1, почти

Таблица 1  
Стадии РМЖ по классификации TNM  
Table 1  
Stages of breast cancer according to the TNM classification

| Стадии     | TNM      | Количество пациентов, абсолютное число | В процентах |
|------------|----------|----------------------------------------|-------------|
| I стадия   | T1N0-1M0 | 16                                     | 15,09%      |
| II стадия  | T2N0-1M0 | 62                                     | 58,4%       |
| III стадия | T1-3N3M0 | 18                                     | 16,9%       |
| IV стадия  | T4N1M1   | 10                                     | 23,5%       |

Таблица 2  
Морфологические варианты рака молочной железы (количество пациентов – 106)  
Table 2  
Morphological variants of breast cancer (number of patients – 106)

| Морфологический вариант | Кол-во пациентов, абсолютное число (%) |
|-------------------------|----------------------------------------|
| Протоковый рак          | 74 (70,5%)                             |
| Неспецифический рак     | 32 (29,5%)                             |

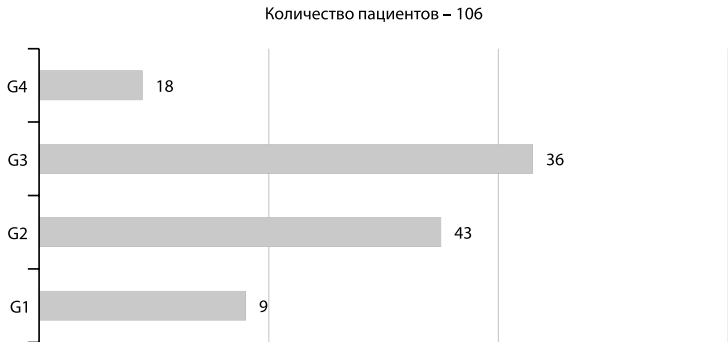


Рис. 1. Гистологически подтвержденная степень злокачественности опухолевых клеток (G-градация) до неоадъювантной ПХТ  
Fig. 1. Histologically confirmed degree of malignancy of tumor cells (G-grade) to neoadjuvant PCT

у 80% пациенток опухолевые клетки находились на умеренно- и низкодифференцированной стадии.

Анализ степени лекарственного патоморфоза после операции – радикальной мастэктомии: патоморфоз I степени был у 9 (8,5%) пациентов, II степени – у 28 (26,4%), III степени – у 66 (62,2%) и IV степени – у 3 (2,9%) (рис. 2).

Изучение иммуногистохимических фенотипов рака молочной железы и оценка рецепторов к эстроген/прогестерон-гормонам, HER2/neu-статуса и пролиферативной активности новообразования (Ki-67), определение молекулярно-генетического типа рака молочной железы показали, что у 18 (17%) пациентов был люминальный А-тип, фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и низкий Ki-67 менее 30%; у 18 (17,6%) пациентов – люминальный В-тип, фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и высокий Ki-67 более 30%; у 25 (23,6%) пациентов люминальный В-тип Her-2/neu(+), фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki-67; у 20 (18,9%) пациентов люминальный В-тип Her-2/neu(+), фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki-67; Her-2/neu-тип обнаружен у 13 (12,2%) пациенток, фенотип [ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(+), высокий Ki-67 более 30%]; базальный тип – тройной негатив у 30 (28,3%) пациентов, фенотип [ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(–), любой Ki-67] (табл. 3).

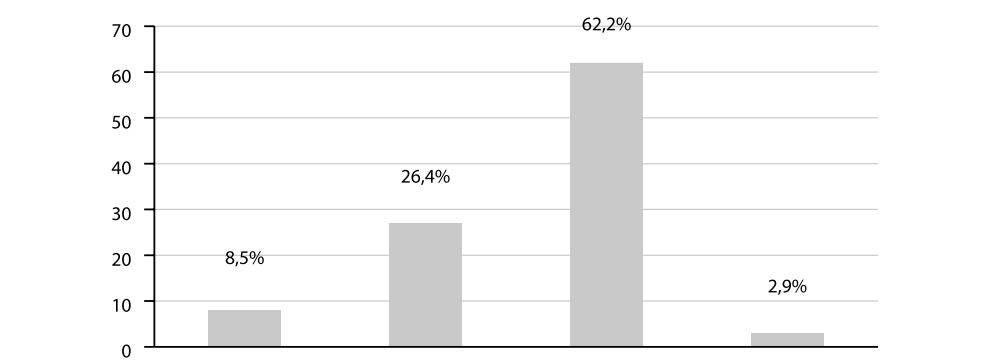


Рис. 2. Распределение пациентов по степени патоморфоза после неoadъювантной полихимиотерапии при раке молочной железы (%). Общее количество пациентов – 106  
Fig. 2. Distribution of patients by degree of pathomorphosis after neoadjuvant polychemotherapy for breast cancer (%). The total number of patients is 106

Таблица 3  
Молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы  
Table 3  
Molecular genetic subtypes of breast cancer

| Биологический подтип (по оценке мультигенной экспрессии) | Иммуногистохимическая характеристика. Фенотип             | К-во пациентов, абсолютное число (%) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Люминальный А-тип                                        | ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и низкий Ki-67 менее 30%  | 18 (17,0%)                           |
| Люминальный В-тип Her-2/neu(–) негативный                | ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и высокий Ki-67 более 30% | 25 (23,6%)                           |
| Люминальный В-тип Her-2/neu(+) позитивный                | ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki-67              | 20 (18,9%)                           |
| Her-2/neu-тип                                            | ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(+), высокий Ki-67 более 30%        | 13 (12,2%)                           |
| Базальный тип – тройной негатив                          | ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(–), любой Ki-67                    | 30 (28,3%)                           |



Таблица 4  
Схемы лечения молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы  
Table 4  
Treatment regimens for molecular biological subtypes of breast cancer

| Биологический подтип<br>(по оценке мультигенной экспрессии) | Схемы<br>полихимиотерапии<br>до операции       | Схемы<br>полихимиотерапии<br>после операции            |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Люминальный А-тип                                           | АС+ТР<br>6–8 курсов<br>(3–4 АС + 3–4 курса ТР) | Гормонотерапия:<br>тамоксифен, анастрозол,<br>летрозол |
| Люминальный В-тип<br>Her-2/neu(–) негативный                | АС+ТР<br>6–8 курсов<br>(3–4 АС + 3–4 курса ТР) | Гормонотерапия:<br>тамоксифен, анастрозол,<br>летрозол |
| Люминальный В-тип<br>Her-2/neu(+) позитивный                | АС+ТР<br>6–8 курсов<br>(3–4 АС + 3–4 курса ТР) | Доксорубицин + таксаны;<br>герцептин + гормонотерапия  |
| Her-2/neu-тип                                               | АС+ТР<br>6–8 курсов<br>(3–4 АС + 3–4 курса ТР) | Паклитаксел + герцептин<br>в течение года              |
| Базальный тип –<br>тройной негатив                          | АС+ТР<br>6–8 курсов<br>(3–4 АС + 3–4 курса ТР) | Доксорубицин + таксаны;<br>4 курса + лучевая терапия   |

На основании результатов иммуногистохимического анализа был подобран подход к лечению и прогнозированию течения рака молочной железы.

Всем пациентам в зависимости от молекулярно-биологического подтипа была проведена химиотерапия до и после операции – радикальной мастэктомии, а пациентам с Her-2/new позитивным – комбинация химиотерапии с таргетной терапией с препаратом герцептин по рекомендованной схеме в течение 1 года. Пациентки с раком молочной железы с люминальным А-подтипом получают гормонотерапию (тамоксифен, летрозол, анастрозол). Все пациенты в настоящее время находятся под активным наблюдением маммолога нашего центра.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для определения прогноза заболевания и тактики лечения пациентов, страдающих раком молочной железы, используются панели клинических, морфологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих состояние первичного опухолевого узла. Наиболее перспективным подходом считается определение молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akramov A.R., Achilov M.T., Yorov L.Sh. The degree of malignancy of the tumor process and the assessment of therapeutic pathomorphosis in breast cancer. *Dr. Akhborotnomasi*. 2016;(3):15–24.

2. Akramov A.R., Yorov L.Sh., Zaripova P.I., Allazov F.N. Assessment of the degree of differentiation of tumor cells and morphological manifestations of therapeutic pathomorphosis of breast cancer after neoadjuvant polychemotherapy. *Uzbekistan Tibbet journal*. 2017;(6):17–21.

3. Achilov M.T., Akramov A.R., Karimov S.S., Allazov F.N. Assessment of therapeutic pathomorphosis after neoadjuvant polychemotherapy for breast cancer. *Problems of biology and medicine*. 2015;2(83):13–17.

4. Yorov L.Sh., Rizaev T.A., Akramov A.R., Sharipov O.U. Assessment of the significance of prognostic markers in the treatment of Her2-positive breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasian countries; 2020 April 23-25; Kazan, Russia. *Eurasian Journal of Oncology*. 2020;8(2):404–405.
5. Yorov L.Sh., Akramov A.R., Uzokov S.M., Toshkulova Sh.O. Justification of the IHC study of patients with breast cancer. *Clinical and experimental oncology*. Tillashajhov M.N., editor. 2018;3(5)83–88.
6. Yorov L.Sh., Rizaev T.A., Akramov A.R., Sharipov O.U. Assessment of the significance of prognostic markers in the treatment of Her2-positive breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasia. 2020 April 23-25; Kazan, Russia. *Eurasian Journal of Oncology*. 2020;8(2):404–405.
7. The significance of molecular genetic phenotypes on the prognosis and course of breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasian Countries. 2020 April 23–25; Kazan, Russia. *Eurasian Oncological Journal*. 2020;8(2):442.
8. Clinical features of lobular breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasian Countries. 2020 April 23–25; Kazan, Russia. *Eurasian Oncological Journal*. 2020;8(2):442–443.
9. Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer: the most important scientific events and conclusions of recent years. *Practical oncology*. 2011; 12(1):6–11.
10. Tamkovich S.N., Vojcickij V.E., Laktionov P.P. Modern methods for diagnosing breast cancer. *Biomedical chemistry*. 2014;60(2):141–160.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.021>  
УДК 616.61-06-053.2:577.112.854



Базарова Н.С., Ахмедов Б.Х.✉, Олтибаева М.Г.

Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан

## Исследование взаимосвязи между полиморфными генами металлопротеиназ MMP9 (A-8202G) rs11697325 и уровнем цистатина С у детей с хроническим нефритическим синдромом

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование – Базарова Н.С.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Олтибаева М.Г., Ахмедов Б.Х.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: Bozorovanigina72@gmail.com, behzod.axmedov@bk.ru, asadbek03032018@gmail.com

### Резюме

Анализ научной литературы последних лет достоверно указывает на значимость молекулярной диагностики в области нефрологии. В исследованиях имеется информация о роли генетических факторов в хронизации процесса нефритического синдрома; изыскания в данной области продолжаются. Патология развития объясняется тем, что хронизация процесса возникает, прежде всего, при генетической неполноценности частей нефрона, что приводит к изменению структуры белка. Результаты исследования показывают взаимосвязь изменения генотипа MMP9 (матриксная металлопротеиназа-9) (A-8202G) rs11697325 с развитием процесса хронизации. Наши результаты доказывают, что цистатин С является точным диагностическим и прогностическим маркером хронического нефритического синдрома среди педиатрической популяции. При этом хромосомные полиморфные гены MMP9 влияют на скорость клубочковой фильтрации путем увеличения количества цистатина С, который является золотым маркером в диагностике хронического нефритического синдрома у детей, определяющим прогноз заболевания. Это дает возможность своевременно лечить указанное заболевание и обуславливает дальнейшую тактику врача.

**Ключевые слова:** нефритический синдром, матриксная металлопротеиназа, цистатин С, полиморфные гены, прогноз

Bazarova N., Akhmedov B., Oltibaeva M.  
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

## Study of the Relationship between the Polymorphic Genes of Metalloproteinases MMP9 (A-8202G) rs11697325 and the Level of Cystatin C in Children with Chronic Nephritic Syndrome

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** the concept and design of the study, editing – Bazarova N.; the concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Oltibaeva M., Akhmedov B.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: Bozorovanigina72@gmail.com, behzod.axmedov@bk.ru, asadbek03032018@gmail.com

### Abstract

---

An analysis of the scientific literature in recent years reliably indicates the importance of molecular diagnostics in the field of nephrology. Research contains information on the role of genetic factors in the chronicization of the process of nephritic syndrome, ongoing research in this area. The pathology of development is explained by the fact that the chronicity of the process occurs primarily due to genetic inferiority of parts of the nephron, which leads to changes in the structure of the protein. The results of the study show the relationship between changes in the genotype of MMP9 (Matrix metalloproteinase-9) (A-8202G) rs11697325 with the development of the chronicization process. Our results provide evidence that cystatin C is an accurate diagnostic and prognostic marker of chronic nephritic syndrome in the pediatric population. At the same time, chromosomal polymorphic MMP9 genes affect the glomerular filtration rate by increasing the amount of Cystatin C, which is a gold marker in the diagnosis of chronic nephritic syndrome in children, determining the prognosis of the disease, which makes it possible for timely treatment and further tactics of the doctor.

**Keywords:** nephritic syndrome, matrix metalloproteinase, cystatin C, polymorphic genes, prognosis

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хронический нефритический синдром является одним из наиболее тяжелых заболеваний почек у детей, характеризующимся быстрым прогрессированием и развитием множества осложнений [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...хронический нефритический синдром занимает 2-е место среди основных форм патологии почек, характерных для детского возраста, и в последние 10 лет заболеваемость хроническим нефритическим синдромом неуклонно прогрессирует и составляет 36,8% всех заболеваний почек...»\*.

---

\* Информационный бюллетень ВОЗ. 2 августа 2019 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/нефрология>.



В настоящее время в связи со сложностью ранней диагностики заболевания у пациентов с хроническим нефритическим синдромом трудно прогнозировать продолжительность, своевременно выявить и выбрать наиболее адекватный метод для полноценной реализации лечебно-диагностического процесса, определения оптимальных сроков их применения и лечения пациентов с данными заболеваниями. Само по себе понятие не позволяет ни поставить правильный диагноз, ни назначить патогенетическое лечение, ни определить морфологическую основу заболевания. Эти различия, вероятно, связаны с генетической предрасположенностью [2].

Оценка результатов – проблема, требующая решения в практике нефрологии. Если эту патологию вовремя не диагностировать и не лечить, она может привести к тяжелым последствиям, инвалидности и огромным затратам, диализу и трансплантации почек. При любом клиническом варианте, включая нефритический и нефротический синдромы, можно выявить тяжелое хроническое заболевание почек, ведущее к терминальной почечной недостаточности [3].

Хронический нефритический синдром у детей имеет медицинское и социальное значение, при этом возникают различные представления о патогенезе заболевания, взаимосвязи иммунной системы организма, неблагоприятном прогнозе, трудностях диагностики и лечения [4].

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на совершенствование механизмов развития хронического нефритического синдрома у детей, методов диагностики, лечения и профилактики на ранней стадии. В настоящее время остается нерешенной проблема внедрения новых подходов к классификации, оценке тяжести, диагностике ранних ее стадий, основанных на новых данных о морфофункциональном состоянии почек [5].

По мнению авторов, доказана патогенетическая роль MMPs при острых и хронических заболеваниях почек [6].

В этом отношении определение клинико-лабораторных характеристик хронического нефритического синдрома у детей, своевременная диагностика, оценка факторов, определение роли аллеля и генотипа полиморфных генов, принадлежащих к группе металлопротеиназ, и проведение исследований, которые изучают связь между концентрацией цистатина С в сыворотке крови, являются своевременными.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить взаимосвязь между полиморфными генами металлопротеиназ MMP9 (A-8202G) rs11697325 и уровнем цистатина С у детей с хроническим нефритическим синдромом.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра и в Институте иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан.

Предметом исследования служили венозная кровь, сыворотка и моча пациентов для общеклинического, лабораторного, биохимического и ПЦР-метода (полимеразная цепная реакция) генотипирования. В исследовании использовали турбидометрические, молекулярно-генетические и статистические методы.

Выделение ДНК проводилось стандартным нуклеосорбным методом с использованием наборов фирмы Diatom™ DNAPrep 200 («Лаборатория ИзоГен», Москва, Россия). Количество цистатина С определялось в лаборатории SWISS-LAB набором KonelabT-Series CYSTATIN-C (Финляндия). Статистическую обработку результатов исследования проводили в автоматизированной программе Microsoft Excel Windows 10 и в пакетах программ для статистического анализа Statistica 8 и Statistics 17.0. SPSS, SISA9.17®, Arlequin 3.5.2.

Отбор пациентов для исследования проводился согласно критериям включения/исключения.

- Критерии включения в исследование:
- подписанное информированное согласие пациента;
  - возраст <18 лет;
  - подтвержденный ХНС клинико-лабораторными и функциональными методами.
- Критерии исключения: отказ пациента подписать информированное согласие на проведение исследования.

Обследованы 129 пациентов в возрасте от 5 до 15 лет, находившихся на лечении в нефрологическом отделении в период с 2020 по 2022 г.

