



ISSN: 2686-9039 Online

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

**South Russian
Journal of Cancer**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

ТОМ
vol. **3** № **3/2022**

www.cancersp.com

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

South Russian Journal of Cancer

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences.

"South-Russian Oncological Journal": professional medical publication. It publishes news from the medical and pharmaceutical communities, scientific and practical articles for the target audience-oncologists. The editorial board of the journal aims to popularize the research works and achievements of oncologists of the Southern Federal District, to analyze the process of deep reorganization of healthcare in Russia. The editorial board invites as authors all those who are looking for and find interesting solutions to the multifaceted problems facing modern medicine and want to share their thoughts and observations with colleagues.

Purpose: to promote the development of cancer medicine in the South of Russia and the introduction of its achievements into practice.

Tasks: to highlight the current achievements of the oncology service in the South of Russia; to promote the exchange of experience and advanced knowledge between specialists; to inform readers about the results of major medical forums.

The journal contains publications of various categories: literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication: original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,
Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenskova,
Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology" (ANO "Perspectives of Oncology")

Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia
E-mail: info@cancersp.com
Pfone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
www.cancersp.com

EDITORIAL BOARD

Irina A. Baldueva,
Dr. Sci. (Med.), N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Marina A. Engibaryan,
Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Elena Yu. Zlatnik,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Tatyana Yu. Semiglazova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr V. Snezhko,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Natalya V. Soldatkina,
Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Soldatov,
Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr G. Khitryan,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Tatyana P. Shkurat,
Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The journal is registered at the Roskomnadzor on 28.10.2019, PI № FS 77-77100 – print.
From 15.03.2021 EL № FS 77-80665 of 15.03.2021 – online.
Frequency: 4 issues per year.

Published 02.09.2022

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

Южно-Российский онкологический журнал

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

«Южно-Российский онкологический журнал»: профессиональное медицинское издание. В нем публикуются новости медицинского и фармацевтического сообществ, научно-практические статьи для целевой аудитории – врачей-онкологов. Редакция журнала ставит своей задачей популяризацию научно-исследовательских работ и достижений онкологов Южного федерального округа, анализ процесса глубокой реорганизации здравоохранения в России. Редакция приглашает в качестве авторов всех, кто ищет и находит интересные решения многогранных задач, стоящих перед современной медициной, и хочет поделиться своими мыслями и наблюдениями с коллегами.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кит Олег Иванович,
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Максимов Алексей Юрьевич,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Дженкова Елена Алексеевна,
д.б.н., доцент, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,
Типография П-Центр, Москва, Россия

Издатель и учредитель:

Автономная некоммерческая организация
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

Адрес редакции и издателя:

344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63,
литер Г, комната 1
E-mail: info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: www.cancersp.com

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 28.10.2019 г.,
ПИ № ФС 77-7100 – печатное издание.
С 15.03.2021 г. ЭЛ № ФС 77-80665 – сетевое издание.
Периодичность: 4 раза в год.

Опубликовано 02.09.2022

Цель: способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.

Задачи: освещать современные достижения онкологической службы Юга России; содействовать обмену опытом и передовыми знаниями между специалистами; информировать читателей об итогах крупных медицинских форумов.

В журнале размещаются публикации различных рубрик: обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Балдуева Ирина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Владимирова Любовь Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Енгибарян Марина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Златник Елена Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Снежко Александр Владимирович,
д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдаткина Наталья Васильевна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдатов Александр Владимирович,
д.ф.м.н., проф., директор, ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Хитарьян Александр Георгиевич,
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Шкурят Татьяна Павловна,
д.б.н., проф., ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или учреждения.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели. Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

ORIGINAL ARTICLE

Features of replacement of extensive
post-resection bone defects in pelvic
and sacral tumors

*L. N. Vashchenko, P. V. Chernogorov, R. G. Luganskaya, A. A. Barashev,
E. S. Bosenko, T. V. Ausheva, N. S. Saforyan* 6

Application of silicone coating to optimize
the process of obtaining cellular spheroids by the
hanging drop method

*S. Yu. Filippova, A. O. Sitkovskaya, S. V. Timofeeva, T. V. Shamova,
I. V. Mezhevova, N. V. Gnennaya, I. A. Novikova* 15

CLINICAL CASE
REPORTStereotactic radiosurgery for brain
metastases in a child with extra-skeletal
Ewing's sarcoma

*T. S. Rogova, P. G. Sakun, V. I. Voshedskii, S. G. Vlasov, L. Ya. Rozenko, E. A. Karnaukhova,
O. G. Rodionova, M. A. Komandirov, E. A. Gorbuniva, S. A. Kuznetsov,
M. V. Starzhetskaya, G. A. Mkrtchyan, D. Yu. Yurchenko, E. E. Pak, A. I. Bespalova* 24

Effective use of extracorporeal membrane oxygenation
in surgical treatment of kidney cancer patient with
tumor thrombosis

*D. A. Rozenko, N. D. Ushakova, S. N. Tikhonova, A. M. Skopintsev,
N. N. Popova, E. A. Marykov, A. A. Smirnov, A. D. Rozenko* 32

REVIEW

Evolution of drug therapy for classical
Hodgkin lymphoma

*N. Yu. Samaneva, I. B. Lysenko, N. V. Nikolaeva, E. A. Kapuza, I. A. Kamaeva,
Ya. S. Gaysultanova, A. V. Tishina, T. F. Pushkareva* 41

D2, D3 lymph node dissection importance
in colon cancer surgery

*E. A. Dzhenkova, E. A. Mirzoyan, A. A. Maslov, Yu. A. Gevorkyan, D. A. Kharagezov,
A. G. Milakin, O. N. Stateshniy, O. Yu. Kaymakchi, A. V. Dashkov, G. V. Kaminskiy,
V. E. Kolesnikov, S. A. Malinin, R. E. Tolmakh, L. Kh. Chalkhakhyan, D. A. Savchenko,
M. V. Voloshin, A. V. Snezhko, N. V. Soldatkina* 48

Modern aspects in anesthesia of small
laboratory animals

S. V. Gurova, M. V. Mindar, D. V. Khodakova 55

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

- Опыт двухэтапного хирургического лечения больных с обширными пострезекционными костными дефектами при опухолях таза и крестца
Л. Н. Ващенко, П. В. Черногоров, Р. Г. Луганская, А. А. Барашев, Е. С. Босенко, Т. В. Аушева, Н. С. Сафорян 6

- Применение силиконового покрытия для оптимизации процесса получения клеточных сфероидов методом висячей капли
С. Ю. Филиппова, А. О. Ситковская, С. В. Тимофеева, Т. В. Шамова, И. В. Межевова, Н. В. Гненная, И. А. Новикова 15

КЛИНИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ

- Опыт применения методики стереотаксической радиохирургии при лечении метастатического поражения головного мозга у ребенка с внескелетной саркомой Юинга
Т. С. Рогова, П. Г. Сакун, В. И. Вошедский, С. Г. Власов, Л. Я. Розенко, Е. А. Карнаухова, О. Г. Родионова, М. А. Командиров, Е. А. Горбунова, С. А. Кузнецов, М. В. Старжецкая, Г. А. Мкртчян, Д. Ю. Юрченко, Е. Е. Пак, А. И. Беспалова 24

- Эффективное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в хирургическом лечении больной раком почки с опухолевым тромбозом
Д. А. Розенко, Н. Д. Ушакова, С. Н. Тихонова, А. М. Скопинцев, Н. Н. Попова, Е. А. Марыков, А. А. Смирнов, А. Д. Розенко 32

ОБЗОР

- Эволюция лекарственного лечения классической лимфомы Ходжкина
Н. Ю. Саманева, И. Б. Лысенко, Н. В. Николаева, Е. А. Капуза, И. А. Камаева, Я. С. Гайсултанова, А. В. Тишина, Т. Ф. Пушкарева 41

- Роль D2, D3 лимфодиссекций в хирургии рака ободочной кишки
Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян, А. А. Маслов, Ю. А. Геворкян, Д. А. Харагезов, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный, О. Ю. Каймакчи, А. В. Дашков, Г. В. Каминский, В. Е. Колесников, С. А. Малинин, Р. Е. Толмах, Л. Х. Чалхакян, Д. А. Савченко, М. В. Волошин, А. В. Снежко, Н. В. Солдаткина 48

- Современные аспекты в области анестезии мелких лабораторных животных
С. В. Гурова, М. В. Миндарь, Д. В. Ходакова 55

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОПЫТ ДВУХЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОБШИРНЫМИ ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫМИ КОСТНЫМИ ДЕФЕКТАМИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ТАЗА И КРЕСТЦА

Л. Н. Ващенко, П. В. Черногоров, Р. Г. Луганская, А. А. Барашев, Е. С. Босенко,
Т. В. Аушева, Н. С. Сафoryян✉

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ saforyans@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Представить результаты двухэтапного хирургического лечения больных с обширными костными дефектами таза.

Материалы и методы. Представлены данные о 7 пациентах, которым выполнены оперативные вмешательства по поводу опухолей таза и крестца в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2016 по 2020 гг. Для анализа отобраны пациенты с местно-распространенным процессом, потребовавшим значительной по объему резекции задних отделов таза и с формированием обширного костного дефекта, требующим реконструкции массивными ауто- и алло-трансплантатами и имплантатами. 5 пациентов – это сакрэктомии в разных вариантах с резекцией подвздошных костей и 2 пациента – межподвздошно-брюшные резекции. Всем пациентам хирургическое лечение разделено на 2 этапа.

Результаты. На 1 этапе было выполнено: 5 оперативных вмешательств у больных с опухолями крестца – тотальная или расширенная сакрэктомия на уровне L5–S1 с пояснично-подвздошной билатеральной стабилизацией 8 винтовой педикулярной системой, и в 2 случаях – межподвздошно-брюшная резекция с замещением дефекта цементным артикулирующим спейсором. Средняя кровопотеря составила 1,8 л. В качестве возмещения интраоперационной кровопотери нами использовалась методика аутогемотрансфузии.

2-й (реконструктивный) этап выполнен в среднем через 3 мес. У всех пациентов реконструктивный этап не сопровождался большой травматичностью. Кровопотеря в среднем 800 мл. Осложнений после реконструктивного этапа операции не было.

Заключение. Использование двухэтапной методики позволило избежать тяжелых инфекционных осложнений, требующих удаления имплантов и трансплантатов у всех пациентов. Адекватная позвоночно-тазовая стабилизация и (или) спейсирование дефекта способствует ранней функциональной реабилитации больных и продолжению адекватной адъювантной терапии в межэтапном периоде. Отсроченное выполнение реконструкции позволяет уменьшить продолжительность и травматичность основного вмешательства, не влияя на окончательный результат лечения.

Ключевые слова:

опухоли крестца, сакрэктомия, пояснично-тазовая стабилизация, дефекты костной ткани, инфекционные осложнения, трансплантат

Для корреспонденции:

Сафoryян Наталья Сергеевна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: saforyans@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-2715>

SPIN: 1444-9003, AuthorID: 430648

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Ващенко Л. Н., Черногоров П. В., Луганская Р. Г., Барашев А. А., Босенко Е. С., Аушева Т. В., Сафoryян Н. С. Опыт двухэтапного хирургического лечения больных с обширными пострезекционными костными дефектами при опухолях таза и крестца. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-1>

Статья поступила в редакцию 25.02.2022; одобрена после рецензирования 01.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Ващенко Л. Н., Черногоров П. В., Луганская Р. Г., Барашев А. А., Босенко Е. С., Аушева Т. В., Сафoryян Н. С., 2022

FEATURES OF REPLACEMENT OF EXTENSIVE POST-RESECTION BONE DEFECTS IN PELVIC AND SACRAL TUMORS

L. N. Vashchenko, P. V. Chernogorov, R. G. Luganskaya, A. A. Barashev, E. S. Bosenko, T. V. Ausheva, N. S. Saforyan✉

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ saforyans@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To represent the results of a two-stage surgical treatment in patients with extensive pelvic bone defects.

Materials and methods. Data on 7 patients who underwent surgery for pelvic and sacrum tumors at the National Medical Research Centre for Oncology from 2016 up to 2020 are presented. The average age of the patients was 36 years. Patients with massive tumors that required a major resection of the posterior pelvis and the formation of an extensive bone defect requiring reconstruction with massive allografts and implants were selected for the study. 5 patients underwent different variations of sacrectomies with the resection of the iliac bones; 2 patients – interiliac-abdominal resections. For all these patients, surgical treatment was split into 2 stages.

Results. At the first stage we performed: 5 surgical interventions (total or extended sacrectomy at L5–S1 with lumbar-iliac bilateral stabilization with an 8-screw pedicle system) in patients with sacral tumors. In 2 cases, an interilio-abdominal resection with the defect replacement with cement articulating spacer. Intraoperative blood loss on average was 1.8L. We used autotransfusion to compensate the intraoperative blood loss.

The 2nd (reconstructive) stage was completed on average after 3 months. The reconstructive stage was not accompanied by major trauma in all patients. The average blood loss was approximately 800 ml. There were no complications after the reconstructive surgical stage.

Conclusion. The described two-stage technique allowed to avoid severe infectious complications requiring removal of implants and grafts in all patients. Adequate spinal pelvic stabilization and/or spacing of the defect contributed to early functional rehabilitation of patients and the continuation of adequate adjuvant therapy in the interstage period. The delaying of the reconstruction allowed to reduce the duration and invasiveness of the main intervention without affecting the final result of treatment.

Keywords:

sacral tumors, sacrectomy, lumbar-pelvic stabilization, bone defects, infectious complications, augment

For correspondence:

Natalia S. Saforyan – Cand. Sci. (Med.), MD, surgeon at the department of tumors of bones, skin, soft tissues and breast, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: saforyans@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-2715>

SPIN: 1444-9003, AuthorID: 430648

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Vashchenko L. N., Chernogorov P. V., Luganskaya R. G., Barashev A. A., Bosenko E. S., Ausheva T. V., Saforyan N. S. Features of replacement of extensive post-resection bone defects in pelvic and sacral tumors. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 6-14. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-1>

The article was submitted 25.02.2022; approved after reviewing 01.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кости таза поражаются опухолями сравнительно часто: эти опухоли составляют по отношению к опухолям других костей скелета 10–15 % [1].