В основной группе в данном исследовании были 102 пациента с хроническим нефритическим синдромом. Средний возраст пациентов с ХНС составил 10,28±3,76 с диапазоном 4–15 лет. Из них 65 (63,7%) пациентов мужского пола и 37 (36,3%) пациентов женского пола (табл. 1). Среди детей мужского пола с ХНС 24 (36,9%) пациента были в возрасте 5–7 лет, 18 (27,7%) – в возрасте 8–11 лет и 23 (35,4%) – в возрасте 12–15 лет. Среди детей женского пола с ХНС 13 (35,1%) пациентов были в возрасте 5–7 лет, 13 (35,1%) – в возрасте 8–11 лет и 11 (29,9%) – в возрасте 12–15 лет. Среди детей мужского и женского пола с ХНС при сравнении по возрастным группам статистически значимых различий не установлено (соответственно  $p=0,13$ ,  $p=0,36$  и  $p=0,07$ ).

Контрольную группу составили 27 сравнительно здоровых пациентов. Средний возраст здоровых детей в контрольной группе – 7,96±2,28. Возраст здоровых пациентов варьировал в пределах 5–13 лет. Среди здоровых детей мужского пола в контрольной группе 8 (61,5%) пациентов были в возрасте 5–7 лет, 4 (30,8%) – в возрасте 8–11 лет и 1 (3,7%) мальчик в возрасте 12 лет. Среди здоровых детей женского пола в контрольной группе 6 (42,8%) пациентов были в возрасте 5–7 лет, 6 (42,8%) – в возрасте 8–11 лет и 2 (14,4%) – в возрасте 12–15 лет. Среди детей мужского и женского пола в контрольной группе при сравнении по возрастным группам статистически значимых различий не установлено (соответственно  $p=0,27$ ,  $p=0,51$  и  $p=0,48$ ).

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Демографическая характеристика включенных в исследование пациентов**  
**Table 1**  
**Demographic characteristics of the patients included in the study**

| Обследованные дети | Пол      | Возраст, лет |            |            | Всего      |
|--------------------|----------|--------------|------------|------------|------------|
|                    |          | 5–7          | 8–11       | 12–15      |            |
| С ХНС              | Мальчики | 24 (36,9%)   | 18 (27,7%) | 23 (35,4%) | 65 (100%)  |
|                    | Девочки  | 13 (35,1%)   | 13 (35,1%) | 11 (29,8%) | 37 (100%)  |
| Контрольная группа | Мальчики | 8 (61,5%)    | 4 (30,8%)  | 1 (7,7%)   | 13 (100%)  |
|                    | Девочки  | 6 (42,8%)    | 6 (42,8%)  | 2 (14,4%)  | 14 (100%)  |
| Всего              |          | 51 (39,5%)   | 41 (31,8%) | 37 (28,7%) | 129 (100%) |



Пациенты с ХНС (хронический нефритический синдром) были условно разделены на 3 группы в зависимости от формы ХНС. Первую группу составили 36 пациентов (35,3%) с протеинурической формой ХНС, вторую и третью группу – 35 (34,3%) и 31 (30,4%) пациент соответственно с макрогематурической и смешанной формой ХНС. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно цели и задачам исследования нами проведен анализ генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 в зависимости от уровня цистатина С. Судя по результатам, в общей группе пациентов уровень цистатина С был в 1,56 раза выше при генотипе AG и в 2,06 раза выше при патологическом генотипе GG по сравнению с пациентами, у которых был выявлен генотип AA. По сравнению с контрольной группой установлены достоверно высокие средние показатели уровня цистатина С у пациентов с генотипами AG и GG, при этом у пациентов с генотипом AA средний показатель уровня цистатина С статистически не отличался от контрольной группы (табл. 2).

При сравнении показателей цистатина С в зависимости от генотипов TIMP2 (C536T) rs11551797 у пациентов в общей группе и у здоровых детей существенных отличий не найдено.

Был проведен анализ уровня цистатина С в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 и различных форм ХНС. Согласно результатам, у пациентов с протеинурической и смешанной формой гломеруло-нефрита уровень цистатина С был в 1,57 и 1,92 раза выше при генотипе AG и соответственно в 2,42 и 2,27 раза выше при патологическом генотипе GG по сравнению с пациентами, у которых был выявлен генотип AA. При этом у пациентов с макрогематурической формой заболевания, а также среди здоровых детей контрольной группы в уровнях цистатина С значимых отличий в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 не выявлено (табл. 3).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о наличии взаимосвязи между генотипами AG и GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 и уровнем цистатина С у пациентов с ХНС, в частности более выраженные изменения наблюдаются у пациентов с протеинурической и смешанной формой заболевания. Выявленные ассоциации могут служить важным диагностическим и прогностическим маркером исследуемой патологии.

**Таблица 2**  
**Средние значения цистатина С в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 у пациентов с ХНС в общей группе и у здоровых детей**

**Table 2**  
**The average values of cystatin C depending on the genotypes MMP9 (A-8202G) rs11697325 in patients with CNS in the general group and in healthy children**

| MMP9 (A-8202G) rs11697325 | Основная группа (n=102) | Контрольная группа (n=27) | p-value |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| AA                        | 1,64±2,31               | 1,23±2,55                 | 0,57    |
| AG                        | 2,56±2,38               | 1,22±1,47                 | <0,001  |
| GG                        | 3,38±2,46               | 1,12±2,04                 | <0,001  |

**Таблица 3**  
**Средние значения цистатина С в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 у пациентов с ХНС и здоровых детей**  
**Table 3**  
**The average values of cystatin C depending on genotypes MMP9 (A-8202G) rs11697325 in patients with CNS and healthy children**

| MMP9 (A-8202G) rs11697325 | Макрогематурическая форма (n=35) | Смешанная форма (n=31) | Протеинурическая форма (n=36) | Контрольная группа (n=27) |
|---------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| AA                        | 1,94±2,34                        | 1,81±2,41              | 1,89±2,35                     | 1,23±2,55                 |
| AG                        | 2,04±2,41                        | 3,49±2,56**            | 2,98±1,34**                   | 1,22±1,47                 |
| GG                        | 1,85±2,39                        | 4,11±2,67**            | 4,58±2,72**                   | 1,12±2,04                 |

Примечание: \* p<0,05; \*\* p<0,01; p<0,001.

На следующем этапе мы провели анализ ассоциаций между генами MMP9 (A-8202G) rs11697325 и повышенным уровнем цистатина С (>2,0 мг/л vs <2,0 мг/л) у пациентов с протеинурической и смешанной формой заболевания. Как видно из табл. 4, в группе пациентов с протеинурической и смешанной формой заболевания выявлены достоверно значимый аллельный вариант G и генотип GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325. В группе пациентов аллельный вариант G выявлялся в 1,64 раза чаще, чем в контроле (OR=1,647;  $\chi^2=3,94$  (p=0,046); 95% CI: 1,006>1,647>2,695). Кроме этого, генотип GG данного гена в группе пациентов выявлялся в 2,57 раза чаще, чем в контроле (OR=2,578;  $\chi^2=4,46$  (p=0,034); 95% CI: 1,070>2,578>6,212). Также наши результаты показали, что наличие генотипа AA гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 дает протективный эффект, встречается чаще в группе контроля (OR=0,387;  $\chi^2=4,46$  (p=0,034); 95% CI: 0,161>0,387>0,934) и чаще у пациентов с низким уровнем цистатина С.

Согласно анализам, наличие генотипа AG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 не имеет значительной связи с заболеванием, но встречается незначительно чаще у здоровых лиц контрольной группы (OR=1,551;  $\chi^2=0,91$  (p=0,337); 95% CI: 0,632>1,551>3,804).

Был проведен анализ генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 в зависимости от уровня креатинина. Согласно результатам, в общей группе пациентов уровень креатинина был в 1,28 раза выше при генотипе AG и в 1,46 раза выше при патологическом генотипе GG по сравнению с пациентами, у которых был выявлен генотип AA. По сравнению с контрольной группой установлены достоверно высокие средние показатели уровня креатинина у пациентов с генотипами AG и GG, при этом у пациентов с генотипом AA средний показатель креатинина статистически не отличался от контрольной группы (табл. 4).

Был проведен анализ уровня креатинина в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и различных форм ХНС (табл. 5). Согласно результатам, у пациентов с протеинурической и смешанной формой болезни уровень цистатина С был в 1,57 и 1,92 раза выше при генотипе AG и соответственно в 2,42 и 2,27 раза выше при патологическом генотипе GG по сравнению с пациентами, у которых был выявлен генотип AA. При этом у пациентов с макрогематурической формой заболевания, а также среди здоровых детей контрольной группы в уровнях цистатина С значимых отличий в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 не выявлено.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о наличии взаимосвязи между генотипами AG и GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 и уровнем



**Таблица 4**  
**Средние значения креатинина в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 у пациентов с ХНС в общей группе и здоровых детей**  
**Table 4**  
**The average values of creatinine depending on genotypes MMP9 (A-8202G) rs11697325 in patients with CNS in the general group and healthy children**

| MMP9 (A-8202G) rs11697325 | Основная группа (n=102) | Контрольная группа (n=27) | p-value |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| AA                        | 119,7±21,48             | 89,3±18,51                | 0,39    |
| AG                        | 153,6±25,27             | 86,47±17,14               | <0,001  |
| GG                        | 174,82±20,91            | 93,12±15,03               | <0,001  |

**Таблица 5**  
**Средние значения цистатина С в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 у пациентов с ХНС и здоровых детей**  
**Table 5**  
**The average value of cystatin C depending on the genotypes MMP9 (A-8202G) rs11697325 in patients with CNS and healthy children**

| MMP9 (A-8202G) rs11697325 | Макрогематурическая форма (n=35) | Смешанная форма (n=31) | Протеинурическая форма (n=36) | Контрольная группа (n=27) |
|---------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| AA                        | 116,2±12,34                      | 124,5±15,41            | 132,7±21,3                    | 87,7±14,8                 |
| AG                        | 114,84±13,71                     | 152,93±25,76**         | 168,11±20,1**                 | 92,67±16,47               |
| GG                        | 119,95±12,48                     | 173,21±21,77**         | 172,85±28,7**                 | 93,2±19,24                |

Примечание: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

креатинина у пациентов с ХНС, в частности более выраженные изменения наблюдаются у пациентов с протеинурической и смешанной формой заболевания. Выявленные ассоциации могут служить важным диагностическим и прогностическим маркером в исследуемой группе.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время большое внимание исследователей привлекает альтернативный маркер цистатин С, с помощью которого можно оценить фильтрационную функцию почек. Всем известно, что СКФ (скорость клубочковой фильтрации) рассчитывается с помощью сывороточного креатинина, количество которого зависит от массы тела и пола, и это дает недостоверный результаты анализов. Аналогичными свойствами цистатин С не обладает, поэтому применение этого анализа целесообразно [7].

Определение уровня цистатина С, одного или совместно с креатинином, позволяет более точно выявить СКФ и оценить риск развития почечной недостаточности. При определении СКФ с помощью креатинина СКФ при протеинурической форме была 73,6%, при смешанной форме – 72%, а при определении СКФ цистатином С уровень показателей был ниже, чем при креатинине (56,6; 52,3). Определение количества цистатина С является современным методом диагностики нефритического синдрома у детей и своевременного прогноза и лечения по сравнению

с аналогичными методами диагностики, поэтому цистатин С является более точным маркером СКФ [8].

Был проведен анализ генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в зависимости от уровня цистатина С.

Согласно результатам, в общей группе пациентов уровень цистатина С был в 1,56 раза выше при генотипе AG и в 2,06 раза выше при патологическом генотипе GG по сравнению с пациентами, у которых был выявлен генотип AA. По сравнению с контрольной группой были установлены достоверно высокие средние показатели уровня цистатина С у пациентов с генотипами AG и GG, при этом у пациентов с генотипом AA средний показатель уровня цистатина С статистически не отличался от контрольной группы. Согласно результатам, у пациентов с протеинурической и смешанной формой нефритического синдрома уровень цистатина С был в 1,58 и 1,93 раза выше при генотипе AG и соответственно в 2,44 и 2,27 раза выше при патологическом генотипе GG по сравнению с пациентами, у которых был выявлен генотип AA. При этом у пациентов с макрогематурической формой заболевания, а также среди здоровых детей контрольной группы в уровнях цистатина С значимых отличий в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 не выявлено.

Наши результаты доказывают, что цистатин С является точным диагностическим и прогностическим маркером хронического нефритического синдрома среди педиатрической популяции. Кроме этого, у пациентов с протеинурической и смешанной формой ХНС уровень цистатина С был достоверно выше при наличии у пациентов патологических генотипов. В отличие от предыдущих форм ХНС, у пациентов с макрогематурической формой заболевания в уровнях цистатина С значимых отличий в зависимости от генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 не выявлено.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все хронические заболевания, в том числе хронический нефритический синдром, слабо проявляют себя на начальных стадиях, когда лечение наиболее дешевое и эффективное, а в запущенном состоянии приводят к значительному снижению качества жизни и в итоге к ранней смерти. Сразу предупреждать все болезни невозможно, да в этом и нет необходимости, ведь каждый человек имеет шанс столкнуться лишь с несколькими из них. И этот набор болезней не случаен. Информация о состоянии нашего здоровья и будущих рисках содержится только в наших генах. У каждого человека своя генетическая карта здоровья. Определение генетического риска заболеваний – это превентивная профилактика, путь к созданию генетического паспорта, прогнозированию развития различных болезней [9]. Гены содержат информацию о структуре определенных белков, напрямую влияющих на биохимические процессы в организме. Мутации в генах могут изменить структуру белков и повлиять на физические показатели.

ДНК-анализ позволит узнать, к какому заболеванию с наибольшей вероятностью существует наследственная предрасположенность. На основе этой информации разрабатывается персональная программа, чтобы заранее предпринять меры по предотвращению этих болезней.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bayko S.V. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnosis. *Nephrology dialysis*. 2020;22(1):53–70. (in Russian)
2. Naushabayeva B.A. Abeuova G.N. Chingaev Nephritic syndrome in children: morphological options and treatment. *Pediatric neurology*. 2012;(2):60–63. (in Russian)
3. Obuxova V.A. Pathogenetic mechanisms of development of idiopathic nephrotic syndrome with minimal changes. *Russian Perinatology Bulletin of Pediatrics*. 2014;59(4):10–15. (in Russian)
4. Chesnokova N.P., Morrison V.V., Jevak T.N., Bizenkova M.N. The pathogenesis of renal edema. Scientific review. *Medical sciences*. 2016;(1):75–77. (in Russian)
5. Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. *Nephrology*. 2019;23(5):29. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46. (in Russian)
6. Krutova A.S., Luchaninova V.N., Semeshina O.V., Ni A., Быкова O.G. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in pathophysiological processes in children with kidney diseases. *Pacific Medical Journal*. 2020;(1):11. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-11-15. (in Russian)
7. Bazarova N.S., Ziyadullayev Sh.X. Comprehensive assessment of various forms of chronic chronic nephritic syndrome in children. *Web of scientist: International scientific research journal. Indonesia*. 2022;5(3):12–17. doi: 10.17605/OSF.IO/P2BZX. (in Russian)
8. Sobirjonovna B.N. New aspects of the genetic disposition of various forms of chronic nephritic syndrome in children. *Journal of Universal Science Research*. 2023;1(6):778–782.
9. Bazarova N.S., Ziyadullayev Sh.X. The significance of polymorphic genes of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors in the development of disorder of kidney function in chronic glomerulonephritis in children. *European Journal of Molecular medicine*. 2021 September;1:42–45.



Матылевич О.П.✉, Гришель А.С., Мавричев С.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Радикальная гистерэктомия: обзор клетчаточных пространств, анатомии женского таза и классификаций

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала и анализ, написание статьи – Матылевич О.П.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Гришель А.С.; редактирование и анализ – Мавричев С.А.

**Финансирование:** авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 13.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: [omatylevich@tut.by](mailto:omatylevich@tut.by)

---

### Резюме

Стандартным хирургическим лечением локально нераспространенного рака шейки матки является радикальная гистерэктомия в сочетании с двусторонней тазовой лимфаденэктомией. Однако в настоящее время существуют значительные различия в терминологической оценке топографо-анатомических структур, формирующих клетчаточные пространства таза, в определении связочного комплекса тазовой фасции и несколько классификаций радикальных гистерэктомий. Стандартизация подходов необходима для единообразия формирования и написания хирургических протоколов, а также понимания результатов международных клинических исследований. Поэтому целью настоящего обзора явилось предоставление исторической справки относительно хирургии рака шейки матки, современной номенклатуры содержимого клетчаточных пространств и анатомии женского таза, а также описание существующих классификаций радикальных гистерэктомий.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, радикальная гистерэктомия, двусторонняя тазовая лимфаденэктомия, клетчаточные пространства женского таза

---



Matylevich O., Grishel A., Mavrichiev S.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

## Radical Hysterectomy: Review of Cellular Spaces, Female Pelvic Anatomy and Classifications

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, collection of material and analysis, article writing – Matylevich O.; collection of material and analysis, data processing and article writing – Grishel A.; editing and analysis – Mavrichiev S.

**Funding:** the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 13.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: omatylevich@tut.by

### Abstract

Radical hysterectomy combined with bilateral pelvic lymphadenectomy is the standard surgical treatment for locally advanced cervical cancer. However, there are significant differences in the terminological assessment of the topographic-anatomical structures that form the cellular spaces of the pelvis, the definitions of the ligamentous complex of the pelvic fascia and several classifications of radical hysterectomies. Standardization of approaches is necessary for uniformity in the formation and writing of surgical protocols, as well as understanding the results of international clinical trials. Therefore, the purpose of this review was to provide historical background regarding cervical cancer surgery, modern nomenclature of the contents of cellular spaces and the anatomy of the female pelvis, as well as a description of existing classifications of radical hysterectomies.

**Keywords:** cervical cancer, radical hysterectomy, bilateral pelvic lymphadenectomy, cellular spaces of the female pelvis

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Начало хирургии рака шейки матки (РШМ) относят к 1898 г., когда E. Wertheim выполнил первую абдоминальную расширенную гистерэктомию, результаты 500 радикальных гистерэктомий (РГ) резюмировал в монографии, вышедшей в 1911 г. В начале XX века японские хирурги пытались модифицировать и улучшить технику РГ, предложенную E. Wertheim [1]. В 1921 г. появилась публикация японского хирурга Н. Okabayashi, в которой предлагалось более широкое открытие паравезикальных и параректальных пространств, а также последовательное выделение 2 слоев пузырно-маточной связки – поверхностного и глубокого, позволяющее более полноценно удалить паравезикальную клетчатку с сохранением проходящего между ними мочеочника [2]. В 1945 г. американский хирург J. Meigs опубликовал свою работу по модификации операции, предложенной E. Wertheim. Он обосновал целесообразность выполнения полной тазовой лимфаденэктомии (а не селективной, выполнявшейся до этого) и расширил границы удаления латеральных и задних параметриев [1, 2]. В 1974 г. M. Piver и F. Rutledge разработали классификацию РГ, в которой для хирургического лечения злокачественных новообразований шейки матки было описано

5 типов расширенных гистерэктомий. В основу классификации была положена степень радикальности удаления параметриев [3]. Пройдя сложную историю и эволюцию, РГ стала «золотым стандартом» в лечении пациентов с локализованным РШМ.

В 2007 г. хирургический комитет группы по изучению гинекологического рака (GOG) Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) принял и впервые опубликовал пересмотренный вариант оригинальной классификации M. Piver (1974) [4]. Авторы уточнили основные хирургические критерии РГ, придав классификации практичность и клиническую актуальность, что позволило стандартизировать операции в различных онкогинекологических клиниках Европы.

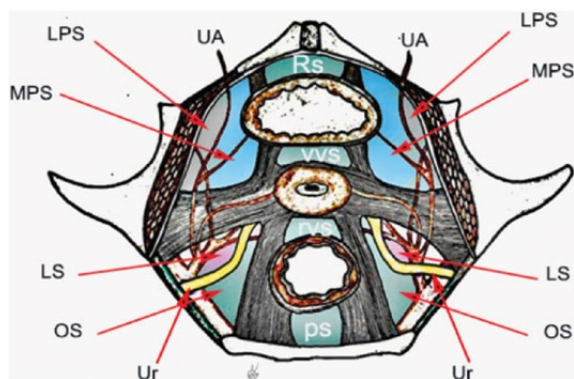
В 2008 г. модификацию этой классификации предложили D. Querleu и C. Morrow [5]. Целью ее была в первую очередь адаптация удаляемого хирургического объема к конкретной клинической ситуации. Классификации M. Piver и D. Querleu лежат в основе современной онкогинекологической хирургии и разработаны при детальном изучении анатомии параметрия.

Для понимания хирургической анатомии радикальных гистерэктомий необходимо глубокое знание клетчаточных пространств малого таза.

## ■ КЛЕТЧАТОЧНЫЕ ПРОСТРАНСТВА МАЛОГО ТАЗА

Органы малого таза занимают срединное положение и не соприкасаются непосредственно со стенками таза, от которых их отделяют париетальные клетчаточные пространства, они располагаются между частями париетальной фасции и висцеральной фасции органов.

Клетчаточные пространства малого таза делятся на париетальные и висцеральные (рис. 1) [6].



**Рис. 1. Пространства женского таза.** UA – облитерированная пупочная артерия; Ur – мочеточник; LPS – латеральное паравезикальное пространство; MPS – медиальное паравезикальное пространство; LS – пространство Лацко; OS – пространство Окабаяши; RS – пространство Ретциуса; VVS – пузырно-вагинальное пространство; RVS – ректовагинальное пространство; PS – пресакральное пространство. Автор Stoyan Kostov, рис. 1 [6]

**Fig. 1. Spaces of the female pelvis.** UA – obliterated umbilical artery; Ur – ureter; LPS – lateral paravesical space; MPS – medial paravesical space; LS – Lacko space; OS – Okabayashi space; RS – Retzius space; VVS – vesicovaginal space; RVS – rectovaginal space; PS – presacral space. Author Stoyan Kostov, Fig. 1 [6]



К париетальным клетчаточным пространствам относят позадилобковое, пельвиоректальное, латеральные париетальные и предкрестцовое [7]. Ниже приводится их подробное описание.

1. Позадилобковое клетчаточное пространство (*spatium retropubicum*) называется пространством Ретциуса. Располагается между париетальной фасцией и висцеральной фасцией мочевого пузыря, его стенками являются: передняя – париетальная фасция (поперечная фасция живота, *fascia transversalis*); задняя – передний листок висцеральной фасции мочевого пузыря; боковые – боковые заслонки (места прикрепления фасции пупочных артерий к париетальной фасции боковой стенки таза), боковые заслонки отделяют позадилобковое пространство от боковых клетчаточных пространств; нижняя – верхняя фасция диафрагмы таза [8].

Содержимое позадилобкового клетчаточного пространства – жировая клетчатка, пузырное венозное сплетение и нижние мочепузырные артерии.

Позадилобковое клетчаточное пространство делится в свою очередь на два: 1) предпузырное пространство, которое ограничено спереди лобковым симфизом и ветвями лобковых костей, а сзади – предпузырной фасцией; 2) предбрюшинное пространство, расположенное между предпузырной фасцией и передним листком висцеральной фасции мочевого пузыря.

2. Пельвиоректальное клетчаточное пространство находится между верхней поверхностью мышцы, поднимающей задний проход, с ее фасцией и наружной поверхностью висцеральной фасциальной капсулы прямой кишки. Пельвиоректальное клетчаточное пространство ограничено: сверху – брюшиной тазового дна; медиально – стенкой прямой кишки; латерально – мышцей, поднимающей задний проход.
3. Боковые париетальные клетчаточные пространства (*spatia lateral*) ограничены спереди боковой фасциальной заслонкой, сзади располагается фасциальный футляр внутренних подвздошных сосудов; латерально – париетальная брюшина, покрывающая боковые стенки таза; медиально – сформированная сухожильная дуга таза и сагиттальные отростки висцеральной фасции; снизу – верхняя фасция диафрагмы таза; сверху – париетальная брюшина, переходящая со стенок малого таза на его органы.

Содержимым латеральных клетчаточных пространств являются внутренние подвздошные сосуды (*a. et v. iliacae internae*), венозные сплетения органов, лимфатические сосуды и узлы, запирающие нервы (*nn. obturatorii*), висцеральные нервные сплетения, нервные стволы крестцового сплетения, мочеточники.

Боковое клетчаточное пространство переходит в клетчатку, расположенную между листками широкой связки матки, параметрий – околоматочное клетчаточное пространство (висцеральное).

4. Предкрестцовое (позадипрямокишечное) клетчаточное пространство (*spatium retrorectale*) ограничено спереди висцеральной фасцией прямой кишки (капсула Амюсса); сзади – предкрестцовой фасцией и крестцом; сбоку – фасциальными футлярами подвздошных сосудов; снизу – тазовой диафрагмой и ее фасцией; сверху пространство непосредственно продолжается в забрюшинное пространство [9].

Содержимым предкрестцового (позадипрямокишечного) клетчаточного пространства являются крестцовая часть симпатического ствола (*pars sacralis trunci sympatici*), крестцовые лимфатические узлы (*nodes lymphatici sacrales*), латеральные и срединная крестцовые артерии (*aa. sacrales mediana et lateralis*), одноименные вены (*vv. sacrales mediana et lateralis*), образующие крестцовое венозное сплетение (*plexus venosus sacralis*), верхние прямокишечные артерия и вена (*a. et v. rectales superiores*).

Висцеральные клетчаточные пространства малого таза представляют собой пространства между стенкой органа и висцеральной фасцией. Соответственно органу, который окружает висцеральная фасция, выделяют: околوماتочное (параметрий), околопузырное, околосагитальное и околопрямокишечное висцеральные клетчаточные пространства [10].

1. Околوماتочное клетчаточное пространство – параметрий – представляет собой скопление клетчатки, расположенное между листками широкой связки матки. Околوماتочная клетчатка наиболее выражена в нижних отделах. Различают переднее и позадишеечную клетчатку.

Границами переднеешеечной клетчатки являются: сверху – брюшина пузырно-маточного углубления; снизу – пузырно-маточная связка; сзади – шейка матки; спереди переднеешеечная клетчатка непосредственно переходит в задний отдел околопузырной клетчатки.

Ниже представлены границы позадишеечной клетчатки:

- 1) спереди – задняя стенка шейки матки;
- 2) сзади – капсула Амюсса;
- 3) сверху – брюшина прямокишечно-маточного углубления;
- 4) снизу – задний свод влагалища.

Преднеешеечная и позадишеечная клетчатка образуют парацервикс.

В толще широкой связки матки находится предпузырный (терминальный) отдел мочеоточника, располагаясь позади *a. uterina*. Клетчатка, которая заполняет эту полость, называется пространством терминального отдела мочеоточника – пространством Ябуки [11, 12]. Переднее околوماتочное клетчаточное пространство выражено слабо, оно отделяет шейку матки от мочевого пузыря.

2. Околосагитальная клетчатка расположена в пузырно-маточной, пузырно-влагалищной связках и прилежит к передней стенке влагалища.
3. Околопузырная клетчатка располагается между висцеральной фасцией и стенкой органа и окружает мочевой пузырь в виде слоя соединительной ткани различной толщины: в области верхушки этот слой тоньше, ближе к основанию он утолщается.
4. Околопрямокишечная клетчатка располагается в пределах фасциального футляра прямой кишки (капсула Амюсса). Подходящими к прямой кишке средними прямокишечными артерией и веной вместе с их фасциальными влагалищами это висцеральное клетчаточное пространство делится на передний, задний и боковые отделы. Боковые отделы, в свою очередь, делятся на медиальные (пространство Окабаяши) и латеральные (пространство Лацко) пространства [12].

Медиальное параректальное пространство – пространство Окабаяши – располагается глубоко в тазу. Ограничено задним листком широкой связки матки и мезоуретером, в нем располагаются подчревный нерв и нижнее подчревное сплетение.



Латеральное параректальное пространство – пространство Лацко – расположено между тазовой стенкой и подвздошными сосудами. Латерально находится внутренняя подвздошная артерия, медиально лежит мочеточник, проксимально находится маточная артерия [12, 13].

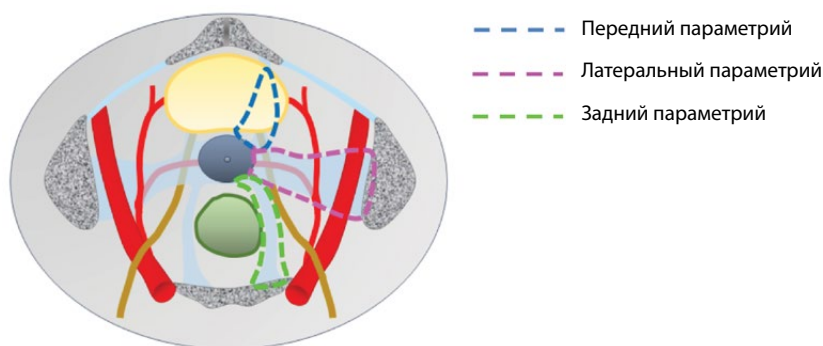
## ■ АНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАДИКАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ

При РШМ удаление параметриев определяет радикальность операции. Параметрии – это соединительная ткань, которая содержит лимфатические узлы и сосуды и формирует связочный аппарат матки, фиксирующий ее к стенкам таза, – пузырно-маточные связки (передний параметрий), кардинальные связки (латеральный параметрий) и крестцово-маточные связки (задний параметрий) [14] (рис. 2).

Параметриальная инвазия может происходить непрерывно (через прямую инфильтрацию парацервикальной ткани) или прерывисто (через опухолевые эмболы в параметриальные лимфатические сосуды с вовлечением параметриальных узлов). Однако не существует единого мнения относительно преобладающего способа метастазирования РШМ в параметрий, а также относительно его основного характера распространения (поражение переднего, заднего или латерального параметрия). Данный факт способствует сохранению дискуссий об идеальном объеме радикального хирургического вмешательства при лечении локализованного РШМ [15].

В недавно обновленных рекомендациях ESGO/ESTRO/ESP 2023 г. по ведению пациенток с РШМ сообщается, что тип РГ (объем параметральной резекции, тип QM A–C2) должен определяться наличием трех прогностических факторов риска [16]. Факторами риска являются: размер опухоли, максимальная стромальная инвазия и лимфоваскулярная инвазия (LVSI). Рекомендации используются для классификации пациентов с низким, средним и высоким риском рецидива и неэффективности лечения (табл. 1). Для каждой категории риска предлагается более одного варианта РГ.

Однако до операции можно точно оценить лишь размер опухоли, тогда как для получения окончательной информации о LVSI и глубине стромальной инвазии необходимо гистологическое исследование хирургического препарата.



**Рис. 2. Схематическое изображение параметриев в поперечном срезе**  
**Fig. 2. Schematic representation of the parametria in cross section**

**Таблица 1**  
**Группы риска в зависимости от местных прогностических факторов и предполагаемого типа РГ**  
**Table 1**  
**Risk groups depending on local prognostic factors and presumed type of RG**

| Класс риска | Размер опухоли | LVSI | Глубина инвазии | Тип РГ |
|-------------|----------------|------|-----------------|--------|
| Низкий      | <2 см          | –    | Внутренняя 1/3  | A/B1   |
| Средний     | <2 см          | +    | Любой           | B2/C1  |
|             | >2 см          | –    | Любой           | B2/C1  |
| Высокий     | >2 см          | +    | Любой           | C1/C2  |

■ **ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ МАЛОГО ТАЗА**

Термин «параметрий» впервые был использован в 1862 г. Рудольфом Вирховом – так он назвал соединительную ткань вокруг шейки матки. В современном понимании это была лишь надвлагалищная часть параметрия, однако термин укрепился в медицинской литературе. Со временем определение параметрия стало более комплексным, однако до сегодняшнего дня остается одним из самых неоднозначных в литературе, описывающей анатомию женского таза [2].

Условно параметрий разделяют на передний, задний и латеральный.

Традиционно под термином «передний параметрий» подразумевают фиброзно-мышечные волокна пузырно-маточной связки (lig. vesico-uterina, Mackenrodt), идущие от задней поверхности мочевого пузыря до передней поверхности шейки матки. Передняя поверхность шейки матки связана с мочевым пузырем рыхлой соединительной тканью, которая, несколько отступив от срединной плоскости, уплотняется в виде фиброзных тяжей (lig. vesico-uterina), которые довольно прочно скрепляют дно мочевого пузыря с боковыми краями шейки. Сбоку от шейки и тела матки в толще соединительной ткани залегают нервы и кровеносные сосуды. Описаны верхние и нижние пучки этой связки, между которыми располагается дистальный отдел мочеточника. Передние пучки пузырно-маточной связки состоят только из соединительнотканых тяжей, по латеральной границе которых проходят мелкие шеечно-пузырные сосуды. Задние, или нижние, пучки пузырно-маточной связки содержат соединительнотканые волокна, идущие вдоль глубокой маточной вены, и ряд непостоянных сопутствующих ей венозных сплетений. Из дополнительных венозных структур чаще всего встречаются средние пузырьные вены. Также в задних отделах этой связки присутствуют нервные структуры и ганглии, резекция которых может приводить к функциональным мочеполовым расстройствам. У 33% пациенток в структуре пузырно-маточной связки определяются лимфатические узлы, являющиеся частью системы лимфооттока и потенциальной зоной метастазирования злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы [17, 18].

Задний параметрий в основном состоит из мышечно-фиброзных волокон крестцово-маточной связки. Связка отходит от задней поверхности шейки матки вблизи перехода ее в тело в виде плоского и постепенно расширяющегося пучка мышц, направляется назад, обходя сбоку прямую кишку, и оканчивается в надкостнице передней поверхности крестца. Элементы связки располагаются медиальнее мочеточников, но латеральнее прямой кишки, дистально крепятся к заднелатеральной поверхности шейки матки, а проксимально – к надкостнице крестцовых позвонков S2–S4.