По данным ряда авторов кости таза чаще всего поражаются злокачественными опухолями (порядка 50 %), доля доброкачественных опухолей составляет 15 %, диспластических процессов – 35 %. Среди первичных злокачественных опухолей наиболее часто встречаются хондросаркомы, остеогенная саркома, злокачественные гигантоклеточные опухоли; среди доброкачественных – хондромы, остеоид-остеомы, гигантоклеточные опухоли [1].

Одной из главных и отличительных особенностей злокачественных образований костей таза является длительное бессимптомное течение, это связано с анатомо-топографическими особенностями таза, а также недостаточной онкологической настороженностью врачей общей сети [2]. Главной причиной обращения пациента к врачу является выраженный болевой синдром, когда опухоль уже достигает внушительных размеров, и иногда прорастает во внутренние органы и внутритазовые структуры.

Оперативные вмешательства при опухолях костей таза и крестца связаны с высоким риском массивной кровопотери, повреждения магистральных сосудов, висцеральных органов, повреждения нервных структур, а также нередко вторичным

заживлением или глубоким нагноением послеоперационной раны [1; 2].

При проведении радикальных онкорезекций на переднем полукольце таза, включающих в себя ветви лонных и седалищных костей, восстановление целостности тазового кольца не требуется даже в запущенных случаях [1].

В области вертлужной впадины – реконструкция обычно достаточно успешно выполняется модульными или индивидуальными протезами с небольшим числом осложнений.

Одно из основных и самых опасных осложнений обширных онкорезекций – инфекция. При ортопедических операциях частота инфекционных осложнений после эндопротезирования составляет 1,5–2,5 %, но у онкологических пациентов этот показатель значительно выше, по данным литературы от 10,0 до 66,0 % [3–5]. И если вопрос о двухэтапной тактике протезирования костей и суставов при периимплантной инфекции не подлежит сомнению, то дефекты костной ткани, полученные при удалении инфицированных имплантов, после резекции костных опухолей, представляют значительную проблему современной ортопедии. При диафизарных и суставных травматических и онкологических дефектах нас вполне удовлетворяют имеющиеся модульные и индивидуальные мегапротезы. Замещение же обширных дефектов подвздошных костей с тазобедренным комплексом и крестца далеко не всегда приводит к желаемым удовлетворительным результатам. Большой процент осложнений

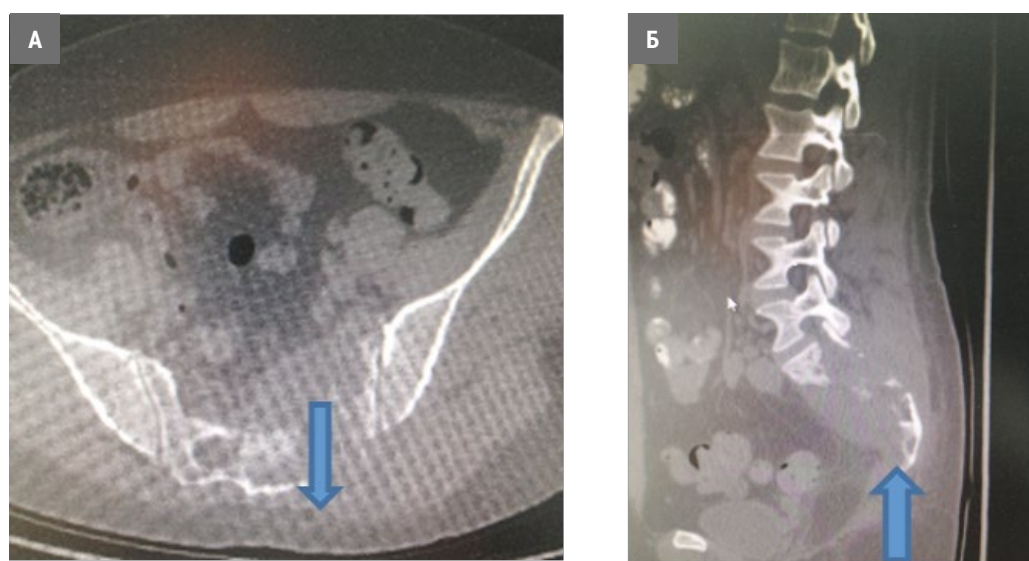


Рис. 1. СКТ таза, липосаркома крестца (стрелками указана опухоль).

(до 40 %) [4; 6–8] требует анализа, индивидуальной коррекции тактики и поиска новых решений. Основной проблемой являются инфекционные осложнения вследствие продолжительности операции, объема хирургического вмешательства, интраоперационной кровопотери, травматизации измененных окружающих мягких тканей, наличия обширных металлоконструкций и зачастую аллотрансплантатов [4; 6, 7, 9–12]. Также в послеоперационном периоде возможна лимфорея, которая может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель, что поддерживается наличием установленных в дефект аллотрансплантатов и массивных имплантов. Риск глубокого нагноения значительно увеличивается. После ряда подобных осложнений мы стали разделять (по возможности) этап обширной резекции таза и стабилизации (при необходимости со спейсированием дефекта цементом с антибиотиками) и реконструктивный этап с использованием ауто- и аллотрансплантатов, окончательной позвоночно-тазовой стабилизацией. Время между этапами зависит от конкретной клинической ситуации, составляет от одного до нескольких месяцев. За этот период есть возможность тщательно подготовиться к реконструкции, подготовить импланты, при необходимости выполнить моделирование и индивидуальный протез в точности по форме полученного дефекта.

Цель исследования: проанализировать результаты двухэтапного хирургического лечения больных с обширными костными дефектами таза.

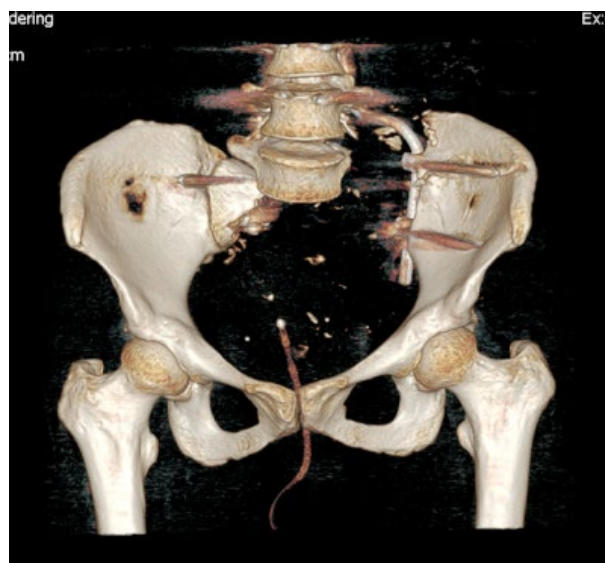


Рис. 2. 3D СКТ реконструкция таза после 1 этапа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены данные о 7 пациентах, которым выполнены оперативные вмешательства по поводу опухолей таза и крестца в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2016 по 2020 гг. Для данного анализа были отобраны пациенты с местнораспространенным процессом, потребовавшим значительной по объему резекции задних отделов таза и с формированием обширного костного дефекта, требующим реконструкции массивными ауто- и аллотрансплантатами и имплантами. Средний возраст больных составил 36 лет, все женщины.

Всем пациентам на догоспитальном этапе выполнены спиральная компьютерная томография (СКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), трепанобиопсия. Всеми пациентами дано информированное согласие на данный вид хирургического вмешательства, на исследование.

Пяти пациентам выполнена сакрэктомия в разных вариантах с резекцией подвздошных костей (у 1 пациента – липосаркома крестца, G3T3N0M0, у 1 пациента – злокачественная хордома, G2T3N0M0, у 2 пациентов – хондросаркома крестца, T3N0M0).

Двум пациентам выполнена межподвздошно-брюшные резекции, у одного пациента – фибросаркома повздошной кости, G3T2N0M0, у одного пациента – саркома Юинга, T3N0M0.

В группу не были включены пациенты с резекцией крестца ниже S2 уровня и параартикулярной резекцией тазобедренного сустава, когда реконструктивно-стабилизирующий этап выполнялся сразу. Всем пациентам хирургическое лечение разделено на 2 этапа.

На 1-ом этапе нами было выполнено 5 оперативных вмешательств у больных с опухолями крестца – тотальная или расширенная сакрэктомия на уровне L5–S1 позвонков с пояснично-подвздошной билатеральной стабилизацией восьми винтовой педикулярной системой. В 2-х случаях произведена межподвздошно-брюшная резекция с замещением дефекта цементным артикулирующим спейсором (2–3 дозы полиметилметакрилата) с ванкомицином. Спейсор изготовлен в операционной и установлен на спонгиозные 6,5–7,0 винты, введенные в остатки лонной, седалищной костей и крестца со стороны опилов.

С целью снижения объема кровопотери интраоперационно использовалась система для возврата аутологичной крови Cell Saver Sorin, благодаря

которой удалось значительно улучшить качество инфузионно-трансфузионной терапии и получить приемлемый уровень гематокрита. В качестве возмещения интраоперационной кровопотери нами использовалась методика аутогемотрансфузии. В предоперационном периоде производилась заготовка аутологических компонентов крови одно- или двухэтапно, что оказало выраженный положительный эффект на течение послеоперационного периода, а также позволило сократить количество алло-

генных (донорских) гемотрансфузий и связанных с ними осложнений. С целью редукции интраоперационной кровопотери трём пациентам перед операцией выполнялась ангиография с суперселективной эмболизацией опухолевых сосудов

Реконструктивный этап выполнен в среднем через 3 мес. В 1 случае – массивным индивидуальным протезом половины таза с тазобедренным суставом. В остальных случаях была проведена комбинированная ауто- и аллопластика. Дополнительная

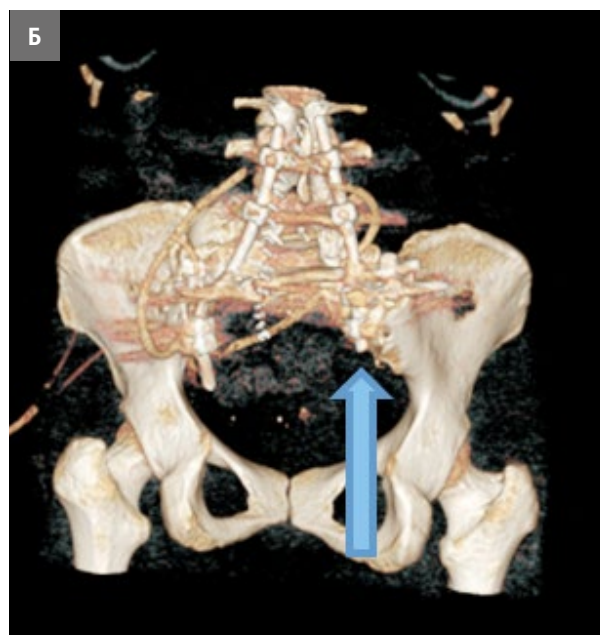
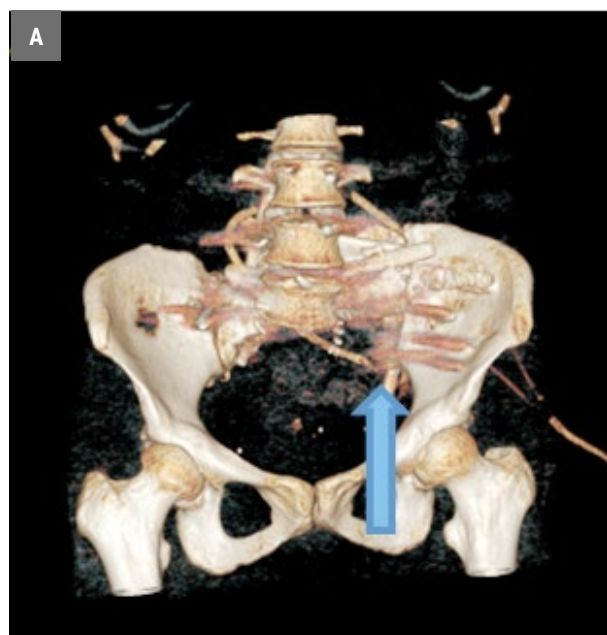


Рис. 3. 3D СКТ реконструкция таза после 2 этапа (стрелки указывают на зону дополнительной стабилизации таза).

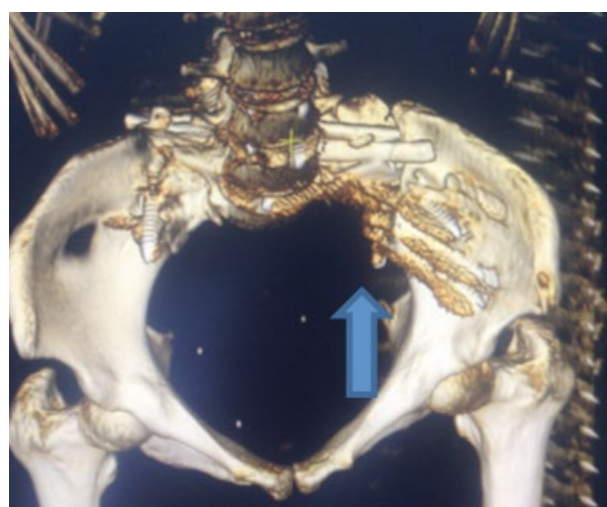


Рис. 4. 3D СКТ реконструкция таза через полгода после 2 этапа (стрелками указан формирующийся спондилоилиодез).



Рис. 5. СКТ правого тазобедренного сустава (указана опухоль).

стабилизация (монтаж, перемонтаж) позвоночно-тазовой педикулярной системы потребовалась 4 пациентам.

Пациенты (по показаниям) получали адъювантную химио-лучевую терапию согласно клиническим рекомендациям [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные случаи двухэтапного хирургического лечения с обширными пострезекционными костными дефектами при опухолях таза и крестца оценивались по следующим критериям: хирургическому, ортопедическому, онкологическому.

Хирургический результат. На 1 этапе средняя продолжительность операции составила 3,5 часа, интраоперационная кровопотеря – 1–4,5 л. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 18 суток. Всем пациентам назначалась адекватная антибиотикотерапия, антикоагулянтная терапия, сопроводительная терапия.

Осложнения после 1 этапа: у 1 пациента – некроз краев раны, инфицирование серомы, что потребовало некрэктомии и санации раны с сохранением имплантов.

У всех пациентов на 2 этапе (реконструктивный этап) не сопровождался большой травматичностью. Средняя кровопотеря – 800 мл. Средняя продолжительность операции составила 2 ч. Осложнений после реконструктивного этапа операции не было.

Ортопедический результат. Больные были активизированы с подъёмом на костыли на 2–4 сутки (на каждом из 2-х этапов). С пациентами ежедневно работали врачи-реабилитологи и психологи.

Функциональный результат оценивался по шкале Eppeking [13]. У 1 пациента после реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава эндопротезом функциональный результат был оценен как хороший. У пациентов после саркэктомии функциональный результат был оценен как хороший и удовлетворительный.

Онкологический результат. Всем пациентам проведено радикальное хирургическое вмешательство – по данным морфологического заключения у всех пациентов края резекции отрицательны (R0). Пациенты (по показаниям) получали адъювантную химио-лучевую терапию согласно клиническим рекомендациям [14].

Сроки наблюдения за пациентами – 6–36 мес. Рецидив у 1 пациента (через 1 год), 1 пациент умер – генерализация процесса (метастазы в легкие через 12 мес.), у 5 пациентов признаков рецидива и метастазов не наблюдается.

Клинический случай № 1. Пациентка Р., 39 л., в сентябре 2017 г. обратилась с жалобами на боли в крестце, слабость в н/конечностях, тазовые нарушения и нарушение функции ходьбы (ранее более полугода лечилась по поводу полиостеохондроза). Передвигалась на сидячей коляске и на небольшие расстояния с ходунками. При обследовании

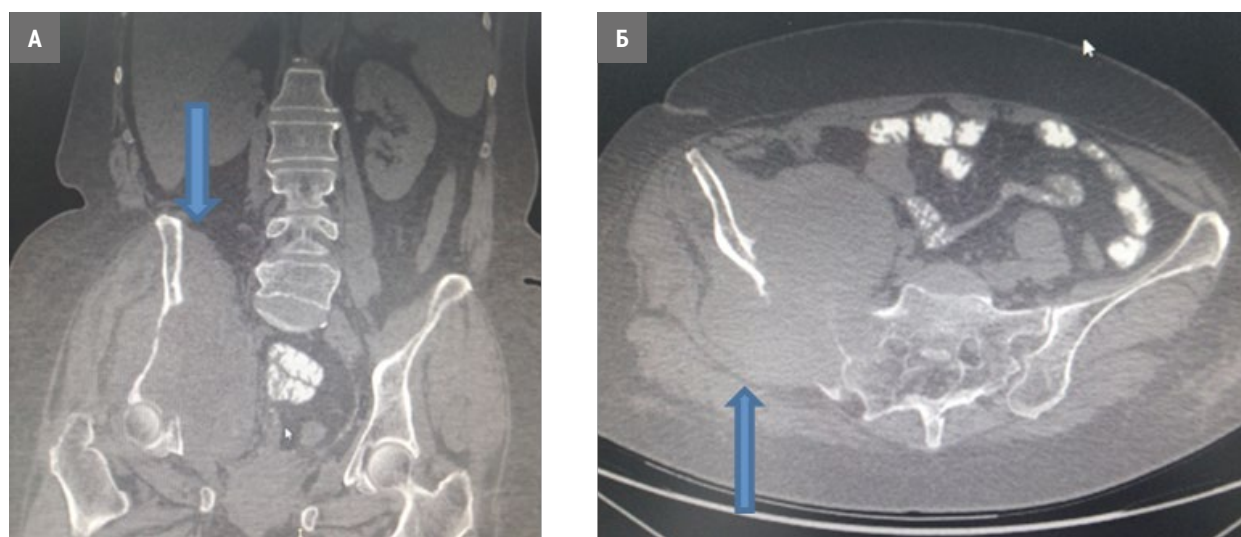


Рис. 6. СКТ таза, фибросаркома подвздошной кости через 4 недели (указана опухоль).

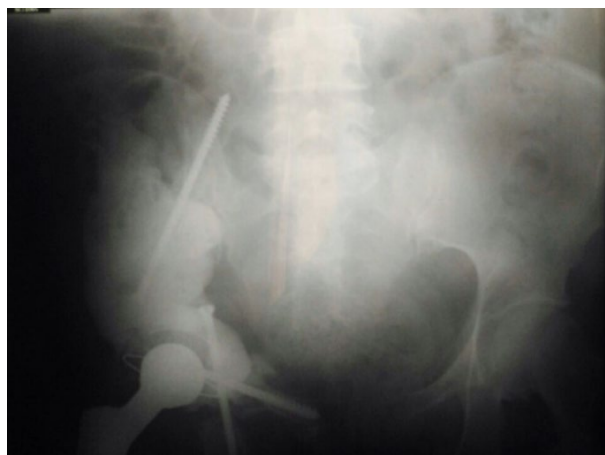


Рис. 7. Рентгенограмма таза в прямой проекции после 1 этапа.

диагностировано опухолевое поражение крестца с мягкотканым внутритазовым компонентом и компрессией корешков сакрального канала и внеканально слева (рис. 1). Согласно заключению трепан-биопсии и ИГХ – злокачественная опухоль саркоматозной природы, морфологическая картина и иммунофенотип более всего соответствуют плеоморфной липосаркоме. От предложенного хирургического лечения отказалась. Больной проведено 8 курсов полихимиотерапии лучевая терапия в феврале 2018 г. (50 Гр) – отмечается незначительный положительный эффект с частичным регрессом болевого и корешкового синдрома.

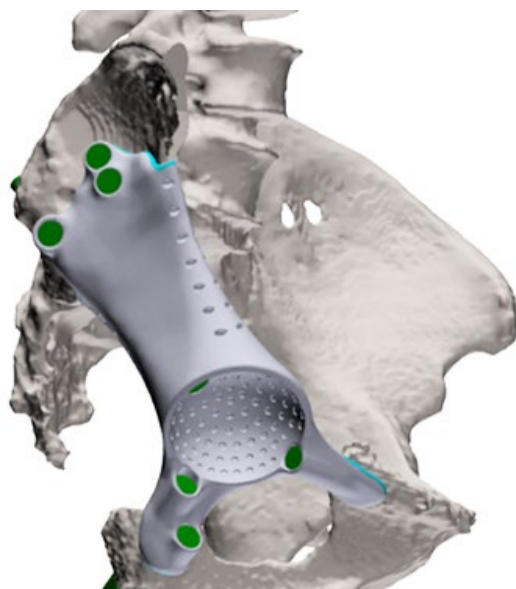


Рис. 8. 3D СКТ-реконструкция таза, предоперационное планирование индивидуального эндопротеза.

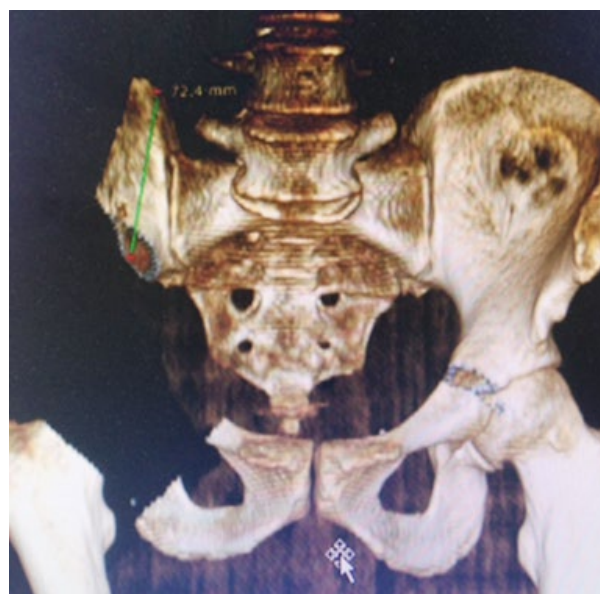
С учетом объема и продолжительности вмешательства, лучевых изменений в зоне доступов, высокого риска инфекционных осложнений, решено разделить хирургическое лечение на два этапа. В сентябре 2018 г. первым этапом выполнена сакрэктомия с резекцией левого крестцово-подвздошного сустава, пояснично-тазовая стабилизация (рис. 2). Длительность операции 4 часа 50 мин, кровопотеря составила 3,0 литра; использовалась система Cell-saver Sorin.

В марте-апреле 2018 г. был запланирован 2-й реконструктивный этап вмешательства, но пациентка обратилась лишь в мае 2019 г. У нее появились боли в области операции. По СКТ – данных о рецидиве нет. Выявлен усталостный перелом стержня фиксатора, нестабильность конструкции на стороне наибольшего дефекта. 20.05.2019 г. – 2 этапом проведена реконструктивная операция: спондилоилидез ауто-аллотрансплантатами, дополнена пояснично-тазовая стабилизация (рис. 3).

В сентябре 2019 г. произведен контрольный осмотр пациентки. Данных о рецидиве опухоли нет, уже можно увидеть перестройку трансплантатов и формирующийся спондилоилидез (рис. 4).

Клинический случай № 2. Пациентка К., 49 лет. Диагноз: (C41.4) фибросаркома правой подвздошной кости, G3T2N0M0, StIIb, кл. гр. 2. Обратилась в марте 2017 г. (рис. 5).

После трепанобиопсии (ГА – фибросаркома) предложено хирургическое лечение, от которого



пациентка отказалась. Повторно обратилась через 4 недели в связи с усилением тазовых болей. По данным СКТ выявлено быстрое прогрессирование заболевания (рис. 6). Повторно предложено хирургическое лечение (двухэтапное).

17.05.2017 г. выполнена резекция правого полукольца таза с правым тазобедренным суставом, замещение дефекта цементным артикулирующим спейсдором и бедренным компонентом эндопротеза (рис. 7).

Опухоль удалена одним блоком. Края резекций R0. Затем проведено 3 курса адъювантной полихимиотерапии.

Гистологическое заключение: фибросаркома низкодифференцированная с обширными очагами некроза, кровоизлияний, с разрушением костных балок (G3), на отдельных участках – недифференцированная фибросаркома с наличием многоядерных клеток; линии резекции без признаков опухолевого роста; в лимфоузле – гиперплазия лимфоидной ткани, очаговый фиброз.

Проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии (доксорубицин 75 мг/м² в виде 72 часовой инфузии, ифосфомид 2,5 г/м² в виде 3-х часовой инфузии в 1–4 дня).

За это время изготовлен индивидуальный эндопротез таза (рис. 8).

05.09.2017 г. вторым этапом выполнена реконструкция таза индивидуальным титановым имплантом с эндопротезированием тазобедренного сустава (рис. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Использование описанной 2-х этапной методики позволило избежать тяжелых инфекцион-



Рис. 9. Прямая рентгенограмма таза после 2 этапа II-2019 г. по данным СКТ – данных о местном рецидиве нет.

ных осложнений, требующих удаления имплантов и трансплантатов у всех пациентов.

2. Адекватная позвоночно-тазовая стабилизация и (или) спейсирование дефекта способствует ранней функциональной реабилитации больных и продолжению адекватной адъювантной терапии в межэтапном периоде, а также дает время хирургу подготовить импланты для реконструктивного этапа лечения.

3. Выполнение реконструкции отсрочено позволяет уменьшить продолжительность и травматичность основного вмешательства, не влияя на окончательный результат лечения.

Список источников

1. Зацепин С. Т. Костная патология взрослых. М.: Медицина, 2001, 640 с.
2. Пивень И. М., Шлыков И. Л., Кузнецова Н. Л. Особенности лечения пациентов с опухолями костей таза. Вестник травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина. 2010;3(3):63–65.
3. Алиев М. Д., Соколовский В. А., Дмитриева Н. В., Синюкова Г. Т., Сычева Л. Ю., Амирасланов А. А. и др. Осложнения при эндопротезировании больных с опухолями костей. Вестник РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН. 2003;14(2-1):35–39.
4. Карпенко В. Ю., Державин В. А., Щупак М. Ю., Жеравин А. А., Бухаров А. В., Бондарев А. В. и др. Ранние результаты реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами у больных с опухолевым поражением параацетабулярной области. Мультицентровое исследование. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(1):11–18. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-1-11-18>
5. Зубрицкий В. Ф., Козлов Ю. А. Инфекционные осложнения в эндопротезировании крупных суставов. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2012;7(1):98–103.

6. Feldenzer JA, McGauley JL, McGillicuddy JE. Sacral and presacral tumors: problems in diagnosis and management. *Neurosurgery*. 1989 Dec;25(6):884–891.
7. Stener B, Gunterberg B. High amputation of the sacrum for extirpation of tumors. Principles and technique. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1978 Dec;3(4):351–366. <https://doi.org/10.1097/00007632-197812000-00009>
8. Коновалов Н. А., Королишин В. А., Асютин Д. С., Тимонин С. Ю., Мартынова М. А., Закиров Б. А. и др. Осложнения хирургического лечения опухолей крестцовой локализации. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2019;83(1):67–74. <https://doi.org/10.17116/neiro20198301167>
9. Черногоров П. В., Ващенко Л. Н., Расторгуев Э. Е., Атмачиди Д. П., Луганская Р. Г., Аушева Т. В. и др. Хирургическое лечение злокачественных опухолей крестца. Санкт-Петербург: Сборник научных статей. Современные достижения травматологии и ортопедии, 2018, 271–274 с.
10. Тепляков В. В., Карпенко В. Ю., Державин В. А., Франк Г. А., Буланов А. А., Бухаров А. В. и др. Реконструктивные операции при лечении пациентов со злокачественными опухолями костей тазового кольца. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;(3):16–29.
11. Алиев М. Д., Мусаев Э. Р. Эпидемиология опухолей крестца: обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;(1):7–15.
12. Державин В. А., Карпенко В. Ю., Бухаров А. В. Реконструкция тазового кольца у пациентов с опухолевым поражением крестцово-подвздошного сочленения. Сибирский онкологический журнал. 2015;1(3):38–44.
13. Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1978 Sep;60(6):731–746.
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Злокачественные опухоли костей. 2018. Доступно по: http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/zlokachestvennye_opukholi_kostey_pr2018.pdf, Дата обращения: 22.02.2022.