Термин «латеральный параметрий» заменил понятие «кардинальная связка матки» (lig. cardinale). Впервые эта структура была описана в 1870 г. Н. Savage как утолщение основания широких связок матки. Термин «кардинальная связка» был позже предложен J. Kocks. За время изучения было предложено множество различных определений, в том числе «поперечная связка шейки матки Mackenrodt», но надолго в литературе остались только «кардинальная связка матки» и «латеральный параметрий». Фиброзно-мышечные волокна этой связки начинаются из боковой стенки шейки матки и направляются к периферии и вниз к фасции диафрагмы таза. Латеральный край этой связки прикреплен к фасции таза чуть ниже внутренней подвздошной вены, на 1,5–2,0 см ниже развилки общих подвздошных сосудов [18].

Существующие классификации дают различные наименования одним и тем же анатомическим структурам, широкое использование эпонимов лишь усугубляет терминологическую путаницу. Классификация D. Querleu уделяет особое внимание точности применяемой анатомической терминологии. С целью унификации используемой терминологии предпочтительна замена терминов: «внутренний» – «медиальный», «наружный» – «латеральный», «глубокий» – «каудальный», «поверхностный» – «краниальный», «передний» – «вентральный», «задний» – «дорсальный». Дорсолатеральное прикрепление шейки матки обозначается термином «парацервикс» вместо используемых в литературе терминов «кардинальная связка», «связка Макенродта», «параметрий». Это связано с тем, что международная анатомическая номенклатура определяет параметрий как ткани, окружающие маточную артерию между телом матки и стенкой таза, в которых проходят маточная артерия, поверхностная маточная вена, соответствующие лимфатические сосуды. Более того, структуры, которые

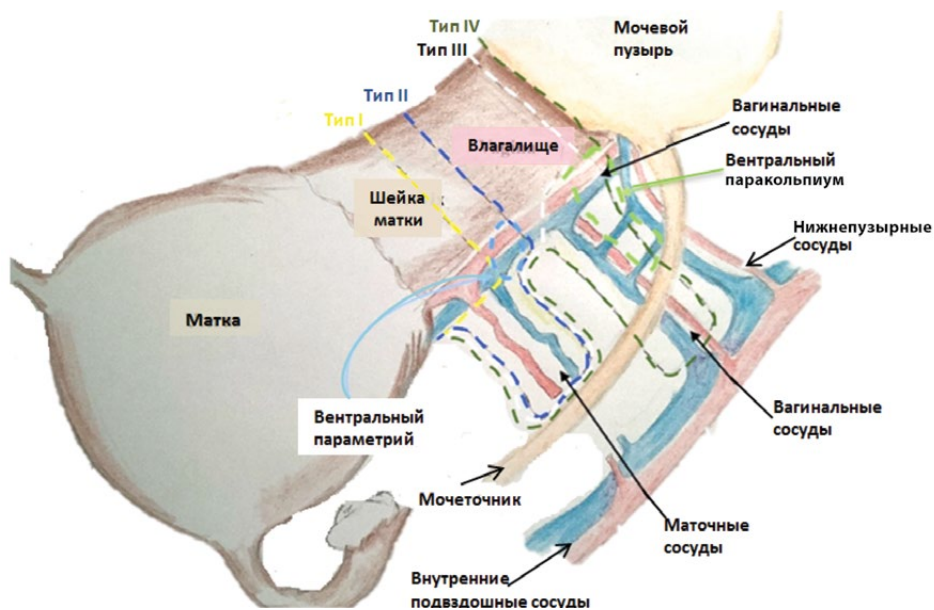


Рис. 3. Графическое изображение I–IV видов радикальных гистерэктомий. Модификация рис. 10 M.Z. Muallem [19]

Fig. 3. Graphic representation of I–IV types of radical hysterectomies. Modification of Fig. 10 by M.Z. Muallem [19]

обозначаются хирургами как «паракольпос», в соответствии с международной анатомической номенклатурой включены в «парацервикс». В парацервиксе выделяют 2 основные части: медиальную, представленную соединительной тканью, и латеральную, состоящую из жировой клетчатки и богатую лимфатическими сосудами. Наиболее четкой анатомической границей между этими частями является терминальный отдел мочеточника [2]. По классификации EORTC выделяют 5 типов РГ (табл. 2, рис. 3 [19]).

Гистерэктомия II–V типов предполагает выполнение систематической тазовой ЛАЭ.

По классификации Querleu – Morrow существует 4 типа РГ (табл. 3).

**Таблица 2**  
**Типы РГ по классификации EORTC**  
**Table 2**  
**Types of RG according to EORTC classification**

| Тип РГ                                              | Описание операции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип I – простая (экстрафасциальная) гистерэктомия   | <ul style="list-style-type: none"><li>■ мочеточники не выделяются;</li><li>■ кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке;</li><li>■ удаление небольшого отрезка влагалищной манжетки</li></ul>                                                                                                                                 |
| Тип II – модифицированная радикальная гистерэктомия | <ul style="list-style-type: none"><li>■ выделение мочеточников до места их впадения в мочевого пузыря;</li><li>■ удаление медиальной половины параметрия;</li><li>■ резекция 1–2 см влагалищной манжетки</li></ul>                                                                                                                                      |
| Тип III – радикальная гистерэктомия                 | <ul style="list-style-type: none"><li>■ удаление en bloc матки, верхней трети влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки;</li><li>■ маточные артерии лигируются у места их отхождения от внутренней подвздошной артерии;</li><li>■ удаление параметриев на всю ширину;</li><li>■ максимальное удаление маточно-крестцовых связок</li></ul> |
| Тип IV – расширенная радикальная гистерэктомия      | <ul style="list-style-type: none"><li>■ удаление периуретральных тканей;</li><li>■ резекция верхней пузырной артерии и 3/4 влагалища</li></ul>                                                                                                                                                                                                          |
| Тип V – частичная экзентерация                      | <ul style="list-style-type: none"><li>■ удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря, ее проводят при прорастании опухоли в мочевого пузырь</li></ul>                                                                                                                                                                                     |

**Таблица 3**  
**Типы РГ по классификации Querleu – Morrow**  
**Table 3**  
**Types of RG according to the Querleu-Morrow classification**

| Тип РГ | Описание операции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип A  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ экстрафасциальная РГ с минимальным иссечением окологеечных тканей;</li><li>■ расположение мочеточников после вскрытия их ложа определяется визуально или пальпаторно, без их мобилизации;</li><li>■ парацервикс пересекается медиальнее мочеточников, но латеральнее шейки матки;</li><li>■ пересечение крестцово-маточной и пузырно-маточной связок у матки;</li><li>■ объем резекции влагалища минимальный, как правило, не превышающий 10 мм, без удаления влагалищной части парацервикса (паракольпоса), на уровне сводов</li></ul> |

Окончание таблицы 3

| Тип РГ                                                                                                                                             | Описание операции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель хирургической операции в данном случае – убедиться, что шейка матки удалена полностью, вместе с адекватным объемом окружающей ткани           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Тип В<br>(В1, В2)                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ пересечение парацервикса на уровне мочеоточника с частичной резекцией крестцово-маточных и пузырно-маточных связок (вскрытие ложа мочеоточников, после чего они оттягиваются латерально, что позволяет выполнить пересечение парацервикса на необходимом уровне без риска травмирования мочеоточников);</li><li>■ удаление задней части нервного пучка, проходящего в парацервиксе, при этом не проводится;</li><li>■ резекция влагиалища выполняется на расстоянии 10 мм от шейки матки или границы опухоли;</li><li>■ при типе В2 дополнительно удаляются лимфатические узлы латеральной части парацервикса</li></ul>                                                                                                                                                                                                                         |
| Данный объем операции соотносится с модифицированной или проксимальной РГ и применим для лечения пациенток с ранними стадиями (IA1 LVSI+, IA2) РШМ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Тип С<br>(С1, С2)                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ пересечение крестцово-маточной связки на уровне прямой кишки и мочепузырно-маточной связки на уровне мочевого пузыря;</li><li>■ полная мобилизация мочеоточников;</li><li>■ объем резекции влагиалища составляет 15–20 мм от шейки матки или границы опухоли;</li><li>■ иссечение соответствующих окологеечных и околовлагинальных тканей;</li><li>■ С1 – крестцово-маточная связка пересекается после выделения гипогастральных нервов, которые целенаправленно отделяются от окружающих тканей с сохранением непрерывности их хода. Пересекаются только маточные ветви тазового сплетения, мочепузырные ветви остаются в латеральной связке мочевого пузыря;</li><li>■ С2 – пересечение всего парацервикса, включая часть, расположенную каудальнее глубокой маточной вены, соответственно удаляются проходящие в данной зоне нервы</li></ul> |
| Данный объем операции применим для лечения пациенток с IB1, IIA1 стадиями РШМ                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Тип D (D1, D2)                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>■ D1 – резекция всего парацервикса вдоль стенок таза вместе со всеми гипогастральными сосудами, включая корешки седалищного нерва, а также нижних ягодичных, внутренних половых и запирающих сосудов;</li><li>■ D2 – удаление гипогастральных сосудов и дополнительная резекция подлежащих фасциальных и мышечных структур</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемой современной хирургии РШМ является отсутствие единых общепринятых анатомических определений, предметом дискуссий до сих пор остаются конкретные границы распространения параметрия, определяющего радикальность выполняемой гистерэктомии. Не прекращается дискуссия об «идеальном объеме» радикального хирургического вмешательства при лечении локализованного РШМ.

В настоящем обзоре нашли отражение историческая справка относительно хирургии РШМ, современные данные и подробное описание клетчаточных пространств и анатомии женского таза, а также изложение существующих классификаций РГ, позволяющих индивидуализировать подходы к лечению начальных стадий РШМ.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kaprin A.D., Novikova E.G., Mukhtarulina S.V. Comparison of different classifications of radical hysterectomies: Complexifying or helping our understanding? *Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. 2016;4:63–71. doi: 10.17116/onkolog20165463-71. (in Russian)
2. Nikogosyan S.O., Gordeev S.S., Tumanyan A.O., Malikhov A.G. Surgical anatomy of the pelvis: role of parametrium. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology*. 2019;9(1):11–8. doi: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-11-18. (in Russian)
3. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obs. Gynecol.* 1974;44:265–272.
4. Mota F., Vergote I., Trimpos J.B., Amant F., Siddiqui N., Del Rio A., Verheijen R., Zola P. Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(5):1136–1138. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01138.x
5. Querleu D., Morrow C.P. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9:297–303.
6. Kostov S., Slavchev S., Dzhenev D., Mitev D., Yordanov A. *Avascular Spaces of the Female Pelvis-Clinical Applications in Obstetrics and Gynecology. J Clin Med*. 2020 May 13;9(5):1460. doi: 10.3390/jcm9051460. PMID: 32414119; PMCID: PMC7291144.
7. Karelina N.R., Uvarova A.S., Hisamutdinova A.R., Zimina M.A., Artyukh L.A. Cellular spaces of the female pelvis. *Russian biomedical research*. 2022;7(2):91–101. doi: 10.56871/2978.2022.82.99.007. (in Russian)
8. Berlev I.V., Belyaev A.M., Smirnova O.A., Starchik D.A., Trifanov Yu.N., Kotiv Kh.B. *Intrafascial spaces in surgery of pelvic tumors in women*. St. Petersburg: Eco-Vector, 2021:59. (in Russian)
9. Lemos N.L., Ribeiro R., Fernandes G.L., Abrão M.S., Moretti-Marques R. Nerve-sparing routes in radical pelvic surgery. *Minimally Invasive Gynecology*. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018:61–75. doi: 10.1007/978-3-319-72592-5\_5
10. Puntambekar S., Nanda S.M., Parikh K. *Laparoscopic Pelvic Anatomy in Females*. Springer Nature Singapore Pte Ltd.: Singapore, 2019; 279 p.
11. Selçuk İ., Ersak B., Tatar İ., Güngör T., Huri E. Basic clinical retroperitoneal anatomy for pelvic surgeons. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;15:259–269.
12. Yabuki Y., Asamoto A., Hoshiba T., Nishimoto H., Nishikawa Y., Nakajima T. Radical hysterectomy: An anatomic evaluation of parametrial dissection. *Gynecologic Oncology*. 2000;77(1):155–63. doi: 10.1006/gyno.1999.5723
13. Berlev I.V., Urmancheeva A.F. *Cervical cancer*. St. Petersburg: Eco-Vector; 2018. (in Russian)
14. Cibula D., Abu-Rustum N.R., Benedetti-Panici P., Köhler C., Raspagliesi F., Querleu D., Morrow C.P. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):264–268.
15. Bianchi T., Grassi T., Bazzurini L., Di Martino G., Negri S., Fruscio R., Trezzi G., Landoni F. Radical Hysterectomy in Early-Stage Cervical Cancer: Abandoning the One-Fits-All Concept. *J. Pers. Med*. 2023;13:1292. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm13091292>
16. Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F., Centeno C., Chargari C., Felix A., Fischerová D., Jahnn-Kuch D., Joly F., Kohler C. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2023;33:649–666.
17. Fujii S., Takakura K., Matsumura N. Precise anatomy of the vesico-uterine ligament for radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):186–91. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.07.041
18. Yabuki Y., Murakami G., Hoshiba T. Redefinition of the pelvic connective tissue: in situ histologic examination. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2011;17(2):60–6.
19. Muallem M.Z. A New Anatomic and Staging-Oriented Classification of Radical Hysterectomy. *Cancers*. 2021; 13(13):3326. <https://doi.org/10.3390/cancers13133326>.



<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.2.023>



Шаханова Ш.Ш., Рахимов Н.М.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

## Выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности, стадии болезни и прерывания беременности

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** авторы внесли одинаково значимый вклад в создание статьи.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: shaxnoza.medic@gmail.com

### Резюме

Злокачественная меланома является одной из наиболее быстрорастущих неоплазий, которая развивается во время беременности. Традиционно установлено, что беременные женщины на момент диагностики имеют менее благоприятный прогноз развития меланомы, чем небеременные. Кроме того, считалось, что последующие беременности повышают частоту рецидивов заболевания. Имеется очень малое количество работ в этом направлении, однако некоторые авторы ретроспективных исследований показывают, что у беременных женщин риск развития меланомы выше, чем у небеременных. Другие авторы отмечают наличие рецепторов к половым гормонам в ткани меланомы, предполагая ее гормон-чувствительность. Однако существует ряд исследований, которые не подтверждают эти выводы.

**Ключевые слова:** меланома, беременность, выживаемость

Shakhanova Sh., Rakhimov N.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

## Survival Rate of Patients with Melanoma of the Skin Depending on the Duration of Pregnancy, Stage of the Disease and Termination of Pregnancy

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors contributed equally to the article.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: shaxnoza.medic@gmail.com

### Abstract

Malignant melanoma is one of the fastest growing neoplasms that develops during pregnancy. Traditionally, it has been established that pregnant women at the time of diagnosis have a less favorable prognosis for the development of melanoma than

non-pregnant women. In addition, subsequent pregnancies were thought to increase the frequency of relapses of the disease. There is a very small amount of work in this direction, however, some authors of retrospective studies show that pregnant women have a higher risk of developing melanoma than non-pregnant women. Other authors note the presence of sex hormone receptors in melanoma tissue, suggesting its hormone sensitivity. However, there are a number of studies that do not support these findings.

**Keywords:** melanoma, pregnancy, survival rate

---

Влияние беременности на клиническое течение и прогноз при меланомах является предметом противоречивых наблюдений и заключений. Известны данные о влиянии некоторых гормонов на пигментную систему и о связи между половыми гормонами и злокачественной меланомой. Было установлено, что в цитоплазме клеток первичной меланомы существуют специальные рецепторы к эстрогенам (John L., Cowey C.L., 2015). Имеются указания на быстрый рост и развитие метастазов у пациентов с меланомой кожи, совпавшие с приемом эстрогенов (Kosary C.L., Altekruze S.F., Ruhl J., et al., 2014). Однако Chao L.X., Patterson S.S., Rademaker A.W. и соавт. (2017) не нашли связи между приемом гормональных контрацептивов и возникновением меланомы. Seebode C. и соавт. (2016) указывают на повышение уровня гормонов в течение беременности, а затем на быстрое его уменьшение после родов. Совершенно очевидно, что изменение гормонального статуса, связанного с беременностью, вызывает активацию пигментных невусов человека. Так, описаны наблюдения, где указывается на то, что во время беременности отмечалось увеличение размеров врожденного невуса и его изъязвление, а после родов или аборта невус подвергался обратному развитию. Эти изменения, по данным большинства исследователей, свидетельствуют о стимулирующем эффекте беременности на меланому (Moan J., Grigalavicius M., Baturaitė Z., et al., 2015).

Seebode C., Lehmann J., Emmert S. (2016) описали наблюдения полной спонтанной регрессии у молодой женщины меланомы кожи молочной железы с метастазами в подмышечные и надключичные лимфатические узлы, наступившей после благополучного завершения беременности.