Информация об авторах:

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Черногоров Павел Витальевич – врач травматолог-ортопед отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1202-497X>, SPIN: 4643-4485, AuthorID: 922419

Луганская Роза Генриковна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5608-3816>, SPIN: 7257-9950, AuthorID: 734149

Барашев Артём Андреевич – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>, SPIN: 4590-5745, AuthorID: 697517

Босенко Екатерина Сергеевна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-9935>, SPIN: 5440-0334, AuthorID: 799243

Аушева Татьяна Валерьевна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, ResearcherID: AAQ-9943-2020

Сафoryн Наталья Сергеевна [✉] – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-2715>, SPIN: 1444-9003, AuthorID: 430648

Вклад авторов:

Ващенко Л. Н. – научное редактирование и консультирование;

Черногоров П. В. – выполнение операций, концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Луганская Р. Г. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи;

Барашев А. А. – выполнение операций, сбор, анализ и интерпретация данных;

Босенко Е. С. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, подготовка статьи;

Аушева Т. В. – ассистенция на операциях, сбор, анализ и интерпретация данных;

Сафoryн Н. С. – ассистенция на операциях, обработка материала исследования, подготовка статьи.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛИКОНОВОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ МЕТОДОМ ВИСЯЧЕЙ КАПЛИ

С. Ю. Филиппова[✉], А. О. Ситковская, С. В. Тимофеева, Т. В. Шамова, И. В. Межевова,
Н. В. Гненная, И. А. Новикова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ filsv@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследовать влияние покрытия из СИЭЛ 159–330 на скорость и характер образования клеточных скоплений в висячей капле в сочетании с применением метилцеллюлозы (МЦ) и коллагена в качестве агентов, улучшающих агрегацию клеток.

Материалы и методы. Клетки культуры рака молочной железы BT20 в количестве 10^4 помещали в каплях объемом 20 мкл на крышку полистироловой чашки Петри с покрытием из силиконового эластомера СИЭЛ 159–330 (АО «ГНИИ-ХТЭОС», г. Москва, Россия) или без покрытия. В исследовании тестировали по три концентрации МЦ (0,1 %, 0,25 % и 0,4 %) и коллагена (150 мкг/мл, 300 мкг/мл и 600 мкг/мл). Скорость формирования клеточных конгломератов оценивали через изменение их площади спустя 4, 24, 48 и 72 часа культивирования.

Результаты. Применение покрытия из СИЭЛ 159–330 позволило получить сфероиды таких же размеров, что и добавление 0,4 % МЦ на временном промежутке 72 часа. Силиконовое покрытие дополнительно уменьшило размеры клеточных сфероидов в среде с 0,1 % МЦ во всех временных точках, однако с ростом концентрации МЦ данный эффект исчезал. Кроме того, использование СИЭЛ 159–330 уменьшило связь размеров клеточных сфероидов с концентрацией МЦ, что позволяет рассматривать применение данного покрытия, как альтернативу МЦ или способ сократить её концентрацию. В опыте с добавлением в среду культивирования коллагена размеры клеточных конгломератов, образующихся на силиконовом покрытии, были достоверно меньше, чем на пластике без покрытия во всех вариантах опыта и временных точках. При этом эффект был более выраженным для концентрации коллагена 600 мкг/мл. Применение покрытия из СИЭЛ 159–330, кроме того, сократило вариативность размеров и формы образующихся клеточных конгломератов.

Заключение. Ускоренная агрегация клеток и волокон внеклеточного матрикса в висячих каплях, а также сокращение вариативности в размерах и форме образующихся клеточных скоплений на СИЭЛ 159–330 позволяет сократить время проведения экспериментов и материальные затраты, как в опытах с добавлением веществ, ускоряющих формирование сфероидов (МЦ и коллаген), так и в их отсутствие.

Ключевые слова:

трёхмерная клеточная культура, клеточный сфероид, метод висячей капли, метилцеллюлоза, коллаген, силиконовый эластомер

Для корреспонденции:

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: filsv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784

ResearcherID: AAN-4408-2020

Scopus Author ID: 57189618843

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Тимофеева С. В., Шамова Т. В., Межевова И. В., Гненная Н. В., Новикова И. А. Применение силиконового покрытия для оптимизации процесса получения клеточных сфероидов методом висячей капли. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 15-23. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-2>

Статья поступила в редакцию 21.03.2022; одобрена после рецензирования 14.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Тимофеева С. В., Шамова Т. В., Межевова И. В., Гненная Н. В., Новикова И. А., 2022

APPLICATION OF SILICONE COATING TO OPTIMIZE THE PROCESS OF OBTAINING CELLULAR SPHEROIDS BY THE HANGING DROP METHOD

S. Yu. Filippova[✉], A. O. Sitkovskaya, S. V. Timofeeva, T. V. Shamova, I. V. Mezhevova, N. V. Gnennaya, I. A. Novikova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ filsv@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To study the effect of SIEL 159–330 coating on the cell clusters formation rate in a hanging drop method in combination with the use of methylcellulose (MC) and collagen as cell aggregation improving agents.

Materials and methods. BT20 breast cancer cells were cultured in drops of 20 µL (10⁴ cells per drop) on the lid of a polystyrene Petri dish coated with SIEL 159–330 silicone elastomer (GNIKHTEOS, Moscow, Russia) or without coating. The study tested three concentrations of MC (0.1 %, 0.25 % and 0.4 %) and collagen (150 µg/ml, 300 µg/ml and 600 µg/ml). The rate of formation of cell conglomerates was assessed by evaluating their area after 4, 24, 48, and 72 hours of cultivation.

Results. The use of SIEL 159–330 coating made it possible to obtain spheroids of the same size as the addition of 0.4 % MC over a time interval of 72 hours. The silicone coating additionally reduced the size of cell spheroids in the medium with 0.1 % MC at all time points; however, this effect disappeared with increasing concentration of MC. In addition, the use of SIEL 159–330 reduced the relationship between the size of cellular spheroids and the concentration of MC, which allows us to consider the use of this coating as an alternative to MC or a way to reduce its concentration. In the experiment with the addition of collagen to the culture medium, the sizes of cell conglomerates formed on the silicone coating were significantly smaller than on uncoated plastic in all variants of the experiment and time points. The effect was more pronounced for a collagen concentration of 600 µg/ml. The use of SIEL 159–330 coating, in addition, reduced the variability in the size and shape of the resulting cell conglomerates.

Conclusion. Accelerated aggregation of cells and fibers of the extracellular matrix in hanging drops, as well as a reduction in the variability in the size and shape of the resulting cell clusters on SIEL 159–330, allows us to reduce the time of experiments and material costs, as in experiments with the addition of substances that accelerate the formation of spheroids (MC and collagen), as well as in their absence.

Keywords:

3D cell culture, cell spheroid, hanging drop method, methylcellulose, collagen, silicone elastomer

For correspondence:

Svetlana Yu. Filippova – research fellow at the laboratory of cell technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: filsv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784

ResearcherID: AAH-4408-2020

Scopus Author ID: 57189618843

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Filippova S. Yu., Sitkovskaya A. O., Timofeeva S. V., Shamova T. V., Mezhevova I. V., Gnennaya N. V., Novikova I. A. Application of silicone coating to optimize the process of obtaining cellular spheroids by the hanging drop method. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 15-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-2>

The article was submitted 21.03.2022; approved after reviewing 14.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Высокопроизводительные методы скрининга лекарственных препаратов традиционно опираются на двумерные клеточные культуры, выращиваемые на пластике в лунках многолуночных планшетов. В последнее время тенденция смещается в сторону трехмерного скрининга лекарств, особенно в терапии рака, из-за уникальных характеристик, предоставляемых этими платформами для культивирования. Известно, что культивирование клеток рака в двумерных культурах приводит к изменению их фенотипа и потере свойств, которыми эти клетки обладают в естественных условиях в организме больных, в частности, к потере экспрессии молекул ключевых сигнальных путей [1]. Тем не менее, фенотип опухолевых клеток способен восстанавливаться в трёхмерных культурах благодаря усилению адгезии и сигнальных взаимодействий между клетками и внеклеточным матриксом, снижению скорости пролиферации до соответствующей физиологической скорости роста, формированию ограниченных нелинейных метаболических градиентов, соответствующих естественной среде роста опухолевых клеток и другим факторам [2].

Одним из распространенных видов трёхмерной культуры клеток являются клеточные сфероиды. На настоящий момент существует множество методов получения сфероидов, из которых наиболее доступным считается метод «висячей капли», не требующий специального оборудования или расходных материалов [3]. Суть данного метода заключается в том, что клетки помещают во взвешенную каплю среды, и в результате действия силы тяжести и мениска, возникающего на границе раздела воздух–жидкость, клетки локализуются на дне висячей капли [4]. Одним из слабых мест культуры сфероидов, получаемых методом «висячей капли», является вариативность морфологии и структуры получаемых клеточных конгломератов, что снижает точность воспроизведения естественных профилей метаболических градиентов и затрудняет сравнение эффективности лекарств. Улучшению воспроизводимости компактных круглых сфероидов способствует введение добавок, ускоряющих агрегацию клеток. В настоящее время применяются как биологические, так и синтетические добавки, в основе действия которых лежит способность к сшиванию клеток друг с другом, стимулирование клеточной адгезии или модификация реологических свойств

среды для ускорения седиментации клеток в нижней части капли. В качестве сшивающих агентов обычно применяют компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген, фибронектин или препарат базальной мембраны, образуемой культурой клеток мышины саркомы – Matrigel® [5]. В качестве добавок, изменяющих реологические свойства среды, чаще всего используют разные производные целлюлозы, в частности, метилцеллюлозу (МЦ) [6].

К недостаткам МЦ и коллагена можно отнести возможное влияние на взаимодействие клеток друг с другом и другими компонентами среды. Так, коллаген является активным участником клеточной сигнализации [7], поэтому его присутствие может изменить поведение клеток, которые в естественных условиях взаимодействуют с внеклеточным матриксом другого химического состава, как, например, клетки опухолей мозга [8]. Метилцеллюлоза, по общему представлению является инертным агентом, не вступающим во взаимодействие с клетками, однако из-за большого количества координационных связей с другими молекулами среды МЦ может приводить к непредсказуемому изменению их свойств [9].

В связи с имеющимися недостатками ускоряющих агрегацию клеток добавок исследователи обращают внимание на модификацию поверхности и придание ей гидрофобных свойств, что способствует созданию более высокой кривизны поверхности капли, приводящей к ускоренной агрегации клеток в её нижней части. Для этих целей чаще всего используют лабораторную плёнку Parafilm® [10; 11] и покрытие из полидиметилсилоксана (ПДМС) [12] – одной из разновидностей силикона. Ранее мы показали, что покрытие из биологически инертного силиконового эластомера СИЭЛ 159–330, производимого для медицинских целей в АО «ГНИИХТЭОС» (Москва, Россия) [13] после модификации режима отверждения для работы с культуральным пластиком не обладает цитотоксическими свойствами и не уступает плёнке Parafilm® по способности ускорять образование клеточных сфероидов [14]. В настоящей работе мы продолжили изучение возможностей этого силиконового покрытия в контексте усовершенствования протокола получения сфероидов методом висячей капли.

Цель исследования: исследовать влияние покрытия из СИЭЛ 159–330 на скорость и характер образования клеточных скоплений в висячей капле в сочетании с применением метилцеллюлозы и коллагена

в качестве агентов, улучшающих агрегацию клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клетки культуры рака молочной железы BT20 выращивали в среде DMEM (Gibco, США) с добавлением 10 % фетальной сыворотки коров (HyClone, США) без добавления антибиотиков. Сфероиды из клеток культуры BT20 получали методом висячей капли, а именно, путём нанесения на внутреннюю поверхность крышки чашки Петри капель среды культивирования с клетками с последующим переворачиванием и накрыванием нижней части чашки, в которую вносили фосфатный буфер для создания влажной камеры и предотвращения, тем самым, слишком быстрого высыхания капель. Объём наносимых капель составлял 20 мкл, в каждой капле находилось по 10^4 клеток культуры BT20. В исследовании тестировали покрытие культурального пластика (полистирола) силиконовым эластомером СИЭЛ 159–330, отверждённом при температуре 60 °C в течение 18 часов, в сочетании с добавлением в среду культивирования метилцеллюлозы в 3х концентрациях (0,1 %, 0,25 % и 0,4 %), а также коллагена в 3х концентрациях (150 мкг/мл, 300 мкг/мл и 600 мкг/мл). Всего на каждый вариант

опыта и контроля было заложено по 35 повторов. Чашки Петри с нанесёнными каплями выдерживали в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °C и содержании CO₂ 5,0 % без смены среды на протяжении 72 часов и производили фотофиксацию образующихся клеточных конгломератов через 4, 24, 48 и 72 часа при помощи инвертированного микроскопа Axio Vert. A1 (Carl Zeiss Microscopy, Германия). На полученных изображениях производили измерение площади образующихся конгломератов. Данные приведены как среднее значение ± 95 % доверительный интервал для среднего значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение покрытия из СИЭЛ 159–330 само по себе привело к сокращению размеров образуемых клеточных конгломератов, что хорошо видно на графиках в образцах без МЦ (рис. 1 А, Б). Полученный результат соответствует ранее опубликованному нами данным [14] и подтверждается данными статистического анализа (табл. 1). Добавление же метилцеллюлозы дополнительно сократило размеры сфероидов на обеих тестируемых поверхностях, что также согласуется с данными литературы [6; 15].

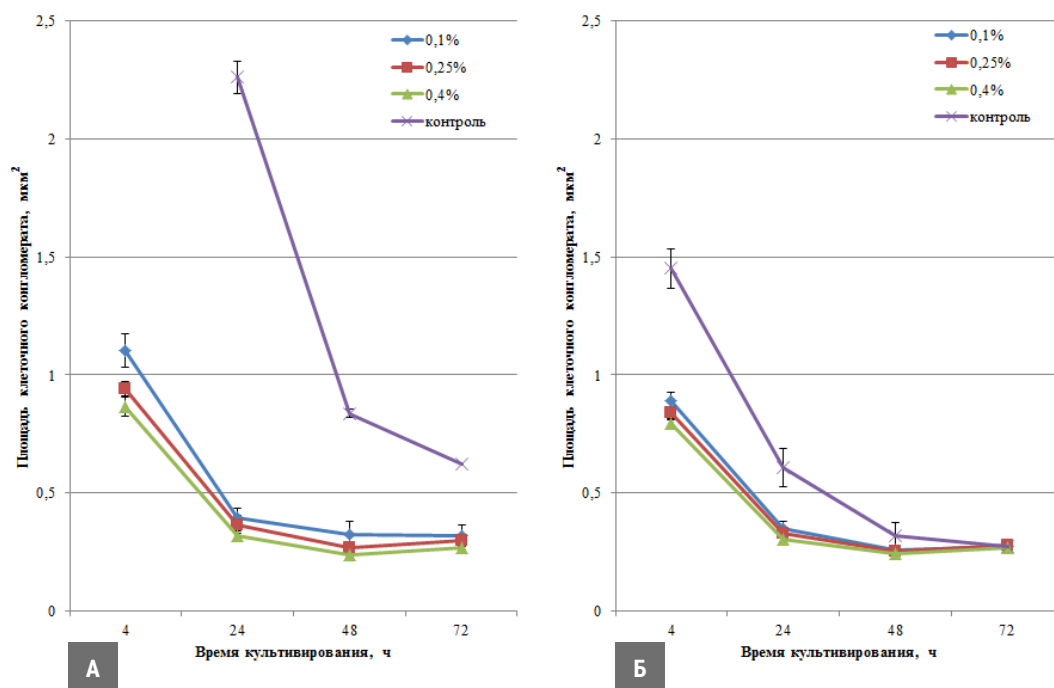


Рис. 1. Размер клеточных конгломератов при добавлении различных концентраций метилцеллюлозы. А – полистирол без покрытия. Б – покрытие из СИЭЛ 159-330. Среднее ± 95 % доверительный интервал.

Тем не менее, спустя 72 часа культивирования на покрытии из силикона разница между контролем и средой с добавлением 0,4 % МЦ становилась статистически не значимой ($t = 0,68$, $t_{\text{крит}} = 1,995$, $df = 68$, $\alpha = 0,05$), следовательно, на этом временном промежутке СИЭЛ 159–330 может быть заменой МЦ.

На пластике без покрытия и без добавления МЦ вплоть до 72 часов культивирования не наблюдалось достижения минимального размера и стабилизации размеров сфероида (рис. 1А, контроль). Применение же покрытия из СИЭЛ 159–330 сократило время формирования компактного сфероида до 48 часов (рис. 1Б, контроль), а дополнительное введение МЦ ускорило стабилизацию размеров сфероидов до 24 ч. При этом, добавление покрытия из СИЭЛ 159–330 не оказало влияния на конечный размер сфероидов – после 72 часов культивирования не наблюдалось статистически значимой разницы в значениях площади сфероидов между двумя покрытиями (табл. 1).

Полученные нами данные также свидетельствуют в пользу того, что силиконовое покрытие вносит существенный вклад в ускорение формирования сфероидов при низких концентрациях МЦ. Об этом

можно судить по разнице между средними значениями площади сфероидов, образуемых на пластике без покрытия и на силиконовом покрытии спустя 4 часа культивирования ($t = 6,53$) и спустя 48 часов культивирования ($t = 2,32$) при концентрации МЦ 0,1 %. В других временных точках значение критерия Стьюдента хоть и было близко к критическому значению ($t_{\text{крит}} = 1,995$, $df = 68$), тем не менее, не превысило его (табл. 1). Для концентраций МЦ 0,25 % и 0,4 % достоверно значимые различия в средних размерах сфероидов наблюдались только спустя 4 часа культивирования ($t_{0,25\%} = 2,48$, $t_{0,4\%} = 3,09$), с резким уменьшением значения критерия Стьюдента в последующие временные точки. Сокращение сроков формирования сфероидов в методе висячей капли позволило бы раньше перейти к манипуляциям с ними – переносу, замене среды, внесению дополнительных компонентов и т.п.

На графиках видно, что на пластике без покрытия размер сфероида отчётливо коррелирует с концентрацией МЦ – чем больше концентрация, тем меньше размеры сфероидов в каждой временной точке (рис. 1А). При этом разница являлась статистически

Таблица 1. Значение t критерия Стьюдента для попарного сравнения средних значений площади сфероидов, образуемых на покрытии из СИЭЛ 159-330 и пластике без покрытия

Среда культивирования	Время культивирования, часы			
	4	24	48	72
Контроль	n/a	71,03	11,4	31,18
МЦ 0,1 %	6,53	1,91	2,32	1,98
МЦ 0,25 %	2,48	1,87	0,75	1,86
МЦ 0,4 %	3,09	1,56	0,66	0,37
Коллаген 150 мкг/мл	6,46	10,55	10,41	9,05
Коллаген 300 мкг/мл	6,0	12,57	3,15	3,02
Коллаген 600 мкг/мл	4,17	13,58	8,31	5,1

Примечание: полужирным шрифтом выделены значения критерия t превышающие критическое значение для принятого в исследовании уровня значимости $\alpha = 0,05$ ($t_{\text{крит}} = 1,995$, $df = 68$).

Таблица 2. Значения F критерия Фишера при дисперсионном анализе средних значений площади сфероидов, образуемых при трёх концентрациях метилцеллюлозы для каждой временной точки

Вариант покрытия	Время культивирования, часы			
	4	24	48	72
Полистирол без покрытия	112,76	26,09	29,8	14,29
СИЭЛ 159-330	67,86	26,94	3,71	8,12

достоверной, так как значения критерия Фишера для всех вариантов превышали критическое значение ($F_{\text{крит}} = 3,087$, $k_1 = 2$, $k_2 = 102$, $\alpha = 0,05$) с плавным понижением к 72 часам (табл. 2). На покрытии из СИЭЛ 159–330 разница между вариантами с различной концентрацией МЦ сокращается, но также остаётся достоверно значимой.

Наблюдаемая закономерность соответствует известным из литературы данным [15]. Данные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что применение покрытия из СИЭЛ 159–330 может способствовать уменьшению концентрации МЦ для коротких экспозиций и полному отказу от МЦ при культивировании 72 и более часов в тех случаях, когда МЦ может помешать проведению эксперимента.

Помимо ускорения формирования сфероидов на ранних этапах эксперимента, покрытие из СИЭЛ 159–330 оказывало заметное влияние и на форму образуемых клеточных конгломератов в опыте с МЦ. Так, через 72 часа культивирования клеточные сфероиды, полученные на СИЭЛ 159–330, имели более ровный контур, что особенно заметно

в контрольных образцах (рис. 2). Ровные контуры говорят о равномерном формировании сфероидов и, как следствие, о его однородной структуре. Однородная структура сфероидов, в свою очередь, является залогом меньшего разброса данных получаемых на таких клеточных моделях при тестировании различных физических и химических воздействий.

В опыте с добавлением в среду культивирования коллагена размеры клеточных конгломератов, образующихся на силиконовом покрытии, были достоверно меньше, чем на пластике без покрытия во всех вариантах опыта и временных точках (табл. 1). По сравнению с контролем добавление коллагена привело к формированию конгломератов, размер которых прямо зависел от концентрации коллагена (рис. 3А, Б). В первую очередь наблюдаемый эффект связан с тем, что образующиеся волокна внеклеточного матрикса сами являются материалом конгломерата, и, следовательно, напрямую определяют его объем. В ещё большей степени, концентрация коллагена определяет наблюдаемую площадь конгломератов, так как волокна собира-

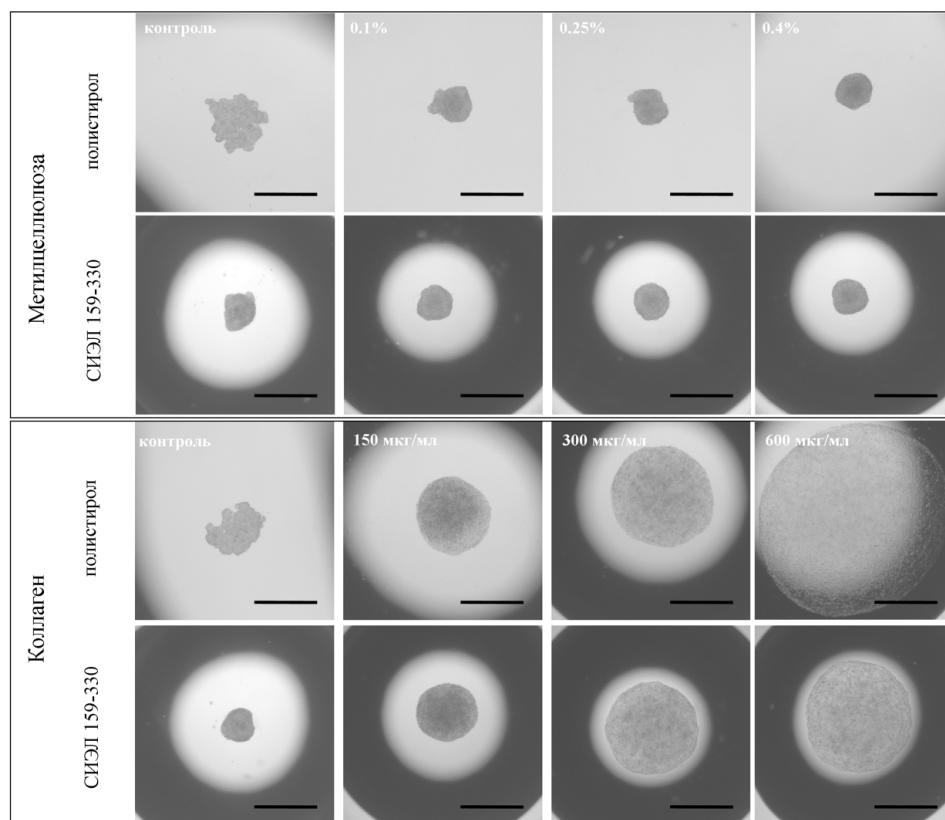


Рис. 2. Вид клеточных сфероидов, полученных с добавлением в среду метилцеллюлозы или коллагена через 72 часа культивирования на покрытии из СИЭЛ 159-330 и полистироле без покрытия. Увеличение $\times 20$. Размерная шкала равна 1000 мкм.

ются по поверхности капли и образуемое скопление в данном случае является диском, а не шаром.

В отличие от опыта с МЦ добавление силиконового покрытия привело к существенному сокращению размера клеточных скоплений во всех временных точках и всех образцах с добавлением коллагена. Обращает на себя внимание также изменение закономерности формирования клеточных скоплений при применении покрытия из СИЭЛ 159–330. Так, в образцах на пластике без покрытия размер и концентрация связаны линейно, о чём говорит увеличение размеров диска пропорционально увеличению количества коллагена, что ярче всего видно спустя 72 часа культивирования (рис. 3А). Вместе с тем, при культивировании на силиконовом покрытии разрыв между 300 мкг/мл и 600 мкг/мл существенно сократился, при практически неизменной разнице между 150 мкг/мл и 300 мкг/мл (рис. 3Б). Такое поведение клеточных конгломератов говорит, скорее всего, об ускоренном формировании конгломератов в ранние часы после закладки эксперимента, которое позволило образоваться более компактному скоплению до завершения полимеризации коллагена при прочих равных условиях. Об этом свидетельствует и большая оптическая плотность

образуемых скоплений на покрытии СИЭЛ 159–330 по сравнению с пластиком без покрытия при одинаковых концентрациях коллагена (рис. 2).

Одним из недостатков коллагена, наблюдаемым в нашем эксперименте, является длительная стабилизация размеров сфероидов. Не зависимо от концентрации коллагена площадь агрегатов, формирующихся на пластике без покрытия, продолжает сокращаться в промежутке между 48 и 72 часами культивирования (рис. 3А), что увеличивает сроки проведения экспериментов с такими 3-х мерными клеточными моделями. Однако применение силиконового покрытия привело к сокращению сроков стабилизации размеров агрегатов из клеток и волокон внеклеточного матрикса до 48 часов не зависимо от концентрации коллагена (рис. 3Б).

Обращает на себя внимание также резкое уменьшение вариации в размерах клеточных конгломератов при использовании покрытия из СИЭЛ 159–330 для всех временных точек. Так, стандартное отклонение на пластике без покрытия составило в среднем 0,9 по сравнению с 0,18 на СИЭЛ 159–330 во всех вариантах опыта с добавлением коллагена и временных точках. Как и в случае с равномерной поверхностью и структурой сфе-

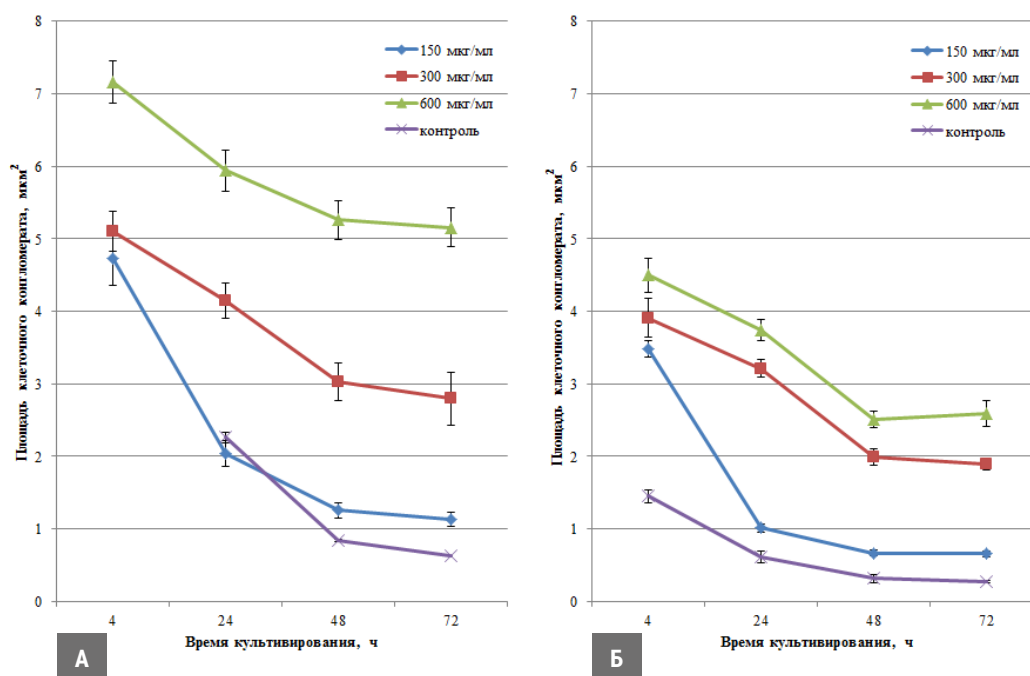


Рис. 3. Размер клеточных конгломератов при добавлении различных концентраций коллагена. А – полистирол без покрытия. Б – покрытие из СИЭЛ 159-330. Среднее $\pm$ 95 % доверительный интервал.