В отношении влияния беременности на прогноз у женщин с меланомой кожи мнение исследователей разноречно. Robert C., Schachter J., Long G.V. и соавт. (2015) провели подробный ретроспективный анализ 12 беременных и 175 небеременных женщин детородного возраста с меланомой кожи, при котором отметили низкую трех- и пятилетнюю выживаемость (65% и 55%) у беременных женщин по сравнению с небеременными (86% и 83%). На то обстоятельство, что беременность неблагоприятно влияет на течение меланомы, также указывают и другие исследователи (Guy G.P. Jr, Thomas C.C., Thompson T., et al., 2015). Напротив, некоторые авторы считают, что беременность никакого влияния на прогноз при меланоме кожи не оказывает (Seebode C., Lehmann J., Emmert S., 2015).

Ряд исследователей считают, что при оценке влияния беременности на течение и прогноз при меланоме кожи необходимо учитывать степень распространения опухолевого процесса. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. et al. (2015) указывают, что, с одной стороны, при локальной меланоме беременность не влияет на 5-летнюю



и 10-летнюю выживаемость, с другой стороны, при наличии регионарных метастазов явно ведет к диссеминации процесса. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. et al. (2012) отметили, что беременность при локальной меланоме I клинической стадии не ухудшает прогноз, при II стадии заболевания отрицательно влияет на прогноз, при III стадии может распространиться на плод. По данным авторов, пятилетняя выживаемость при I стадии составляет от 50 до 90%, при II стадии – 10–20%, при III стадии – 5%. Также выявили, что беременность при I стадии ухудшает прогноз заболевания. Имеются данные о том, что ранние сроки беременности не влияют на прогноз заболевания, а при сочетании меланомы и беременности в поздних сроках прогноз ухудшается.

В отношении сохранения беременности у женщин, больных меланомой кожи, мнения исследователей разноречивы. По данным некоторых авторов, прерывание беременности как в ранних, так и в поздних сроках не улучшает клинического течения меланомы. Однако авторы предполагают, что терапевтический аборт в поздние сроки беременности может значительно ускорить процесс метастазирования, в связи с чем они рекомендуют сохранение беременности в поздних сроках. Также не считают прерывание беременности абсолютно показанным во всех случаях. Robert C., Schachter J., Long G.V. и соавт. (2015) указывают, что вопрос о сохранении беременности в I клинической стадии должен решаться индивидуально. Когда же есть регионарные метастазы, беременность значительно ухудшает прогноз и поэтому должна обязательно прерываться. В то же время отмечается, что ни роды, ни аборт не показали прогрессирующего течения меланомы, когда она возникла на фоне беременности.

Учитывая большой интерес к данной проблеме и неясности в ряде вопросов, касающихся течения меланомы во время беременности, мы решили ретроспективно проанализировать истории болезни 102 беременных женщин, страдавших меланомой кожи, находившихся на обследовании и лечении в РСНПМЦО и Р с 1990 по 2023 г., что в целом составило 5% от всех 2018 пациенток с меланомой, лечившихся в этот период. 3-летняя, 5-летняя и 10-летняя выживаемость среди этой группы из 102 беременных женщин сравнивалась по показателям выживаемости с группой из 42 женщин, заболевших меланомой кожи в период лактации, с группой из 599 женщин, заболевших в детородном возрасте, с нормальным менструальным циклом, у которых во время заболевания беременности не было (контрольная группа).

Диагноз у всех пациентов был подтвержден данными гистологического исследования. Все группы пациентов при сравнении их по возрасту, локализации первичной опухоли, уровню инвазии и толщине опухоли были аналогичными.

Распределение беременных женщин с меланомой кожи по возрасту было следующим: до 19 лет – 3 (3%), от 20 до 29 лет – 55 (54%), от 30 до 39 лет – 40 (39%), 40 лет и старше – 4 (4%). Самой молодой женщине было 18 лет, самой старшей – 43 года. Средний возраст составил  $28,7 \pm 0,6$  года. Самой молодой женщине в контрольной группе было 18 лет, самой старшей – 40 лет. Средний возраст в этой группе составил  $32,0 \pm 0,2$  года.

Локализация первичной опухоли у беременных с меланомой и в контрольной группе представлена в табл. 1.

Следует отметить, что, как и обычно у женщин с меланомой кожи, у беременных наиболее часто опухоль локализовалась на нижних конечностях и туловище.

**Таблица 1**  
**Распределение беременных женщин и пациенток контрольной группы в зависимости от локализации первичной опухоли**  
**Table 1**  
**Distribution of pregnant women and control group patients depending on the location of the primary tumor**

| Локализация опухоли | Беременные женщины |      | Контрольная группа |      |
|---------------------|--------------------|------|--------------------|------|
|                     | абс.               | %    | абс.               | %    |
| Голова, шея         | 15                 | 14,7 | 68                 | 11,3 |
| Туловище            | 34                 | 33,3 | 194                | 32,2 |
| Верхние конечности  | 5                  | 4,9  | 70                 | 11,7 |
| Нижние конечности   | 48                 | 47,1 | 267                | 44,6 |
| Всего               | 102                | 100  | 599                | 100  |

В группе беременных женщин с меланомой в наблюдении опухоль была первично-множественной, причем обе опухоли локализовались на нижней конечности.

При гистологическом исследовании препаратов наиболее часто (79,13) встречалась узловая меланома. Уровень инвазии опухолевых клеток по Кларку определен у 4 беременных из 131 пациентки контрольной группы. Толщина опухоли по Бреслоу определена у 32 беременных и у 129 пациенток контрольной группы (табл. 2).

Из таблицы видно, что, как у беременных, так и в контрольной группе наиболее часто встречался 2-й уровень инвазии (79,5% и 80,9% соответственно), так же, как и у беременных, в контрольной группе преобладали опухоли толщиной более 1,5 мм – 81,1% и 76%.

При поступлении на лечение у 82 (80,4%) беременных и у 477 (79,6%) пациенток контрольной группы процесс был локальным (I клиническая стадия). У 13 (12,7%)

**Таблица 2**  
**Распределение беременных женщин и пациенток контрольной группы в зависимости от уровня инвазии и толщины опухоли (3 мм)**  
**Table 2**  
**Distribution of pregnant women and control group patients depending on the level of invasion and tumor thickness (3 mm)**

| Морфологические признаки    | Беременные женщины |      | Контрольная группа |      |
|-----------------------------|--------------------|------|--------------------|------|
|                             | абс.               | %    | абс.               | %    |
| <b>Уровень инвазии</b>      |                    |      |                    |      |
| I                           | 0                  | 0    | 1                  | 0,8  |
| II                          | 3                  | 6,8  | 13                 | 9,9  |
| III                         | 20                 | 45,5 | 55                 | 2    |
| IV                          | 15                 | 34,1 | 51                 | 38,9 |
| V                           | 6                  | 13,6 | 11                 | 8,4  |
| <b>Толщина опухоли в мм</b> |                    |      |                    |      |
| 0,74                        | 1                  | 3,1  | 4                  | 3,1  |
| 0,75–1,49                   | 5                  | 15,7 | 27                 | 20,9 |
| 1,50–2,99                   | 9                  | 28,1 | 41                 | 31,8 |
| 3,00–4,99                   | 8                  | 25   | 34                 | 26,4 |
| 5,00 и более                | 9                  | 28,1 | 23                 | 17,8 |



беременных и у 91 (15,2%) пациентки контрольной группы процесс был локально-регионарным (II стадия). А у 7 (6,9%) беременных и у 31 (5,2%) пациентки контрольной группы уже имелись отдаленные метастазы (III стадия).

Для изучения влияния беременности на прогноз при меланоме кожи, как было указано выше, мы провели анализ выживаемости 102 женщин, у которых меланома возникла на фоне беременности, и у 599 женщин в детородном возрасте, у которых во время заболевания меланомой беременности не было (контрольная группа). Результаты исследования этих пациенток по клиническим стадиям заболевания и в целом представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при меланоме кожи в I стадии у беременных женщин 3-летняя, 5-летняя и 10-летняя выживаемость составила 65,2%, 44,4% и 26,0% соответственно, а у небеременных – соответственно 70,9%, 53,6% и 43,0%. Выживаемость

**Таблица 3**  
**Выживаемость пациенток с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности и от клинической стадии болезни**  
**Table 3**  
**Survival rate of patients with melanoma of the skin depending on the duration of pregnancy and the clinical stage of the disease**

| Группы пациентов          | Клин. стадия болезни | Число пациенток (%) | Выживаемость |           |           | Медиана выживаемости (мес.) |
|---------------------------|----------------------|---------------------|--------------|-----------|-----------|-----------------------------|
|                           |                      |                     | 3 года       | 5 лет     | 10 лет    |                             |
| 1-я половина беременности | I                    | 60 (79)             | 70,1±6,1     | 50,6±7,8  | 35,1±8,7  | 60,8±15,2                   |
|                           | II                   | 12 (15,8)           | 40,9±15,6    | 40,9±15,6 | –         | 21,3±5,1                    |
|                           | III                  | 4 (5,2)             | –            | –         | –         | 8,0±4,0                     |
| 2-я половина беременности | I                    | 22 (84,6)           | 52,5±11,7    | 27,0±12,2 | 18,0±11,0 | 40,0±30,2                   |
|                           | II                   | 1 (3,9)             | –            | –         | –         | 18,0±6,0                    |
|                           | III                  | 3 (11,5)            | –            | –         | –         | 6,0±3,4                     |
| Период лактации           | I                    | 31 (73,8)           | 75,4±8,7     | 54,4±10,9 | 28,5±12,8 | 75,6±15,0                   |
|                           | II                   | 9 (21,4)            | 29,1±17,2    | 14,5±13,4 | –         | 22,2±5,6                    |
|                           | III                  | 2 (4,8)             | –            | –         | –         | –                           |
| Контрольная группа        | I                    | 477 (76,6)          | 70,9±2,2     | 53,6±2,6  | 43,0±2,8  | 69,8±11,2                   |
|                           | II                   | 91 (15,2)           | 29,6±5,0     | 23,6±4,8  | 17,9±4,6  | 23,3±3,1                    |
|                           | III                  | 31 (5,2)            | 5,6±4,4      | 5,6±4,2   | –         | 8,3±1,5                     |

**Таблица 4**  
**Выживаемость беременных и небеременных пациенток с меланомой кожи**  
**Table 4**  
**Survival rate of pregnant and non-pregnant patients with skin melanoma**

| Группа пациентов | Клин. стадия болезни | Число пациенток (%) | Выживаемость, % |           |          | Медиана выживаемости (мес.) |
|------------------|----------------------|---------------------|-----------------|-----------|----------|-----------------------------|
|                  |                      |                     | 3 года          | 5 лет     | 10 лет   |                             |
| Беременные       | I                    | 82 (80,4)           | 65,2±5,8        | 44,4±6,7  | 26,0±7,4 | 55,0±8,2                    |
|                  | II                   | 13 (12,7)           | 37,0±14,6       | 37,0±14,6 | –        | 20,6±4,3                    |
|                  | III                  | 7 (6,9)             | –               | –         | –        | 7,0±2,6                     |
| Контроль         | I                    | 477 (79,6)          | 70,9±2,2        | 53,6±2,6  | 43,0±2,8 | 69,8±11,2                   |
|                  | II                   | 91 (15,2)           | 29,6±5,0        | 23,6±4,8  | 17,9±4,6 | 23,3±3,1                    |
|                  | III                  | 31 (5,2)            | 5,6±4,4         | 5,6±4,2   | –        | 8,3±1,5                     |
| Беременные       | Все стадии           | 102 (100)           | 57,0±5,3        | 37,7±6,9  | 22,0±6,3 | 48,8±8,7                    |
| Контроль         |                      | 599 (100)           | 61,0±2,1        | 46,4±2,3  | 36,8±2,4 | 49,6±10,2                   |

у беременных женщин с локальной меланомой I стадии была ниже, чем у небеременных, однако достоверные различия между ними выявлены только в 10-летние сроки ( $p < 0,05$ ). Как при II, так и при III стадии между беременными и небеременными женщинами с меланомой достоверных различий в выживаемости во все сроки наблюдения нами не выявлено. Независимо от клинической стадии в целом установлена достоверно низкая 10-летняя выживаемость у всех беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы – соответственно 22% и 35,8% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, полученные результаты показали, что беременность неблагоприятно влияет на прогноз при меланоме кожи. Выявлена достоверно низкая выживаемость как при локальной меланоме I клинической стадии, так и в целом у всех беременных женщин независимо от стадии заболевания по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы.

Все 102 беременные женщины с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности были разделены на 2 группы:

- 1) 76 (74,5%) пациенток, у которых клинические проявления меланомы возникли в 1-й половине беременности;
- 2) 26 (25,5%) пациенток, у которых меланома возникла во 2-й половине беременности.

Мы проанализировали выживаемость женщин с меланомой в 1-й и 2-й половине беременности по стадиям и эти результаты сравнили с выживаемостью пациенток в контрольной группе и в группе, где меланома возникла в период лактации. Результаты этих исследований представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, выживаемость во всех стадиях у пациенток с меланомой кожи в 1-й половине беременности и в период лактации была выше, чем у пациенток во 2-й половине беременности, однако различия оказались статистически недостоверными. Можно также отметить, что показатели выживаемости при I клинической стадии в 1-й половине беременности существенно не отличались от данных пациенток контрольной группы, а во 2-й половине беременности выявлена достоверно низкая 5-летняя и 10-летняя выживаемость по сравнению с небеременными женщинами с меланомой в контрольной группе.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что во всех стадиях меланомы кожи выживаемость была ниже во 2-й половине беременности по сравнению с 1-й половиной и периодом лактации. Выживаемость пациенток с I клинической стадией в 1-й половине беременности существенно не отличалась от таковой в контрольной группе, а во 2-й половине беременности отмечена достоверно низкая 5-летняя и 10-летняя выживаемость. Следовательно, низкие показатели выживаемости у пациенток с меланомой кожи III стадии нужно отнести за счет тех женщин, у которых меланома проявилась во 2-й половине беременности. Возможно, имеет значение высокий уровень эстрогенов и соматотропина, наблюдавшийся именно в этот период беременности, а действие этих гормонов проявляется в стимуляции и пролиферации, в том числе и опухолевой.

Из 102 беременных женщин с меланомой кожи судьбу последней беременности нам не удалось выяснить только у 2 пациенток. Из 100 пациенток беременность была сохранена у 60 и прервана у 40. В 1-й половине беременности была сохранена у 36 и прервана у 39, а во 2-й половине беременности была сохранена у 2+ и прервана только у одной, которая умерла спустя 42 мес. от метастазов меланомой в головной



мозг. Анализ выживаемости в зависимости от прерывания беременности в 1-й и во 2-й ее половине, а также в целом независимо от сроков беременности представлен в табл. 5. Можно отметить, что в 1-й половине беременности в группе пациенток, где беременность была сохранена, выживаемость была выше по сравнению с пациентками, которым проводилось прерывание беременности, однако статистически значимые различия имели место лишь при оценке 5-летней выживаемости, что составило соответственно 56,5% и 28% ( $p<0,05$ ). В целом, независимо от сроков беременности, 5-летняя и 10-летняя выживаемость и медиана были выше у всех женщин с меланомой, которым беременность была сохранена, по сравнению с теми, которые беременность прервали, однако различия между ними были статистически недостоверными.

Нами также проведен анализ выживаемости беременных женщин с меланомой в зависимости от клинической стадии, сроков беременности и времени ее прерывания (табл. 6).

Можно отметить, что при I клинической стадии в 1-й половине беременности 3-летняя, 5-летняя и 10-летняя выживаемость и ее медиана были выше у тех пациенток, где беременность была сохранена, по сравнению с теми, у которых беременность прервана, однако достоверные различия между ними выявлены только при оценке 5-летней выживаемости, что составило соответственно 66,5 (33,3%,  $p<0,05$ ). Напротив, при II клинической стадии болезни в эти же сроки беременности показатели 3-летней и 5-летней выживаемости были выше у женщин, которым было произведено прерывание беременности, по сравнению с теми, которым беременность была сохранена; различия статистически достоверны. Выявить достоверные различия в выживаемости у пациенток с II–III клинической стадией заболевания из-за малого числа наблюдений в сравниваемых группах не представилось возможным.