роидов, уменьшенная вариативность в размерах 3-х мерных клеточных моделей позволяет сократить разброс экспериментальных данных в последующих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение покрытия из силиконового эластомера СИЭЛ 159–330 позволяет улучшить практику получения клеточных сфероидов методом висячей капли. Ускоренная агрегация клеток и волокон

внеклеточного матрикса, которую мы наблюдаем в первые часы культивирования капель на СИЭЛ 159–330, позволяет сократить время проведения экспериментов, как с добавлением веществ, ускоряющих формирование сфероидов (МЦ и коллаген), так и в их отсутствие. Кроме того, тестируемое силиконовое покрытие позволяет сократить и материальные затраты на проведение исследований, в которых применяется коллаген, за счёт сокращения вариативности в размерах образуемых клеточных конгломератов.

Список источников

1. Кит О. И., Шатова Ю. С., Новикова И. А., Владимирова Л. Ю., Ульянова Е. П., Комова Е. А. и др. Экспрессия P53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования. 2014;(10-1):85–88. Доступно по: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219>, Дата обращения: 16.03.2022.
2. Тимофеева С. В., Шамова Т. В., Ситковская А. О. 3D-биопринтинг микроокружения опухоли: последние достижения. Журнал общей биологии. 2021;82(5):389–400. <https://doi.org/10.31857/S0044459621050067>
3. Liu D, Chen S, Win Naing M. A review of manufacturing capabilities of cell spheroid generation technologies and future development. Biotechnol Bioeng. 2021 Feb;118(2):542–554. <https://doi.org/10.1002/bit.27620>
4. Kelm JM, Timmins NE, Brown CJ, Fussenegger M, Nielsen LK. Method for generation of homogeneous multicellular tumor spheroids applicable to a wide variety of cell types. Biotechnol Bioeng. 2003 Jul 20;83(2):173–180. <https://doi.org/10.1002/bit.10655>
5. Ivascu A, Kubbies M. Diversity of cell-mediated adhesions in breast cancer spheroids. Int J Oncol. 2007 Dec;31(6):1403–1413. <https://doi.org/10.3892/ijo.31.6.1403>
6. Leung BM, Leshner-Perez SC, Matsuoka T, Moraes C, Takayama S. Media additives to promote spheroid circularity and compactness in hanging drop platform. Biomater Sci. 2015 Feb;3(2):336–344. <https://doi.org/10.1039/c4bm00319e>
7. Huang H, Wright S, Zhang J, Brekken RA. Getting a grip on adhesion: Cadherin switching and collagen signaling. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2019 Nov;1866(11):118472. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.04.002>
8. Шамова Т. В., Ситковская А. О., Росторгуев Э. Е., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э. Получение первичных клеточных линий глиальных опухолей. Пермский медицинский журнал. 2020;37(5):79–89. <https://doi.org/10.17816/pmj37579-89>
9. Dalir Abdoahinia E, Jafari B, Parvizpour S, Barar J, Nadri S, Omid Y. Role of cellulose family in fibril organization of collagen for forming 3D cancer spheroids: In vitro and in silico approach. Bioimpacts. 2021;11(2):111–117. <https://doi.org/10.34172/bi.2021.18>
10. Oliveira MB, Neto AI, Correia CR, Rial-Hermida MI, Alvarez-Lorenzo C, Mano JF. Superhydrophobic chips for cell spheroids high-throughput generation and drug screening. ACS Appl Mater Interfaces. 2014 Jun 25;6(12):9488–9495. <https://doi.org/10.1021/am5018607>
11. Fu JJ, Lv XH, Wang LX, He X, Li Y, Yu L, et al. Cutting and Bonding Parafilm® to Fast Prototyping Flexible Hanging Drop Chips for 3D Spheroid Cultures. Cell Mol Bioeng. 2021 Apr;14(2):187–199. <https://doi.org/10.1007/s12195-020-00660-x>
12. Kuo CT, Wang JY, Lin YF, Wo AM, Chen BPC, Lee H. Three-dimensional spheroid culture targeting versatile tissue bioassays using a PDMS-based hanging drop array. Sci Rep. 2017 Jun 29;7(1):4363. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04718-1>
13. Нанушьян С. Р. Кремнийорганические материалы ускоренной вулканизации: история создания и развития направления. Химическая промышленность сегодня. 2015;(11):21–26.
14. Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Ващенко Л. Н., Кечеджиева Э. Э., Дашкова И. Р., Аушева Т. В. и др. Применение покрытия из силикона для получения клеточных сфероидов методом висячей капли. Журнал медико-биологических исследований. 2022;10(1):44–51. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z089>
15. Ware MJ, Colbert K, Keshishian V, Ho J, Corr SJ, Curley SA, et al. Generation of Homogenous Three-Dimensional Pancreatic Cancer Cell Spheroids Using an Improved Hanging Drop Technique. Tissue Eng Part C Methods. 2016 Apr;22(4):312–321. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2015.0280>

Информация об авторах:

Филиппова Светлана Юрьевна ✉ – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784, ResearcherID: AAN-4408-2020, Scopus Author ID: 57189618843

Ситковская Анастасия Олеговна – к.б.н., заведующая лабораторией клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>, SPIN: 1659-6976, AuthorID: 791081, ResearcherID: E-7496-2018, Scopus Author ID: 56381527400

Тимофеева Софья Владимировна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>, SPIN: 5362-1915, AuthorID: 1064599, ResearcherID: AAN-4834-2020, Scopus Author ID: 57243356500

Шамова Татьяна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>, SPIN: 5426-1873, AuthorID: 1051985, ResearcherID: AAR-3198-2021, Scopus Author ID: 57221303597

Межевова Ирина Валентиновна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, SPIN: 3367-1741, AuthorID: 1011695, ResearcherID: AAI-1860-2019

Гненная Надежда Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>, SPIN: 9244-2318, AuthorID: 900758, ResearcherID: V-5582-2018, Scopus Author ID: 57214806863

Новикова Инна Арнольдовна – к.м.н., заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 57202252773

Вклад авторов:

Филиппова С. Ю. – концепция исследования;

Ситковская А. О. – итоговые выводы;

Тимофеева С. В. – написание исходного текста;

Шамова Т. В. – доработка текста;

Межевова И. В. – проведение экспериментов;

Гненная Н. В. – проведение экспериментов;

Новикова И. А. – научное руководство.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У РЕБЕНКА С ВНЕСКЕЛЕТНОЙ САРКОМОЙ ЮИНГА

Т. С. Рогова[✉], П. Г. Сакун, В. И. Вошедский, С. Г. Власов, Л. Я. Розенко, Е. А. Карнаухова, О. Г. Родионова, М. А. Командиров, Е. А. Горбунова, С. А. Кузнецов, М. В. Старжецкая, Г. А. Мкртчян, Д. Ю. Юрченко, Е. Е. Пак, А. И. Беспалова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ coffeecreeps@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Саркома Юинга – второе по распространенности онкологическое заболевание костей и мягких тканей у детей и подростков, которое характеризуется быстрым ростом и ранним метастазированием. Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) встречается в 10–12 % случаев и является фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Возможности хирургического лечения зачастую ограничены локализацией метастатической опухоли, а подавляющее большинство химиопрепаратов не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому важнейшим методом лечения является лучевая терапия, в частности, стереотаксическая радиохирургия, принципом которой является однократное подведение высокой дозы (15–24 Гр) ионизирующего излучения к патологическому очагу. Высокая точность облучения опухоли обеспечивается жесткой иммобилизацией пациента (использование стереотаксических рам или индивидуальных трехслойных термoplastических масок) в сочетании с позиционированием пациента и контролем его положения по ортогональным рентгеновским снимкам. По данным различных авторов применение методики стереотаксической радиохирургии обеспечивает локальный контроль над МПГМ у 90 % пациентов вне зависимости от гистологического типа первичного очага, возраста и пола пациента. В статье описан клинический случай успешного радиохирургического лечения ребенка, страдающего внескелетной саркомой Юинга, у которого после комплексного лечения было выявлено прогрессирование заболевания – множественное метастатическое поражение головного мозга; кумулятивный объем метастатических очагов составил 2,3 см³, а ввиду близкого расположения ствола мозга, а также во избежание превышения толерантной нагрузки на здоровые ткани головного мозга суммарная очаговая доза не превысила 16 Гр. Полный ответ на терапию в виде регресса всех очагов отмечен через полгода после проведенного лечения. К моменту исследования период безрецидивного наблюдения составил 9 мес. На сегодняшний день опубликовано крайне мало данных о применении методики стереотаксической радиохирургии в детской онкологии, но в имеющейся литературе авторы демонстрируют эффективность и безопасность лечения. Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния радиохирургического метода на организм ребенка.

Ключевые слова:

стереотаксическая радиохирургия, саркома Юинга, метастатическое поражение головного мозга

Для корреспонденции:

Рогова Татьяна Сергеевна – врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: coffeecreeps@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>

SPIN: 8280-9470, AuhorID: 1113449

ResearcherID: AAG-1260-2021

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Рогова Т. С., Сакун П. Г., Вошедский В. И., Власов С. Г., Розенко Л. Я., Карнаухова Е. А., Родионова О. Г., Командиров М. А., Горбунова Е. А., Кузнецов С. А., Старжецкая М. В., Мкртчян Г. А., Юрченко Д. Ю., Пак Е. Е., Беспалова А. И. Опыт применения методики стереотаксической радиохирургии при лечении метастатического поражения головного мозга у ребенка с внескелетной саркомой Юинга. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 24-31. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-3>

Статья поступила в редакцию 13.05.2022; одобрена после рецензирования 06.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Рогова Т. С., Сакун П. Г., Вошедский В. И., Власов С. Г., Розенко Л. Я., Карнаухова Е. А., Родионова О. Г., Командиров М. А., Горбунова Е. А., Кузнецов С. А., Старжецкая М. В., Мкртчян Г. А., Юрченко Д. Ю., Пак Е. Е., Беспалова А. И., 2022

STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR BRAIN METASTASES IN A CHILD WITH EXTRA-SKELETAL EWING'S SARCOMA

T. S. Rogova[✉], P. G. Sakun, V. I. Voshedskii, S. G. Vlasov, L. Ya. Rozenko, E. A. Karnaukhova, O. G. Rodionova, M. A. Komandirov, E. A. Gorbuniva, S. A. Kuznetsov, M. V. Starzhetskaya, G. A. Mkrtchyan, D. Yu. Yurchenko, E. E. Pak, A. I. Bepalova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ coffeecreeps@yahoo.com

ABSTRACT

Ewing's sarcoma is the second most common oncological disease of bones and soft tissues in children and adolescents, which is characterized by rapid growth and early metastasis. Brain metastases (BMs) occur in 10–12 % of cases and constitute a factor in the unfavorable prognosis of the disease. The possibilities of surgical treatment are often limited by the localization of a metastatic tumor, and the vast majority of chemotherapy drugs don't penetrate the blood-brain barrier, therefore radiation therapy, particularly stereotactic radiosurgery, the principle of which is a single high dose (15–24 Gy) of ionizing radiation to the pathological focus, is the most important method of treatment. High accuracy of tumor irradiation is ensured by rigid immobilization of the patient (using stereotactic frames or individual three-layer thermoplastic masks) in combination with positioning of the patient and control of his position by orthogonal X-rays. According to various authors, the use of stereotactic radiosurgery provides local control over BMs in 90 % of patients, regardless of the histological type of the primary focus, age and gender of the patient. The article describes a clinical case of successful radiosurgical treatment of a child suffering from extra-skeletal Ewing's sarcoma, in which following the complex treatment, progression of the disease, represented by multiple metastatic brain damage was revealed; the cumulative volume of metastatic foci was 2.3 cm³ and due to the proximity of the brain stem, as well as in order to avoid exceeding the tolerant load on healthy brain tissues, the total focal dose did not exceed 16 Gy. A complete response to therapy in the form of regression of all foci was noted six months after the treatment. To date, insufficient data has been published on the use of stereotactic radiosurgery in pediatric oncology, but in the available literature, the authors demonstrate the effectiveness and safety of treatment. Further research is needed to study the effect of the radiosurgical method on the children.

Keywords:

stereotactic radiosurgery, Ewing's sarcoma, brain metastases

For correspondence:

Tatiana S. Rogova – oncologist at the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: coffeecreeps@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>

SPIN: 8280-9470, AuthorID: 1113449

ResearcherID: AAG-1260-2021

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Rogova T. S., Sakun P. G., Voshedskiy V. I., Vlasov S. G., Rozenko L. Ya., Karnaukhova E. A., Rodionova O. G., Komandirov M. A., Gorbuniva E. A., Kuznetsov S. A., Starzhetskaya M. V., Mkrtchyan G. A., Yurchenko D. Yu., Pak E. E., Bepalova A. I. Stereotactic radiosurgery for brain metastases in a child with extra-skeletal Ewing's sarcoma. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 24-31. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3>

The article was submitted 13.05.2022; approved after reviewing 06.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Саркома Юинга занимает второе место среди опухолей костей и мягких тканей детского и подросткового возраста. Заболевание характеризуется крайне быстрым и агрессивным течением; отдаленные метастазы к моменту постановки диагноза определяются у трети пациентов [1; 2]. Чаще всего поражаются легкие (40–85 %), кости (30–70 %), лимфатические узлы (10–35 %), а также головной мозг, где метастазы развиваются в 10–12 % случаев. Локализация и размер метастатического очага имеют первостепенное значение для прогноза заболевания [3]. Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) является фактором неблагоприятного прогноза с медианой выживаемости 51 день [4]. Возможности хирургического лечения зачастую ограничены локализацией метастатической опухоли, а подавляющее большинство химиопрепаратов не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому важнейшим методом лечения является лучевая терапия.

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ, SRS, англ. Stereotactic Radiosurgery) – это современная методика лучевой терапии, основанная на однократном подведении высокой дозы (15–24 Гр) ионизирующего излучения к патологическому очагу, в то время как лучевая терапия в режиме классического фракционирования предусматривает разовую очаговую дозу 1,8–2,2 Гр за несколько фракций в зависимости от предписанной суммарной очаговой дозы. Высокая точность облучения опухоли обеспечивается жесткой иммобилизацией пациента (использование стереотаксических рам или индивидуальных трехслойных термопластических масок) в сочетании с позиционированием пациента и контролем его положения по ортогональным рентгеновским снимкам. По данным различных авторов [4–6] локальный контроль над интракраниальными новообразованиями вторичного генеза может быть достигнут у 90 % пациентов вне зависимости от гистологического типа первичного очага, возраста и пола пациента.

На сегодняшний день опубликовано крайне мало данных о применении методики СРХ в детской онкологии, но в имеющейся литературе авторы демонстрируют эффективность и безопасность лечения. В исследовании Napieralska и соавт. [7] радиохирургическое лечение в дозе от 6 до 15 Гр по поводу рецидива медуллобластомы или эпендимомы по-

лучили 14 пациентов, в том числе четыре ребенка в возрасте от 3 до 10 лет. Авторы заявляют о развитии локального постлучевого отека головного мозга у всех пациентов, который не проявлялся клинически и определялся лишь на снимках МРТ. При дальнейшем диспансерном наблюдении в течение двух лет не было выявлено других ранних или поздних постлучевых повреждений, а отек был устранен посредством введения системных глюкокортикостероидов в течение недели. Nicolato и соавт. [8] изучали облучение артериовенозных мальформаций высокими дозами (от 9 до 26,4 Гр) у 100 детей в возрасте от 3 до 18 лет. Кровотечение наблюдалось у 9 % пациентов и было обусловлено особенностью патологии, о других осложнениях заявлено не было.

Цель исследования: продемонстрировать клиническую эффективность применения методики стереотаксической радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга у детей.

Описание клинического случая

Пациент Б., 3 мес., направлен педиатром в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону для обследования и определения тактики лечения по поводу образования в области мягких тканей спины, которое, со слов родителей, отмечается с рождения. УЗИ мягких тканей спины от 29.09.2017 г. – в мягких тканях спины слева лоцируется гипоехогенное образование с ровными, четкими контурами, неоднородной структуры, размерами 1,4 × 2,7 см. СРКТ органов грудной, брюшной полости, органов малого таза от 13.10.2017 г.: легочная ткань без очагов, жидкости в плевральных полостях нет, плевра не изменена, печень диффузно-неоднородная, селезенка, поджелудочная железа не изменены, асцит нет. Надпочечники, почки – без патологии, забрюшинные лимфатические узлы не увеличены, внутригрудные л/у не увеличены. В ребрах, груди, костях таза без деструкции. Слева определяется паравертебральное многоузловое мягкотканое образование 4,5 × 3,7 × 3,0 см с неоднородной структурой, кальцинатами, распространяется через 6,7 межреберья в мягкие ткани спины. 16.10.2017 г. в условиях медикаментозного сна с целью верификации опухолевого процесса больному выполнена core-биопсия опухоли. Гистологический анализ № 70830/17 от 16.10.2017 г.: морфологическая картина более всего характерна для саркомы Юинга, необходимо дифференцировать с нейробластомой, рабдомиосаркомой, лимфомой. ИГХ с парафино-

Рогова Т. С. [✉], Сакун П. Г., Вошедский В. И., Власов С. Г., Розенко Л. Я., Карнаухова Е. А., Родионова О. Г., Командиров М. А., Горбунова Е. А., Кузнецов С. А., Старжецкая М. В., Мкртчян Г. А., Юрченко Д. Ю., Пак Е. Е., Беспалова А. И. / Опыт применения методики стереотаксической радиохирургии при лечении метастатического поражения головного мозга у ребенка с внескелетной саркомой Юинга

вого блока № 70830/17 от 23.10.2017 г. – морфологическая картина и иммунонофенотип опухолевых клеток более всего характерны для внескелетной саркомы Юинга. На основании вышеуказанных данных выставлен клинический диагноз: саркома Юинга с паравертебральным ростом на уровне 6, 7, 8 межреберья слева, с ростом в мягкие ткани спины, Т3N0M0, стадия III. Клиническая группа 2.

В период с ноября 2017 г. по ноябрь 2018 г. пациенту было проведено 6 курсов неoadъювантной химиотерапии по протоколу EURO Ewing 2008. 02.04.2018 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме: удаление остаточной опухоли мягких тканей средней трети спины слева, гистологическое заключение № 30576–81/18 от 06.04.2018 г. – саркома Юинга с выраженными дис-

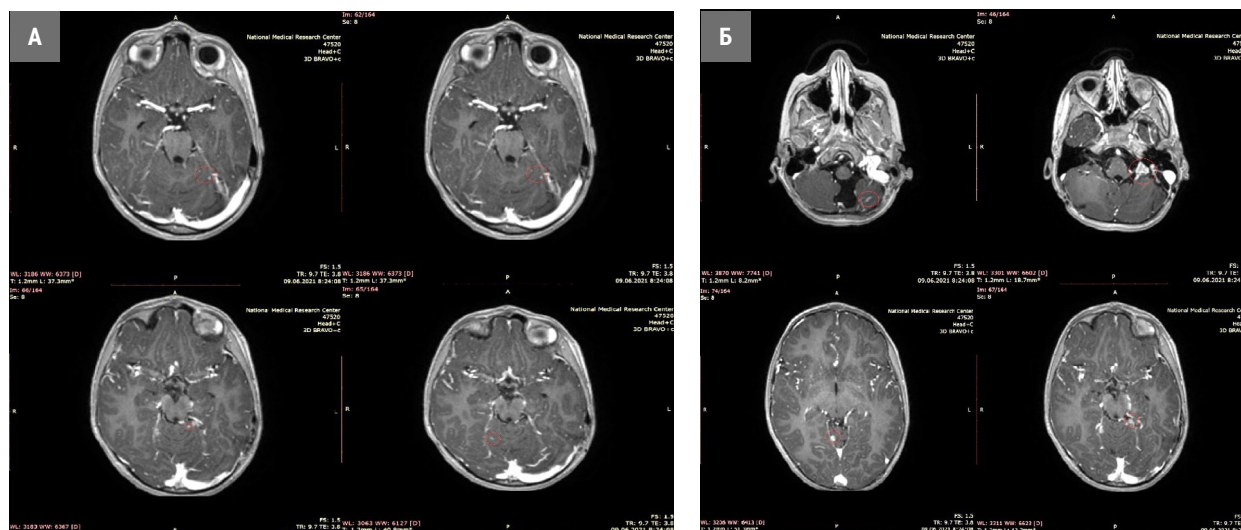


Рис. 1. Выявленные метастатические очаги на МРТ головного мозга от 09.06.2022 г.

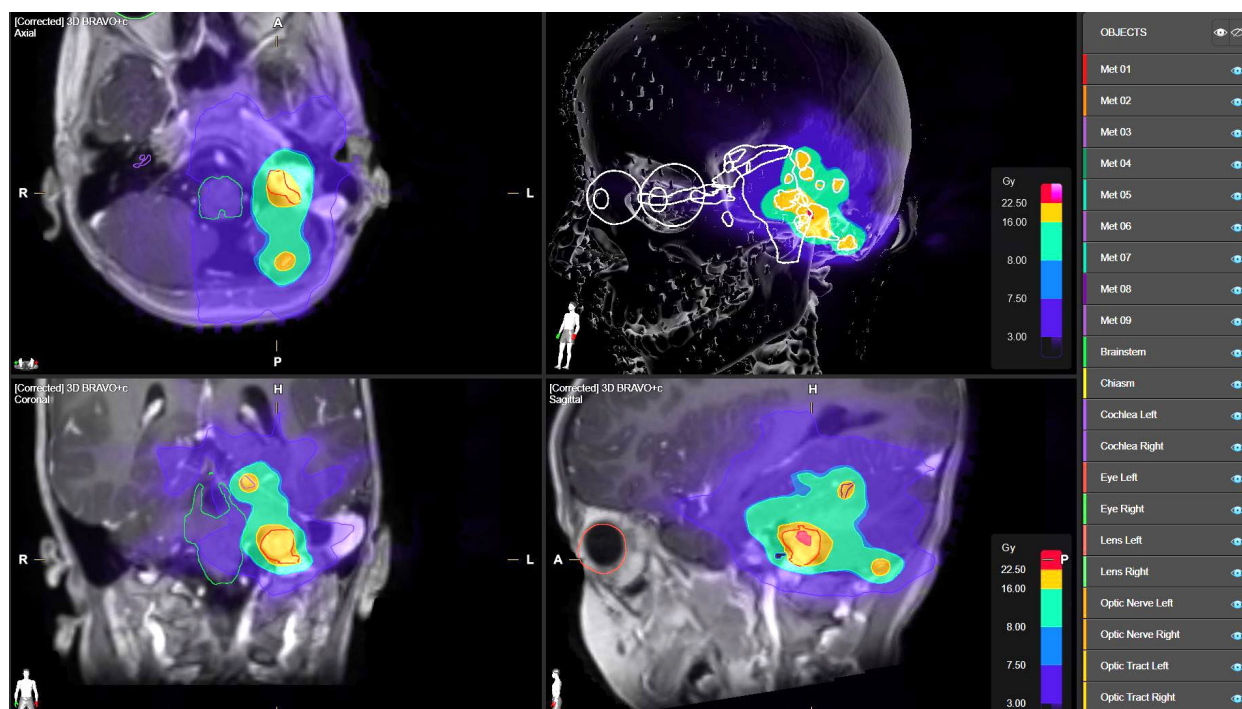


Рис. 3. План стереотаксической радиохирургии.

трофическими изменениями опухолевых клеток, обширными очагами фиброза, с участками ангиоматоза. Образование удалено в пределах здоровых тканей. Проведена дистанционная лучевая терапия

на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian согласно намеченному плану: с 2-х арок с использованием технологии объемно-модулируемой арк-терапии (VMAT) на область первичного опухолевого рас-

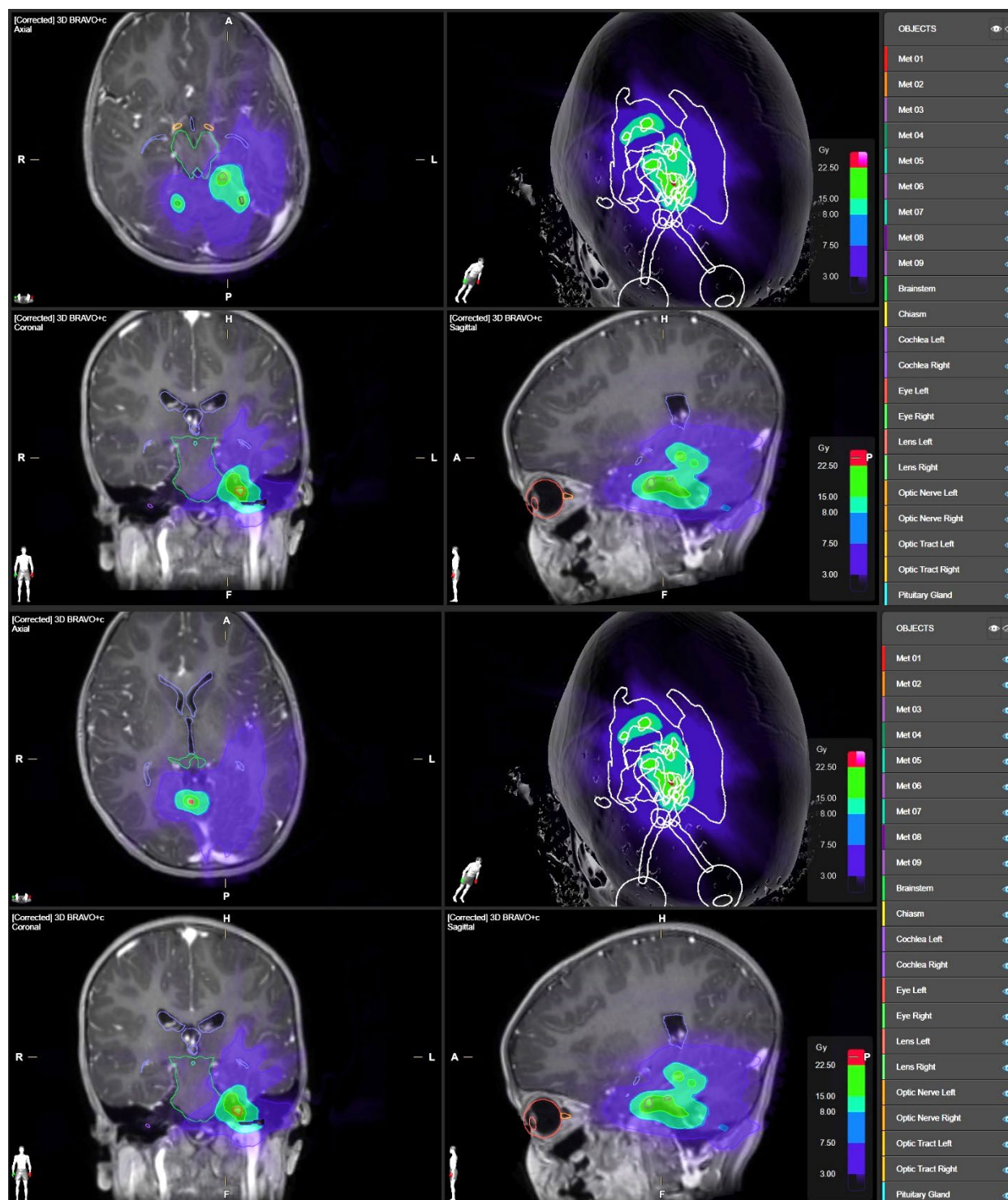


Рис. 4. План стереотаксической радиохирургии.