Из таблицы также видно, что при изучении выживаемости независимо от сроков беременности показатели 3-летней выживаемости I стадии были выше у пациенток, которым произведено прерывание беременности. Напротив, 5-летняя и 10-летняя выживаемость были выше у пациенток, которым беременность сохранена, однако все эти различия оказались недостоверными. Также не выявлены достоверные различия 3-летней и 5-летней выживаемости во II стадии, хотя выживаемость была выше

**Таблица 5**  
**Выживаемость пациенток с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности и времени ее прерывания, а также в целом независимо от сроков беременности**  
**Table 5**  
**The survival rate of patients with melanoma of the skin, depending on the duration of pregnancy and the time of its termination, as well as in general, regardless of the duration of pregnancy**

| Клинические признаки      | Прерывание беременности было +, не было – | Число пациенток | Выживаемость, % |           |           | Медиана выживаемости (мес.) |
|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------|-----------------------------|
|                           |                                           |                 | 3 года          | 5 лет     | 10 лет    |                             |
| 1-я половина беременности | +                                         | 36              | 66,0±8,8        | 55,5±9,7  | 39,5±11,3 | 68,3±18,3                   |
|                           | –                                         | 39              | 56,4±8,5        | 28,0±9,5  | 18,6±9,9  | 42,6±13,5                   |
| 2-я половина беременности | +                                         | 24              | 38,7±11,0       | 19,3±11,1 | 9,6±8,8   | 29,8±8,1                    |
|                           | –                                         | 1               | 100±0,0         | –         | –         | 42,0±6,0                    |
| Все беременные            | –                                         | 60              | 54,8±7,1        | 41,6±7,1  | 22,6±8,1  | 52,7±11,6                   |
|                           | +                                         | 40              | 57,7±8,4        | 26,7±9,2  | 17,8±9,5  | 42,2±10,8                   |

**Таблица 6**  
**Выживаемость пациенток с меланомой кожи в зависимости от сроков беременности, стадии болезни и прерывания беременности**  
**Table 6**  
**Survival rate of patients with melanoma of the skin depending on the duration of pregnancy, stage of the disease and termination of pregnancy**

| Группа пациен-тов           | Клин. стадия болезни | Прерывание беременно-сти было +, не было – | Число паци-ентов | Выживаемость, % |           |           | Медиана выжива-емости (мес.) |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------|-----------|------------------------------|
|                             |                      |                                            |                  | 3 года          | 5 лет     | 10 лет    |                              |
| 1-я по-ловина беремен-ности | I                    | +                                          | 31               | 72,1±9,0        | 66,5±9,9  | 45,4±12,7 | 90,5±25,3                    |
|                             |                      | –                                          | 29               | 67,8±9,4        | 33,3±11,2 | 22,2±11,7 | 49,9±10,6                    |
|                             | II                   | +                                          | 5                | 25,0±21,6       | 25,0±21,6 | –         | 20,0±4,0                     |
|                             |                      | –                                          | 6                | 42,4±22,0       | 42,4±22,0 | –         | 19,7±16,3                    |
|                             | III                  | +                                          | 0                | –               | –         | –         | –                            |
|                             |                      | –                                          | 4                | –               | –         | –         | 8,0±4,0                      |
| 2-я по-ловина беремен-ности | I                    | +                                          | 20               | 46,6±12,4       | 23,3±13,2 | 11,6±10,5 | 34,5±6,8                     |
|                             |                      | –                                          | 1                | 100±0,0         | –         | –         | 42,0±6,0                     |
|                             | II                   | +                                          | –                | –               | –         | –         | 18,6±6,0                     |
|                             |                      | –                                          | 0                | –               | –         | –         | –                            |
|                             | III                  | +                                          | 3                | –               | –         | –         | 6,0±3,4                      |
|                             |                      | –                                          | 0                | –               | –         | –         | –                            |
| Все бере-менные             | I                    | –                                          | 51               | 61,9±7,6        | 51,0±8,5  | 27,1±9,6  | 61,0±14,6                    |
|                             |                      | +                                          | 30               | 69,1±1,0        | 31,6±10,8 | 21,1±11,2 | 48,4±11,0                    |
|                             | II                   | –                                          | 6                | 20,0±17,9       | 20,0±17,9 | –         | 19,5±3,3                     |
|                             |                      | +                                          | 6                | 42,4±22,0       | 42,4±22,0 | –         | 19,7±16,3                    |
|                             | III                  | –                                          | 3                | –               | –         | –         | 6,9±3,4                      |
|                             |                      | +                                          | 4                | –               | –         | –         | 8,0±4,0                      |

у тех, у кого произведено прерывание беременности. При I стадии показатели выживаемости по медиане были выше у пациенток, которым производилось прерывание беременности, по сравнению с пациентками, которым беременность сохранена, однако вновь различия оказались статистически недостоверными. На основании этих данных можно предполагать, что прерывание беременности при III стадии как в 1-й, так и во 2-й половине беременности не изменяет прогрессирующего течения заболевания.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что беременность оказывает неблагоприятное влияние на прогноз при меланоме кожи. Выявлена статистически значимая низкая 10-летняя выживаемость у беременных женщин как при локальной меланоме, так и в целом независимо от клинической стадии ( $p<0,05$ ). Прогноз у беременных женщин с меланомой во многом зависит от сроков беременности и клинической стадии болезни. Выживаемость в 1-й половине беременности и в период лактации выше, чем выживаемость во 2-й половине беременности. Показатели выживаемости при I стадии в 1-й половине беременности существенно не отличаются от показателей контрольной группы, а во 2-й половине беременности отмечена достоверно низкая 5-летняя и 10-летняя выживаемость по сравнению с небеременными женщинами с меланомой ( $p<0,05$ ).



Прерывание беременности в 1-й ее половине у пациенток с меланомой в I стадии ухудшает, а при II стадии – улучшает прогноз заболевания. Выявлена статистически значимая высокая 5-летняя выживаемость у пациенток в 1-й половине беременности при меланоме II стадии, которым беременность была сохранена, по сравнению с пациентками, которым произведено прерывание беременности ( $p < 0,05$ ). Прерывание беременности у женщин с меланомой III стадии как в 1-й, так и во 2-й ее половине не изменяет прогрессирующего течения меланомы.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alexander A., Harris R.M., Grossman D. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):293–8.
2. Chao L.X., Patterson S.S., Rademaker A.W. Melanoma perception in people of color: A targeted educational intervention. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):419–427.
3. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin L.G. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer (the role of sentinel lymph nodes study). *Vopr Onkol.* 2016;62(6):807–811.
4. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. ed. by. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.
5. Gupta A., Driscoll M.S. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):287–92.
6. Guy G.P. Jr, Thomas C.C., Thompson T. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections – United States, 1982–2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(21):591–6.
7. Johansson A.L., Andersson T.M., Plym A. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1093–101.
8. John L., Cowey C.L. The rapid emergence of novel therapeutics in advanced malignant melanoma. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5(3):151–69.
9. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Molecular Biology.* 2014;48(3):384–9.
10. Kosary C.L., Altekruse S.F., Ruhl J. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: Collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer.* 2014;120(Suppl 23):3807–3814.
11. Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *BJOG.* 2012;119(13):1572–82.
12. Li W.Q., Cho E., Weinstock M.A. Epidemiological assessments of skin outcomes in the nurses' health studies. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1677–1683.
13. Maleka A., Enblad G., Sjörs G. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):e192-3. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2870.
14. Moan J., Grigalavicius M., Baturaite Z. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(1):26–35.
15. Nijman T.A., Schutter E.M., Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2012;2(2):63–4.
16. Nikolaou V.A., Stratigos A.J., Flaherty K.T. Melanoma: new insights and new therapies. *Journal of Investigative Dermatology.* 2012;132(3):854–63.
17. Reed K.B., Brewer J.D., Lohse C.M. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):328–34.
18. Robert C., Schachter J., Long G.V. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med.* 2015;372(26):2521–32.
19. Seebode C., Lehmann J., Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1371–8.
20. Slingluff C.L., Reintgen D.S., Vollmer R.T. Malignant melanoma arising during pregnancy. *Ann. Surg.* 1990;211(5):552–9.
21. World Health Organization (WHO) [Internet]: *Electron. journal.* Available at: <http://www.who.int/topics/ru> (accessed 28 November 2022).
22. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. Regulation of insulin-like growth NF- $\kappa$ B proteasome system in endometrial cancer. *Molecular Biology.* 2012;46(3):407–13. (in Russian)
23. Franzants E.M., Bandovkina V.A., Komarova E.F. Hormonal profile of melanoma and its surrounding tissues. *Molecular Medicine.* 2014;6. (in Russian)



Тилляшайхов М.Н.<sup>1,3</sup>, Бойко Е.В.<sup>1</sup>✉, Хасанов Ш.Т.<sup>1</sup>, Рахматуллаев Б.Х.<sup>1</sup>,  
Алламова Ш.М.<sup>1</sup>, Туксанов А.И.<sup>2</sup>, Иброхимов С.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

## Диагностика и лечение сочетанного почечно-клеточного рака с эхинококкозом почки

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** существенный вклад в замысел – Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В.; дизайн исследования – Хасанов Ш.Т.; сбор данных – Рахматуллаев Б.Х.; анализ и интерпретация данных – Туксанов А.И., Иброхимов С.С.; подготовка статьи – Бойко Е.В., Алламова Ш.М.; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Тилляшайхов М.Н.

Подана: 15.02.2024

Принята: 12.04.2024

Контакты: boykoelena82@mail.ru

### Резюме

Данная публикация посвящена редким случаям совмещения паразитарного поражения почки с опухолевым изменением ее паренхимы. Немалая опасность инфицирования паразитарных кист, гнойных распадов с последствиями пиелонефрита и пионефроза у пациентов усугублялась негативными результатами при наличии в данном случае ракового процесса. В обоих случаях имеющийся процесс обнаружен случайно, при обращении пациентов по поводу жалоб, не связанных с данной патологией. С учетом размеров опухолевых узлов и признаков инфильтрации в собирательную систему перспективным показанием явилось оперативное вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии. Наличие паразитарной кисты удаленной почки обнаружено после исследования макропрепарата. Ввиду трудностей на этапе обследования в выявлении характера небольших кистозно-солидных образований следует вывод о наличии риска упущения опасных для жизни патологий почек.

**Ключевые слова:** эхинококкоз почки, почечно-клеточный рак, эхинококковая киста, радикальная нефрэктомия, компьютерная томография



Tillyashaykhov M.<sup>1,3</sup>, Boyko E.<sup>1</sup>, Khasanov Sh.<sup>1</sup>, Rakhmatullaev B.<sup>1</sup>, Allamova Sh.<sup>1</sup>,  
Tuksanov A.<sup>2</sup>, Ibrokhimov S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology  
and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery  
named after. Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

## Diagnosis and Treatment of Combined Renal Cell Carcinoma with Renal Echinococcosis

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** significant contribution to the idea – Tillyashaykhov M., Boyko E.; research design – Khasanov Sh.; data collection – Rakhmatullaev B.; data analysis and interpretation – Tuksanov A., Ibrokhimov S.; preparation of the article – Boyko E., Allamova Sh.; final approval of the version of the article for publication – Tillyashaykhov M.

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 12.04.2024

Contacts: boykoelena82@mail.ru

### Abstract

This publication is devoted to rare cases of combined parasitic kidney damage in the presence of tumor changes in the parenchyma of the kidney. The considerable danger of infection of parasitic cysts, purulent decay with consequences of pyelonephritis and pyonephrosis in patients was aggravated by the dire consequences in the presence of a cancerous process in this case. In both cases, the existing process was discovered by chance, when patients addressed complaints not related to this pathology. Considering the size of the tumor nodes and signs of infiltration into the collecting system, surgical intervention in the amount of radical nephrectomy was a promising indication. The presence of a parasitic cyst in a removed kidney was discovered after examining a macroscopic specimen. Having difficulties at the stages of examination in identifying the nature of small cystic-solid formations, the conclusion follows that there is a risk of missing life-threatening kidney pathologies.

**Keywords:** echinococcosis of the kidney, renal cell carcinoma, echinococcal cyst, radical nephrectomy, computed tomography

Рак почки – это наиболее обсуждаемая онкоурологическая патология в связи с высокой смертностью и увеличением заболеваемости.

Среди онкоурологической заболеваемости в Узбекистане рак почки устойчиво занимает 3-е место. Средний возраст пациентов составил  $48 \pm 3$  года, причем у мужчин эта болезнь встречается в 2 раза чаще. Светло-клеточный рак является наиболее частым новообразованием почки – до 60–70% всех опухолей [1]. Впервые опухоли почек были описаны Ф. Кеніг, в дальнейшем более подробные описания, которых придерживались многие годы, представил в 1883 г. Grawitz – с характерной гистологической структурой из больших и светлых клеток с пенистой протоплазмой,

сходной с клетками надпочечника и не похожей ни на одну опухоль, развившуюся в организме человека [2, 3]. В настоящее время рак почечной паренхимы называют почечно-клеточным раком почки (ПКР).

В течение долгого времени опухоли почки могут оставаться бессимптомными, диагностируют такие случаи чаще при обращении пациентов по поводу других заболеваний. В поздней стадии это заболевание чаще всего проявляется характерной клинической триадой: опухоль, боли, гематурия.

С улучшением диагностики на основе современных инструментальных исследований на сегодняшний день не составляет труда с точностью диагностировать случаи ПКР. Данные УЗИ и КТ описывают типичные изменения, свойственные опухолевому процессу в почке. Исключением могут быть лишь те редкие случаи, когда несколько различных по структуре процессов могут сочетаться в одном органе, что в значительной мере усложняет их диагностику [4, 5].

В нашем случае пациентам в дооперационный период с применением специальных методов диагностики был выставлен диагноз почечно-клеточного рака в различных стадиях. Послеоперационный диагноз этих пациентов осложнился тем, что при ревизии макропрепарата удаленной почки на фоне рака также имело место эхинококковое поражение. Это крайне редкая патология, когда возможны образования кист в самой опухоли (по мнению Enemm, у 1% из 579 опухолей) [6].

По данным Afsar H., 1994 г., данный вид паразитарного поражения обуславливается развитием в органе пузырьчатой, гидатидозной стадии ленточного гельминта (*Taenia echinococcus*).

Эхинококкоз почки как самостоятельное заболевание – сравнительно редкая форма эхинококкоза и колеблется между 1,5–3% эхинококкоза у человека даже в тех областях, где гидатидная болезнь является эндемической [7–9]. Самые высокие показатели зарегистрированных случаев заболеваний эхинококкозом на сегодняшний день отмечаются в Индии.

Заражение человека эхинококкозом происходит при попадании в желудочно-кишечный тракт зрелых яиц паразита от первичного хозяина – домашних животных (при проглатывании зараженной воды или овощей).

Ввиду анатомических особенностей (*v. portae*) до 70% эхинококковых финок оседает в печени – первом фильтре, до 20% в легких – втором фильтре и 10% достигают других органов – третий фильтр (Deve) [10]. В 90% случаев это односторонний процесс, что облегчает тактику лечения при интактной противоположной почке. Одной из причин поздней диагностики процесса, по мнению L.A. Surraco, является то, что эхинококковые финки в почке поселяются в паренхиме, клинически не проявляя себя, и только при объемных разрушениях паренхиматозной ткани прорастают в почечную капсулу или лоханку, менее благоприятную для них среду.

В диагностике кистозных образований играют большую роль ультразвуковое и компьютерное сканирование [11, 12].

Представляем описание собственного наблюдения 2 случаев не распознанного в дооперационном периоде эхинококкоза почки при явном раке почки той же локализации.

**История болезни № 7630.** Пациент И., 1941 г., поступил в отделение для оперативного лечения по поводу опухоли левой почки cT1NxM1, метастазы в позвоночник. Жалобы при поступлении на боли в поясничном отделе позвоночника



последние полгода. На КТ выявлены признаки объемного образования на уровне VL5, VS1, VS2, VS3 позвонков с прорастанием в спинномозговой канал (рис. 1). Объемное образование левой почки? (не исключен вариант паразитарной кисты?). УЗИ: органы брюшной полости без видимых патологических изменений. Правая почка без особенностей. Левая почка 96×58, в/з по передне-медиальной поверхности образование 80×67×69 мм с прорастанием паренхимы, деформирующее ЧЛС. Структура образования смешанная, внутри имеются полостные структуры диаметром до 16 мм. Вывод: опухоль левой почки (исключить опухоль надпочечника). Экскреторная урография на 15 мин – функция почек сохранна. Справа ЧЛС без патологии. Слева ЧЛС деформирована. Мочеточники контрастированы фрагментарно, мочевого пузыря без деформаций. Радиоизотопное исследование костей – признаки метастатического поражения sacralного отдела позвоночника. Показатели анализов крови и мочи соответствуют норме.

В декабре 2022 г. произведена операция – радикальная нефрэктомия слева. На разрезе удаленной почки обнаружены 2 опухолевых узла размерами 2,5×2,5 см и 1,0×1,0 см, которые инфильтративно проросли в капсулу эхинококковой кисты (рис. 2). Кроме того, в самой кисте в 3 камерах имелись аналогичные опухолевые узлы размерами 2,5 см, 2,0 см и 1,5 см. Результат гистоанализа – почечно-клеточный рак, светло-клеточный вариант. В лимфоузлах реактивные изменения. Послеоперационный период протекал без осложнений.

**История болезни № 4086.** Пациент Б., 1947 г., госпитализирован с диагнозом Тumor правой почки cT3NxM0. В анамнезе vitae пациент отметил перенесенную операцию в молодости по удалению эхинококковой кисты печени. При описании анамнеза morbi с признаками учащенного мочеиспускания обратился в частную клинику,

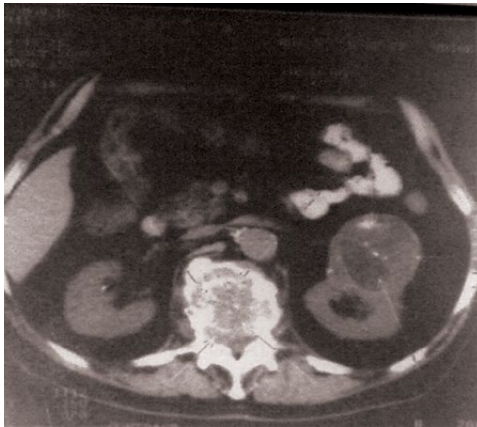


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента И., 1941 г. Объемное образование левой почки  
Fig. 1. Computed tomography of the patient I., 1941. Volumetric formation of the left kidney

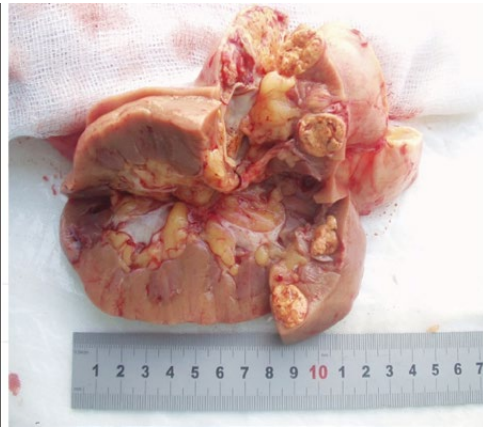


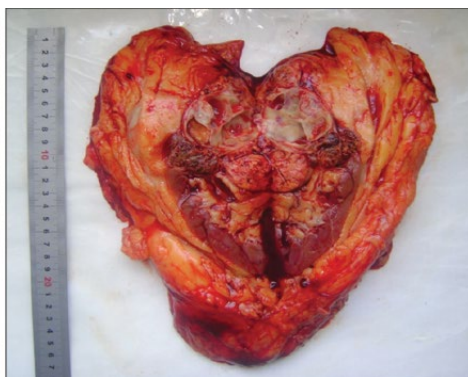
Рис. 2. Макропрепарат удаленной почки. Множественные опухолевые очаги ПКР, эхинококковая киста (врастание опухоли в капсулу эхинококковой кисты)  
Fig. 2. Macropreparation of the removed kidney. Multiple tumor foci of RCC, echinococcal cyst (tumor ingrowth into the capsule of an echinococcal cyst)

где установлен диагноз «сложная киста правой почки? Tumor правой почки? ДГПЖ 2 ст.». После чего пациент обратился в онкоцентр, где при обследовании выявлено солидное образование правой почки с признаками инфильтрации чашечек. Патогномоничных клинических признаков, обусловленных наличием опухоли в почке, пациент не наблюдал. В клинике РСНПМЦОиР выполнено обследование: УЗИ (зона интереса): печень с эхопризнаками гепатоза, без очаговых изменений. Правая почка 125×65 мм, из верхнего полюса исходит неоднородное, с нечеткими контурами кистозно-солидное образование. Основная масса узла локализована экстраренально. Рядом с образованием определяется неоднородный узел 41×37 мм (паракавальный л/у? увеличенный надпочечник?), толщина сохраненной паренхимы правой почки 16–17 мм. ЧЛС не расширена. Левая почка без патологии. Парааортальные, подвздошные л/у не визуализируются. Мочевой пузырь: при объеме 380 мл стенки толщиной 4–5 мм, шейка пузыря деформирована извне. Остаточный объем мочи 90 мл. Предстательная железа с признаками доброкачественной гиперплазии. Заключение: образование правой почки. MTS в паракавальные лимфоузлы? ДГПЖ 2 ст. МСКТ – левая почка обычных размеров и структуры. Контур правой почки деформированы на уровне верхнего сегмента, где определяется объемное образование с крупнобугристыми контурами, включает в себя солидные и кистозные компоненты. Общие размеры образования 10,0×5,2 см. Данных за метастатические изменения не выявлено. Простата увеличена – 5,9×5,2 см, контуры относительно ровные. Вывод: объемное образование правой почки, состоит из крупных узлов и кистозных компонентов. Увеличение размеров простаты. Экскреторная урография: контуры правой почки гладкие, паренхима верхнего полюса деформирована, наличие образования с достаточно четкими контурами, ЧЛС не расширена. Левая почка без особенностей. Функция обеих почек сохранна.

В ноябре 2023 г. выполнена операция – радикальная нефрадреналэктомия справа. На разрезе макропрепарата определяется кистозное образование с мутным



**Рис. 3. Компьютерная томография. Пациент Б., 1947 г. Объемное образование с солидными и кистозными включениями**  
**Fig. 3. Computed tomography of Patient B., 1947. Volumetric formation with solid and cystic inclusions**



**Рис. 4. Макропрепарат удаленной правой почки. Верхний полюс занят эхинококковой кистой и очагами ПКР**  
**Fig. 4. Macropreparation of the removed right kidney. The upper pole is occupied by an echinococcal cyst and foci of RCC**



содержимым, с плотными, местами кальцинированными перегородками. В центральной части почки имеется солидный опухолевый компонент, инфильтрирующий лоханку и капсулу кисты. Результат гистоанализа: почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант. В лимфоузлах реактивные изменения. Надпочечник – метастатического поражения не выявлено. Послеоперационный период протекал гладко. При выписке пациенту даны рекомендации по онконастороженности. Учитывая в анамнезе лечение эхинококкоза, рекомендовано обратиться в отделение гепатобилиарной хирургии РСНПМЦХ им. академика В. Вахидова (для динамического контроля паразитарной патологии).

Принимая во внимание возможные сочетания разноструктурных образований в одной почке, необходимо обратить внимание на дифференциальную диагностику, осуществляемую в подавляющем большинстве с помощью расширенных радиологических методов, таких как КТ и МРТ, которые остаются опорой диагностики органных образований.

На КТ различают 3 вида объемных образований почки: плотные, жидкостные и смешанные. Вызывают сомнения в диагностике лишь образования смешанного характера. В таких случаях проводят их пункцию с последующим цитологическим исследованием полученного материала. В наших случаях биопсия не выполнялась: в первом случае из-за полученной достаточной информации о наличии рака почки и абсолютных показаний к удалению измененного органа; во втором – опухоль не подвергалась биопсии с целью верификации процесса в связи с риском повреждения крупных сосудов, близко расположенных к опухоли.

Вышеописанные клинические новообразования подтверждают сложность дооперационной диагностики сочетанных образований почки. В данном случае при малейшем подозрении на кистозное образование и отсутствие данных о его содержанием стоит воздержаться от манипуляций, повышающих риск распространения процесса. Оптимальной тактикой лечения данной категории пациентов с учетом принципов лечения пациентов с онкопатологией и профилактики паразитарного осеменения является расширенная нефрэктомия.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuroda N, Sugawara E, Kusano H, Yuba Y, Yorita K, Takeuchi K. A review of ALK-rearranged renal cell carcinomas with a focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol*. 2018;69(2):109–113.
2. Grünwald V. Risk-adapted (immuno)therapy for renal cell carcinoma. *Urologe A*. 2018 Nov;57(11):1326–1333.
3. Ding M, Lu X, Wang C, Zhao Q, Ge J, Xia Q, Wang J, Zen K, Zhang CY, Zhang C. The E2F1-miR-520/372/373-SPOP Axis Modulates Progression of Renal Carcinoma. *Cancer Res*. 2018 Dec 15;78(24):6771–6784.
4. Van Leeuwen RS, Ahmad S, van Nesselrooij B, Zandee W, Giles RH. *Von Hippel-Lindau Syndrome*. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington (WA); 2000.
5. Ganguly S, Chandra A, Chatterjee IB. Pathobiology of cigarette smoke-induced invasive cancer of the renal pelvis and its prevention by vitamin C. *Toxicol Rep*. 2018;5:1002–1010.
6. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):74–84.
7. Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, Remer EM. 2017 AUA Renal Mass and Localized Renal Cancer Guidelines: Imaging Implications. *Radiographics*. 2018 Nov-Dec;38(7):2021–2033.
8. Liaw CW, Winoker JS, Mehrazin R. Imaging Protocols for Active Surveillance in Renal Cell Carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2018 Aug 13;19(10):81.
9. Pourseif MM, Moghaddam G, Saeedi N, Barzegari A, Dehghani J, Omid Y. Current status and future prospective of vaccine development against *Echinococcus granulosus*. *Biologicals*. 2018 Jan;51:1–11.
10. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet*. 2003 Oct 18;362(9392):1295–304.
11. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis*. 2009 Mar;13(2):125–33.
12. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, McManus DP. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Mar 20;32(2).



Джураев М.Д.<sup>1</sup>, Мамаризаев Д.Ю.<sup>2</sup>, Улмасов Ф.Г.<sup>2</sup>✉, Джураев Ф.М.<sup>3</sup>, Миннулин И.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

<sup>3</sup> Республиканский специализированный центр урологии, Ташкент, Узбекистан

## Гигантская злокачественная феохромоцитома: клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: dr.ulmasov@gmail.com

### Резюме

Опухоли, секретирующие катехоламин, являются редкими новообразованиями и встречаются менее чем у 0,2% пациентов с артериальной гипертензией. В то время как гигантские феохромоцитомы встречаются гораздо реже. Представлен клинический случай 48-летнего мужчины, у которого была гигантская злокачественная феохромоцитома размером 27×19×13 см. Во время обследования на гематурию в правом надпочечнике пациента случайно было обнаружено и подтверждено большое образование, диагностированное как гигантская феохромоцитома.

**Ключевые слова:** метанефрины, злокачественная феохромоцитома, гематурия, гипертония, хромоффинные клетки

Djuraev M.<sup>1</sup>, Mamarizaev D.<sup>2</sup>, Ulmasov F.<sup>2</sup>, Djuraev F.<sup>3</sup>, Minnulin I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

<sup>3</sup> Tashkent medical park by Urological complex, Tashkent, Uzbekistan

## Giant Malignant Pheochromocytoma: Clinical Case

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors contributed equally to the article.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: dr.ulmasov@gmail.com

### Abstract

Tumors secreting catecholamines are rare neoplasms that occur in less than 0.2% of patients with hypertension. While pheochromocytomas are rare neoplasms in the adrenal



glands, giant pheochromocytomas are much rarer. In this report, we present the case of a 48-year-old man who had a giant malignant pheochromocytoma measuring 27×19×13 cm. During an examination for hematuria, a large formation was accidentally discovered in the patient's right adrenal gland.

This formation was diagnosed as a giant pheochromocytoma and proved; therefore, notification of it was considered important for medical professionals.

**Keywords:** metanephrines, malignant pheochromocytoma, hematuria, hypertension, chromaffin cells

Опухоли, секретирующие катехоламин, происходящие из хромоффинных клеток, бывают 2 типов: феохромоцитомы из мозгового вещества надпочечников и паранганглиома из симпатических ганглиев.

Феохромоцитомы – редкие новообразования, встречающиеся менее чем у 0,2% пациентов с артериальной гипертензией [1, 2]. В то же время гигантские феохромоцитомы встречаются гораздо реже. Хотя большинство таких опухолей остаются доброкачественными, около 10% становятся злокачественными. Несмотря на то что большинство случаев являются спорадическими, иногда они могут быть связаны с множественной эндокринной неоплазией 2-го типа (MEN-2), синдромом Гиппеля – Линдау (VHL) и реже с нейрофиброматозом 1-го типа (NF-1) [3, 4].

Предоперационная диагностика и терапевтическое лечение могут быть затруднены у пациентов со злокачественной феохромоцитомой. Классические симптомы, наблюдаемые у пациентов с феохромоцитомой, включают эпизодическую головную боль, потливость и тахикардию [1, 5]. Примерно у половины пациентов наблюдается пароксизмальная артериальная гипертензия, у большинства остальных пациентов – первичная артериальная гипертензия или нормальное кровяное давление. У большинства пациентов с феохромоцитомой не проявляются все 3 классических симптома одновременно [6, 7]. Первым шагом в диагностике феохромоцитомы является биохимический анализ мочи и фракционированных метанефринов и катехоламинов плазмы.

После биохимического подтверждения диагноза рекомендуется рентгенологическое исследование для определения местоположения опухоли. Приблизительно 15% всех феохромоцитов являются внепочечными, но 95% из них находятся в брюшной полости и малом тазу [4]. Для диагностики поражения необходима компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и малого таза.

Как только диагностирована феохромоцитома, пациентов следует оперировать после необходимой медицинской подготовки. Во время предоперационной подготовки требуется симпатический контроль с альфа-блокадой с последующей бета-адренергической блокадой. Поскольку операция по удалению феохромоцитомы сопряжена с высоким риском, во время манипуляции следует тщательно контролировать показатели гемодинамики [8]. Выбор подхода включает как лапароскопическую, так и открытую операцию в зависимости от характеристик опухоли и факторов пациента. В этом отчете о клиническом случае представлена гигантская злокачественная феохромоцитома размером 27×19×13 см.

Случай из практики

Пациент А., история болезни № 5453/26743, мужского пола, 48 лет, обратился в службу неотложной помощи с жалобой на кровь в моче. При УЗИ брюшной полости, выполненном для выяснения этиологии гематурии, в области правого надпочечника было обнаружено образование диаметром 26 см.

Пациент был госпитализирован в СФ РСНПМЦОиР (онкологическую клинику г. Самарканда) для дальнейшего обследования, дифференциации доброкачественных и злокачественных образований надпочечников и оценки гормональной активности. При физикальном осмотре были отмечены следующие показатели: артериальное давление 150/90 мм рт. ст.; частота пульса 92 уд/мин; температура 36,5 °С; дыхательная система в норме; сердечный ритм в норме. Дополнительного голоса и шумов не наблюдалось. При осмотре брюшной полости было обнаружено образование правильных контуров размером 20 см, пальпируемое, с глубоко расположенным поражением в правом верхнем и среднем квадрантах. Биохимические анализы пациента были в норме, но при проведении гормональных тестов были обнаружены высокие уровни адреналина, норадреналина и норметанефрина в моче и плазме крови (см. таблицу).

Лабораторные анализы  
Laboratory tests

| Тесты                                           | Результаты      | Нормативы         |
|-------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
| АКТГ                                            | 53,3 ng/L       | 6,7–22,6 ng/L     |
| Кортизол                                        | 21,2 µg/dL      | ≤46 µg/dL         |
| Ночной подавляющий тест с дексаметазоном (1 мг) | 0,80 µg/dL      |                   |
| Тестостерон                                     | 3,82 µg/L       | 1,98–6,79 µg/L    |
| Альдостерон                                     | 24,36 ng/dL     | 7–30 ng/dL        |
| Ренин                                           | 3,58 ng/mL/h    | 0,98–4,18 ng/mL/h |
| Адреналин плазмы                                | 173,92 ng/L     | ≤90 ng/L          |
| Норадреналин плазмы                             | 754,93 ng/L     | ≤500 ng/L         |
| Метанефрин суточной мочи                        | 198,95 µg/24 h  | 50–250 µg/24 h    |
| Норметанефрин суточной мочи                     | 2643,27 µg/24 h | 100–500 µg/24 h   |

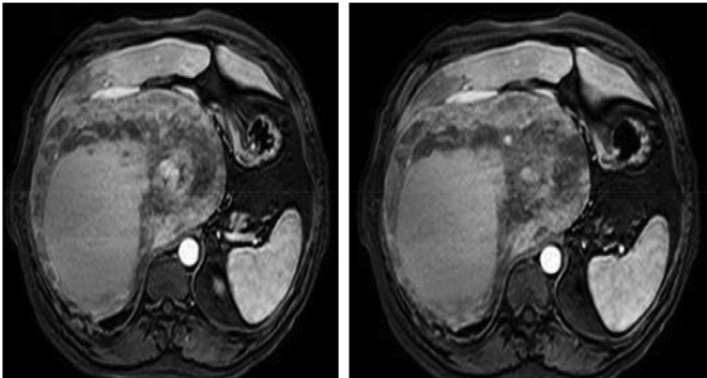


Рис. 1. МСКТ: гигантская злокачественная феохромоцитома правого надпочечника  
Fig. 1. MSCT: giant malignant pheochromocytoma of the right adrenal gland

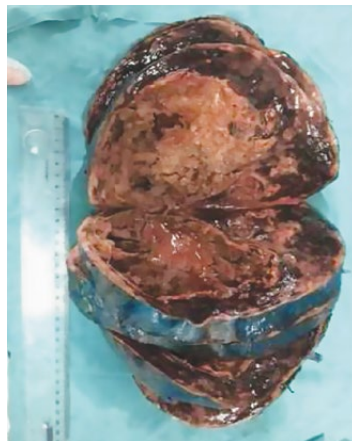


Пациенту был поставлен диагноз «феохромоцитома» и проведено холтеровское мониторирование для контроля артериального давления в течение 24 ч. Обследование глазного дна было осуществлено с точки зрения повреждения органов вследствие артериальной гипертензии, посредством которого была диагностирована гипертоническая ретинопатия 1-й стадии. Гипертрофия левого желудочка была выявлена при эхокардиографии.

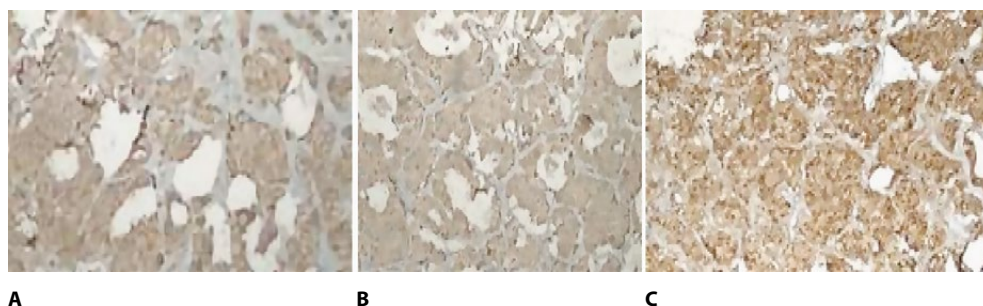
При МСКТ брюшной полости были обнаружены следующие признаки.

В правом надпочечнике имелось массивное поражение размером 226×168 мм от верхней части до печени, ниже правой границы, сдавливающее воротную вену, пересекающее среднюю линию, плотного характера, с кистозно-некротическими участками, что свидетельствует о гетерогенном поражении надпочечника (рис. 1).

После обследования была рекомендована правосторонняя адреналэктомия. Чтобы предотвратить потенциальный гипертонический криз во время операции, пациенту была назначена альфа-блокада феноксибензамином, а затем пропранололом в предоперационный период, и в декабре 2023 г. он был прооперирован. Во время операции установлено, что имеется большое полуовальное образование размерами 22×13×10 см, исходящее из проекции правого надпочечника, довольно плотной консистенции, малоподвижное. Правая почка не вовлечена в процесс. Образование слегка спаяно с телом и хвостом поджелудочной железы, селезенка без особенностей. Имеется множество патологических сосудов по поверхности опухоли. Произведено удаление опухоли вместе с капсулой. Объем кровопотери составил 550 мл, который был компенсирован путем переливания эритроцитной массы и плазмы. Послеоперационный период протекал гладко. Эпизоды артериальной гипертензии во время операции не наблюдались. Гистологическое исследование макропрепарата показало новообразование коричневого цвета, гетерогенное опухолевое образование размером 22×19×13 см весом 1380 г с кистозными полостями, наблюдаются некротические и кровоточащие участки (рис. 2).



**Рис. 2. Макропрепарат: коричневой окраски гетерогенное поражение (размер 27×19×13 см, вес 1380 г) с кистозной полостью, имеются участки некроза и кровотечения в прилегающих областях**  
**Fig. 2. Macropreparation: brown heterogeneous lesion (size 27×19×13 cm, weight 1380 g) with a cystic cavity, there are areas of necrosis and bleeding in adjacent areas**



**Рис. 3. Белые очаги феохромоцитомы, наблюдаемые при иммуногистохимическом анализе с окрашиванием хромогранином А (А), синаптофизин (В) и S-100 (С)**  
**Fig. 3. White foci of pheochromocytoma observed during immunohistochemical analysis with chromogranin A (A), synaptophysin (B) and S-100 (C) staining**

При иммуногистохимическом исследовании хромогранин А (CgA), синаптофизин и белок S-100 были положительно окрашены. Индекс мечения Ki-67 был указан как 1%. Гистопатологический результат подтвердил наличие феохромоцитомы (рис. 3).

В послеоперационном периоде у пациента метанефрин суточной мочи был в пределах нормы и АД стабилизировалось.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феохромоцитомы обычно могут возникать в возрасте от 40 до 50 лет жизни в равной степени у мужчин и женщин.

Большинство феохромоцитом являются доброкачественными, и около 10% – злокачественными [5]. По мере увеличения размера опухоли риск злокачественного новообразования также возрастает. Риск злокачественного новообразования в 8 раз выше при опухолях размером более 6 см [9, 10].

Злокачественный потенциал феохромоцитомы невозможно определить до операции, если нет предварительных признаков метастазов [5, 6].

В нашем случае не было обнаружено очага метастазирования. Такие гистологические признаки, как некроз, атипия, повышенный митоз, ядерный полиморфизм и диффузный рост, чаще встречаются при злокачественных опухолях. Каждая особенность оценивалась баллами и профилированием феохромоцитомы с помощью PASS; 4 или более баллов было оценено как агрессивные биологические признаки.

Поскольку PASS в нашем случае составил 11 баллов, потенциал злокачественности считался высоким.

Феохромоцитома обычно выявляется при обследовании бессимптомных пациентов.

Классическая триада симптомов включает эпизодическую головную боль, потливость и тахикардию [1, 6].

Хирургическое вмешательство является методом выбора у пациентов с диагнозом «феохромоцитома». В данном случае предпочтение было отдано открытой операции из-за большого размера опухоли.



Пациент был успешно прооперирован после предварительной предоперационной подготовки. Послеоперационный уровень катехоламинов в моче и плазме крови был в норме.

Средний размер феохромоцитомы составляет приблизительно 7 см [13], зарегистрированный размер самой крупной опухоли был 45×20 см [14].

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665–675.
2. Farrugia F, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N: Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul*. 2017;51:168–181.
3. Connor D, Boumpfrey S. Perioperative care of pheochromocytoma. *BJA Education*. 2016;5:153–158.
4. De Filpo G, Maggi M, Mannelli M, et al. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: an overview. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(1):15–25.
5. Zelinka T, Musil Z, Dušková J, Burton D, Merino MJ, Milosevic D, et al. Metastatic pheochromocytoma: clinical, genetic, and histopathologic characteristics. *Eur J Clin Invest* 2011;41(10):1121–1128.
6. Rashidovich M.I., Yunusovich M.D., Nizomovich Z.K., Abduraxmonovich X.R. Clinical course of retroperitoneal tumors in children. *Journal of biomedicine and practice*. 2023;8(3).
7. Dzhuraev M.D., Mamadalieva Z.R., SHahanova Sh.Sh., Mamarizaev D.Yu. Management of patients with pheochromocytoma in the perioperative period. *Academic research in educational sciences*. 2021;(9).
8. Pisarska M, Pedziwiatr M, Budzyn'ski A. Perioperative hemodynamic instability in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Gland Surg*. 2016;5:506–511.
9. Legocka ME, Toutounchi S, Pogorzelski R, Krajewska E, Celejewski K, Galazka Y: Undiagnosed pheochromocytoma presenting as a pancreatic tumor: A case report. *Open Med*. 2020;15:103–106.
10. Wu JS, Ahya SN, Reploeg MD, Singer GG, Brennan DC, Howard TK, Lowell JA. Pheochromocytoma presenting as a giant cystic tumor of the liver. *Surgery*. 2000;128:482–484.
11. Wang HL, Sun BZ, Xu ZJ, Lei WF, Wang XS. Undiagnosed giant cystic pheochromocytoma: A case report. *Oncol Lett*. 2015;10(3):1444–1446.
12. Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, Chaffanjon P. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(5):681–686.
13. Naranjo J, Dodd S, Martin YN: Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anaesth*. 2017;31(4):1427–1439.



Улмасов Ф.Г.<sup>1</sup>✉, Миннуллин И.Р.<sup>1</sup>, Мамаризаев Д.Ю.<sup>2</sup>, Эсанкулова Б.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

<sup>2</sup> Самаркандский филиал Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии,  
Самарканд, Узбекистан

## Пневматоз кишечника при мезотелиоме брюшной полости: клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

**Согласие:** пациент дал согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере его заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целью.

Подана: 04.03.2024

Принята: 16.06.2024

Контакты: dr.ulmasov@gmail.com

### Резюме

Пневматоз кишечника (ПК) – это редкое, но потенциально серьезное осложнение мезотелиомы брюшной полости (МБП). В этой статье представлен клинический случай пациента с МБП, у которого развился ПК.

**Ключевые слова:** пневматоз кишечника, мезотелиома брюшной полости, клинический случай

Ulmasov F.<sup>1</sup>, Minnulin I.<sup>1</sup>, Mamarizaev D.<sup>2</sup>, Esenkulova B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

<sup>2</sup> Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Samarkand, Uzbekistan

## Pneumatosis Intestinalis in Peritoneal Mesothelioma: A Case Report

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors contributed equally to the article.

**Consent:** the patient has consented to the publication of a message and the posting on the Internet of information about the nature of his disease, the treatment carried out and its results for scientific and educational purposes.

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 16.06.2024

Contacts: dr.ulmasov@gmail.com

### Abstract

Pneumatosis intestinalis (PI) is a rare but potentially serious complication of peritoneal mesothelioma (PM). This article presents a case report of a patient with PM who developed PI.

**Keywords:** pneumatosis intestinalis, peritoneal mesothelioma, case report



## ■ ВВЕДЕНИЕ

Мезотелиома брюшной полости представляет собой редкое и агрессивное злокачественное заболевание, которое обычно возникает из мезотелиоцитов, покрывающих брюшную полость. Это состояние часто диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль уже метастазировала или оказала давление на окружающие органы, вызывая различные клинические симптомы.

Одним из редких, но крайне серьезных осложнений мезотелиомы брюшной полости является пневматоз кишечника [1]. Пневматоз кишечника, характеризующийся наличием газов в стенках или полости кишечника, может возникнуть по различным причинам, включая перфорацию кишечной стенки, нарушение циркуляции крови в кишечнике или инфекционные процессы [2].

В данной статье представлен клинический случай пневматоза кишечника у пациента с диагностированной мезотелиомой брюшной полости. Этот случай обеспечивает уникальную возможность рассмотрения сочетания 2 редких патологий, что позволяет нам лучше понять их взаимосвязь, клиническую картину и подходы к лечению.

Данное исследование проливает свет на комплексность диагностики и лечения пневматоза кишечника при наличии мезотелиомы брюшной полости, а также выделяет потенциальные направления для улучшения клинической практики и поддержания пациентов с подобными осложнениями.

## ■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Глубокий анализ клинического случая, предоставление полной картины заболевания, а также выявление факторов, которые могут быть важными для улучшения диагностики, лечения и прогнозирования у пациентов с мезотелиомой брюшной полости, осложненной пневматозом кишечника.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 57 лет, обратился в Самаркандский филиал РСНПМЦ ОиР с жалобами на резкие боли в животе, рвоту, запоры и вздутие живота, которые возникли около 2 недель назад и постепенно усиливались. В медицинской истории отмечается диагностированная мезотелиома брюшной полости, которая была подтверждена биопсией около полугода назад. Пациент был на химиотерапии с момента диагностики.

При физикальном обследовании отмечается тахикардия (пульс 110 ударов в минуту) и напряжение в правом нижнем квадранте живота. Перкуторно и аускультативно признаки кишечной перистальтики. Болезненность во время пальпации живота, особенно в правом нижнем квадранте.

Лабораторные исследования показывают увеличение уровня лейкоцитов (14,500/мкл) и С-реактивного белка (CRP) (30 мг/дл), что свидетельствует о воспалительном процессе.

КТ брюшной полости выявляет наличие свищевой формации в области тонкой кишки с признаками пневматоза кишечника, а также усиление мезотелиомы брюшной полости с множественными метастазами в брюшной полости (рис. 1).

Пациент был госпитализирован с предварительным диагнозом осложненной мезотелиомы брюшной полости с пневматозом кишечника и проведенным хирургическим лечением, включая резекцию пораженного сегмента кишечника и дренирование брюшной полости.



**Рис. 1. МСКТ брюшной полости**  
**Fig. 1. MSCT of the abdominal cavity**

Пациент был подвергнут полной предоперационной оценке, включая физическое обследование, лабораторные тесты и инструментальные исследования. Проведено обсуждение с хирургической командой и анестезиологом. Хирургической командой выполнен разрез брюшной стенки (лапаротомия), чтобы получить доступ к брюшной полости (рис. 2).

Осмотрена брюшная полость для оценки масштабов заболевания и локализации пневматоза кишечника. Обнаружены участки кишечника с пневматозом кишечника и проведена резекция пораженных сегментов кишечника. Установлены дренажи для отвода жидкости и секретов из брюшной полости. Операционная рана была тщательно обработана и прошита. Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и ухода. Послеоперационное лечение включало антибиотикотерапию, анальгезию, контроль жидкостного баланса и поддержание общего состояния пациентки. После операции состояние пациента улучшилось, и он был выписан под наблюдение онколога для дальнейшего лечения мезотелиомы.

Этот клинический случай подчеркивает сложность ведения пациентов с мезотелиомой брюшной полости и важность ранней диагностики и лечения осложнений, таких как пневматоз кишечника, для улучшения прогноза их выживаемости и качества жизни.



**Рис. 2. Ход операции**  
**Fig. 2. Operation progress**



Диагностика пневматоза кишечника при мезотелиоме брюшной полости требует комплексного подхода и использования различных методов обследования. Вот некоторые из них [3]:

1. Клиническое обследование: врач проводит физикальное обследование пациента с целью выявления симптомов, характерных для пневматоза кишечника и мезотелиомы брюшной полости, таких как болезненность в животе, вздутие, нарушение стула и другие признаки.
2. Инструментальные методы обследования:
  - рентгенография брюшной полости: может выявить наличие свободного газа в брюшной полости, что является одним из признаков пневматоза кишечника;
  - компьютерная томография (КТ): этот метод позволяет детально визуализировать структуры в брюшной полости, выявлять поражения кишечника, включая пневматоз и другие изменения, связанные с мезотелиомой;
  - ультразвуковое исследование (УЗИ): позволяет оценить структуру и состояние брюшной полости, а также выявить возможные компрессии кишечника или другие изменения;
  - магнитно-резонансная томография (МРТ): используется для детальной визуализации органов брюшной полости, особенно полезна для оценки мягких тканей и опухолей.
3. Лабораторные исследования:
  - общий анализ крови и мочи: позволяет выявить признаки воспаления и оценить общее состояние пациента;
  - биохимические анализы: могут быть полезны для оценки функции органов и выявления нарушений электролитного баланса.
4. Дополнительные методы:
  - эндоскопия: может использоваться для визуальной оценки состояния кишечника и взятия биопсийных материалов для дальнейшего анализа;
  - пункционная биопсия: позволяет получить образец ткани для гистологического исследования и уточнения диагноза мезотелиомы.

Комбинация этих методов обследования позволяет врачам получить всестороннюю информацию о состоянии пациента и определить наличие пневматоза кишечника при мезотелиоме брюшной полости.

Результаты лечения пневматоза кишечника при мезотелиоме брюшной полости могут значительно варьироваться в зависимости от многих факторов, включая степень распространения опухоли, наличие осложнений, общее состояние пациента, выбранный метод лечения и эффективность примененных мер [4, 5].

Лечение пневматоза кишечника при мезотелиоме брюшной полости зависит от многих факторов, включая степень распространения опухоли, наличие осложнений, общее состояние пациента и его медицинскую историю. Вот некоторые методы лечения, которые могут быть применены:

- хирургическое вмешательство. В случае обнаружения осложненного пневматоза кишечника, такого как перфорация или некроз кишечника, может потребоваться оперативное вмешательство. Целью хирургического лечения является удаление пораженного участка кишечника, резекция или реконструкция кишечника, если это возможно, и устранение причины пневматоза;

- медикаментозная терапия. В некоторых случаях может быть назначена медикаментозная терапия для контроля воспалительных процессов, борьбы с инфекцией и поддержания стабильного состояния пациента. Это может включать антибиотики, противовоспалительные препараты и другие лекарства.

После успешного контроля пневматоза кишечника и стабилизации состояния пациента может потребоваться реабилитация и последующее лечение мезотелиомы брюшной полости, включая химиотерапию, лучевую терапию или другие методы, которые рекомендует онколог. Важно отметить, что каждый клинический случай уникален, и план лечения должен быть индивидуализирован под нужды конкретного пациента. Обсуждение оптимального подхода к лечению следует провести с медицинской командой, включая онкологов, хирургов, анестезиологов и других специалистов, участвующих в уходе за пациентом [6].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневматоз кишечника при мезотелиоме брюшной полости представляет собой серьезное осложнение, требующее комплексного подхода к лечению. Хирургическое вмешательство в сочетании с последующим медикаментозным и поддерживающим лечением может улучшить прогноз и качество жизни пациента [7]. Однако необходимо учитывать высокий риск рецидивов и прогрессирования опухоли, что требует постоянного наблюдения и коррекции лечебных мероприятий.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Annals of Surgery*. 1995;221(1):29–42.
2. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6237–42.
3. Alexander HR, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery*. 2013;153(6):779–86.
4. Valle SJ, Alzahrani NA, Liauw W, et al. Current management of peritoneal mesothelioma: a review. *Seminars in Oncology*. 2018;45(1):59–67.
5. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal mesothelioma: role of tumour distribution on outcome. *Pleura and Peritoneum*. 2016;1(3):183–94.
6. Ulmasov F., Juraev M., Suyarova A., Esankulova B. *Evaluation of the complex treatment effectiveness of malignant non-organ retroperitoneal tumor on a relapse-free period*. Proceedings of BIO Web of Conferences. 2023;65:05016. doi: 10.1051/bioconf/20236505016 EBWFF 2023
7. Ulmasov F.G., Aoyama T., Juraev M.D., B.S. Esankulova, J. Sakamoto, J.A. Rizaev, Mamarajabov S.E. Clinical features and short-term results of surgical treatment of retroperitoneal extra-organ tumors. *Clin Med Img Case Rep*. 2022;2(6):1325.

НАШИ ОПЫТ, ТЕХНИЧНОСТЬ, ЭСТЕТИКА —  
ВАШЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ!



220049, г. Минск, ул. Кнорина, 17  
+375 17 3221678; +375 29 3499732  
e-mail: [office@recipe.by](mailto:office@recipe.by)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