пространения на фоне медикаментозного сна, РОД 1,8 Гр до СОД 40 Гр. Лечение проводилось на фоне медикаментозного сна. В дальнейшем пациент получил 8 курсов адъювантной химиотерапии по вышеуказанному протоколу.

21.03.2020 г. со слов родителей, во сне упал с дивана, сильно кричал. 22.03.2020 г. родители отметили шаткость походки, наклон головы влево. Проведена спиральная компьютерная томография (СРКТ) головного мозга, заключение: справа в гемисфере мозжечка определяется образование до 16 мм. В левой гемисфере мозжечка парасаггитально определяется объемное образование 33 × 38 × 30 мм с кистозным компонентом 32 × 22 × 30 мм с кальцинатами, сдавливающее и деформирующее 4 желудочек, срединные структуры не смещены. 27.03.2020 г. проведена МРТ головного мозга: срединные структуры смещены вправо на уровне задней черепной ямки (ЗЧЯ) до 8,3 мм. В правом полушарии мозжечка кистозно-солидное образование с умеренным вазогенным отеком по периферии, общими размерами до 28 × 42 мм. Кистозно-солидной структуры образование червя, левой гемисферы, средней ножки мозжечка, левых отделов варолиева моста с небольшим отеком по периферии, размерами 55 × 51 мм. Компрессия IV-го желудочка, водопровода мозга, ствола, ножек мозжечка, левой ножки мозга. Смещение левой миндалины мозжечка ниже уровня БЗО на 6,4 мм. После

внутривенного усиления определяется активное гетерогенное накопление контраста солидным компонентом опухолей: справа размером 18 × 17 × 13 мм, слева 29 × 26 × 33 мм. Наличие контакта опухоли со стенками левого сигмовидного венозного синуса, без интратрансвентрикулярной инвазии. Боковые желудочки мозга асимметричны, D < S, умеренно расширены, без перивентрикулярного отека. III-й желудочек – до 5,5 мм. Заключение: МР-картина однотипных кистозно-солидных образований в правом полушарии мозжечка, в левых отделах мозжечка, ствола мозга. Дифференцировать метастаз и гемангиобластому. Сдавление водопровода мозга и IV-го желудочка с компенсированной внутренней гидроцефалией. Латеральная дислокация срединных структур на уровне ЗЧЯ, начальные проявления нисходящего аксиального вклинения. 27.03.2020 г. проведена операция – удаление метастатических опухолей мозжечка. ГА, ИГХ № 32105/20, 800/20: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток с учетом клинических данных характерны для метастаза саркомы Юинга, Ki 67–60 %.

С 15.04.2020 г. по 21.09.2020 г. проведено 6 противорецидивных курсов полихимиотерапии (иринотекан, темозоломид). В дальнейшем пациент находился под динамическим наблюдением, МРТ головного мозга 1 раз в 3 мес., СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза 1 раз в 3 мес.

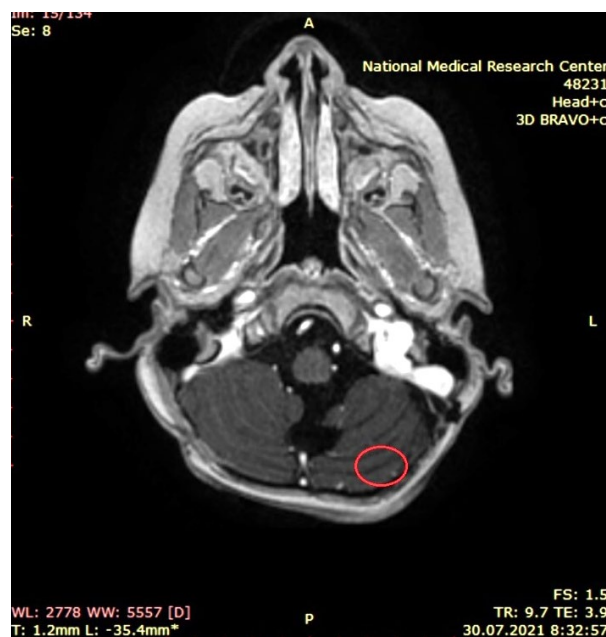
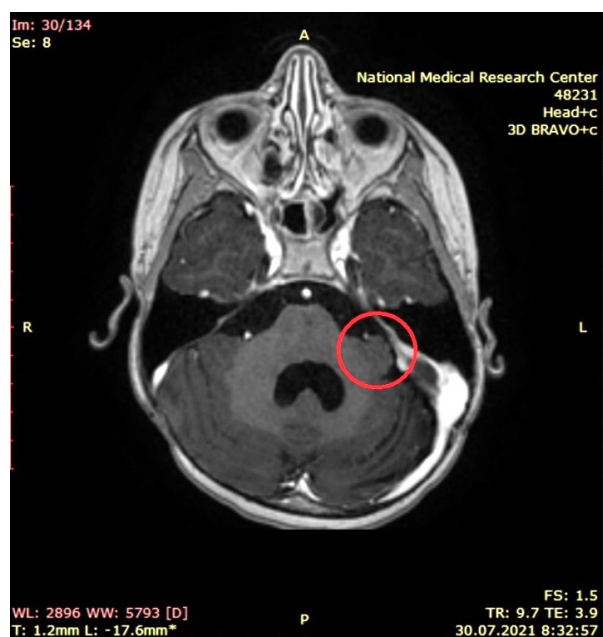


Рис. 5. Регресс метастатических очагов спустя месяц после лечения, контрольное МРТ головного мозга от 28.02.2022 г.

На очередном контрольном МРТ головного мозга с контрастным усилением от 09.06.2021 г. обнаружены множественные метастатические очаги следующих размеров и локализаций: 7 × 4 мм, 2 × 2 мм и 2 × 1 мм в левой гемисфере мозжечка, 13 × 11 мм в левом мосто-мозжечковом углу, 5 × 6 мм и 2 × 2 в краниальном отделе червя мозжечка, 5 × 4 мм и 3 × 3 мм в левой гемисфере мозжечка на уровне четверохолмий, 3 × 2 мм в правой гемисфере мозжечка (рис. 1). Консилиумом врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России рекомендовано проведение сеанса стереотаксической радиохирургии. Пациент госпитализирован в отделение радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону.

15.06.2021 г. проведена предварительная топометрическая подготовка: в условиях медикаментозного сна, изготовлено индивидуальное фиксирующее устройство – трехслойная термопластическая маска для стереотаксической лучевой терапии, установлены рентгенконтрастные метки, определен изокентр с помощью системы лазерной навигации LAP Laser, выполнена топометрическая томография на компьютерном томографе Siemens Somatom, эффективная доза за исследование составила 3,7 мЗв. Выполнена обработка данных предварительной топометрии на станции виртуальной симуляции Singo Via. С помощью программного обеспечения Elements (BrainLab) произведено сегментирование. Проведены расчет и формирование плана лечения (3D-планирование) (рис. 3, 4) для линейного ускорителя Novalis Tx (Varian, USA).

17.06.2021 г. в условиях медикаментозного сна проведен сеанс СРХ на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian на выявленные метастатические очаги, суммарный объем которых составил 2,3 см³, с использованием методики СРХ с энергией облучения 6 МэВ и следующими параметрами покрытия мишени: $V_{100\%} \geq 95\%$, $D_{max} \leq 150\%$ (рис. 3). Ввиду близкого расположения ствола мозга, а также во избежание превышения толерантной нагрузки на здоровые ткани головного мозга ($V_{12Gy} \leq 10\text{ см}^3$), предписанная очаговая доза

составила 16 Гр. Позиционирование было произведено с использованием системы Exatrac (BrainLab). Период после облучения проходил на фоне стандартной противоотечной терапии. Лучевых реакций не наблюдалось, лечение перенес удовлетворительно.

Через месяц после проведения сеанса СРХ при контрольной МРТ головного мозга от 30.07.2021 г., согласно критериям RANO-ВМ, отмечается стабилизация процесса в головном мозге: регресс метастатического очага в левой сфере мозжечка и очага в левом мосто-мозжечковом углу (рис. 5). Суммарный объем очагов уменьшился на 23 % и составил 1,77 см³ (ранее 2,3 см³). Полный ответ на терапию в виде регресса всех ранее определявшихся метастатических очагов отмечен через полгода при контрольной МРТ головного мозга от 01.12.2021 г.

В настоящее время проводится поддерживающая химиотерапия. Проводится динамическое обследование. Данных о прогрессировании не отмечается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы лечения позволяют продлить жизнь пациентов в сложных клинических ситуациях. Несмотря на множественное метастатическое поражение головного мозга с помощью радиохирургического лечения удалось добиться полного регресса очагов без снижения качества жизни ребенка. К моменту исследования не было выявлено ранних (тошнота, рвота, головная боль, лихорадка, постлучевой дерматит) или поздних (задержка роста костей черепа) постлучевых повреждений. Период безрецидивного наблюдения составляет 9 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика стереотаксической радиохирургии в детской онкологии может зарекомендовать себя как безопасный и эффективный неизвазивный метод лечения. Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния радиохирургического метода на организм ребенка.

Список источников

1. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jul 5;4(1):5. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0003-x>
2. Кит О. И., Юрченко Д. Ю., Бурцев Д. В., Кузнецов С. А., Поповян О. П., Барашев А. А. и др. Клинический случай успешного лечения подростка с саркомой Юинга IV стадии. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):172–179. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-172-179>

Рогова Т. С. [✉], Сакун П. Г., Вошедский В. И., Власов С. Г., Розенко Л. Я., Карнаухова Е. А., Родионова О. Г., Командиров М. А., Горбунова Е. А., Кузнецов С. А., Старецкая М. В., Мкртчян Г. А., Юрченко Д. Ю., Пак Е. Е., Беспалова А. И. / Опыт применения методики стереотаксической радиохирургии при лечении метастатического поражения головного мозга у ребенка с внескелетной саркомой Юинга

3. Степанян М. А., Черкаев В. А., Кушель Ю. В., Ротин Д. Л. Метастаз саркомы Юинга в пирамиде височной кости. Онкохирургия. 2013;5(1):46–50. Доступно по: http://oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/2013/29/, Дата обращения: 04.05.2022.
4. Вошедский В. И., Сакун П. Г., Гусарева М. А., Дженкова Е. А., Енгибарян М. А., Рогова Т. С. и др. Непосредственные результаты стереотаксической радиохирургии метастатического поражения головного мозга в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. Главный врач Юга России. 2021;(5(80)):11–15.
5. Fanous AA, Prasad D, Mathieu D, Fabiano AJ. Intracranial stereotactic radiosurgery. J Neurosurg Sci. 2019 Feb;63(1):61–82. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.17.04210-2>
6. Коваленко Н. В., Жаворонкова В. В., Иванов А. И., Петрова Е. Б., Беляевская Е. Ю., Ненарокомов А. Ю. и др. Первый опыт клинического применения стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования и радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга. Вестник ВолГМУ. 2021;(1(77)):25–28. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-25-28](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-25-28)
7. Napieralska A, Brąclik I, Radwan M, Mander M, Blamek S. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy after craniospinal irradiation in children and adults with medulloblastoma and ependymoma. Childs Nerv Syst. 2019 Feb;35(2):267–275. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-4010-8>
8. Weprin BE, Hall WA, Cho KH, Sperduto PW, Gerbi BJ, Moertel C. Stereotactic radiosurgery in pediatric patients. Pediatr Neurol. 1996 Oct;15(3):193–199. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(96\)00166-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(96)00166-x)

Информация об авторах:

Рогова Татьяна Сергеевна [✉] – врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>, SPIN: 8280-9470, AuthorID: 1113449, ResearcherID: AAG-1260-2021

Сакун Павел Георгиевич – к.м.н., заведующий отделением радиотерапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3790-9852, AuthorID: 734600, Scopus Author ID: 56531945400

Вошедский Виталий Игоревич – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>, SPIN: 4732-4005, AuthorID: 1032685, ResearcherID: Q-6122-2019

Власов Станислав Григорьевич – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>, SPIN: 3001-7426, AuthorID: 1087319

Розенко Людмила Яковлевна – д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-8595>

Карнаухова Елена Александровна. – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Родионова Ольга Геннадьевна – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Командиров Максим Александрович – медицинский физик отделения радиотерапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN:9331-1278 AuthorID: 843316

Горбунова Екатерина Андреевна – клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-4127>, ResearcherID: ADH-9101-2022

Кузнецов Сергей Алексеевич – к.м.н., заведующий отделением детской онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4104-3755, AuthorID: 736961

Старецкая Мария Владимировна – к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7855-2512, AuthorID: 794721

Мкртчян Гульнара Агабалаевна – к.м.н., врач-детский хирург отделения детской онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1861-5165, AuthorID: 794720

Юрченко Дарья Юрьевна – врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8008-0113, AuthorID: 1012112

Пак Елена Ермаковна – к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8750-9120, AuthorID: 935968

Беспалова Александра Ивановна – врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6779-1744, AuthorID: 899997

Вклад авторов:

Рогова Т. С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Сакун П. Г., Вошедский В. И. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, техническое редактирование;

Власов С. Г., Карнаухова Е. А., Родионова О. Г., Кузнецов С. А., Мкртчян Г. А., Юрченко Д. Ю., Пак Е. Е. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Розенко Л. Я. – научное редактирование;

Командиров М. А., Старецкая М. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Горбунова Е. А., Беспалова А. И. – сбор, анализ и интерпретация данных.

ЭФФЕКТИВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОЙ РАКОМ ПОЧКИ С ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ

Д. А. Розенко¹, Н. Д. Ушакова^{1,2}, С. Н. Тихонова¹, А. М. Скопинцев¹, Н. Н. Попова^{1,2,✉},
Е. А. Марыков¹, А. А. Смирнов¹, А. Д. Розенко³

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

3. НИИ-ККБ № 1 им. С. В. Очаповского, г. Краснодар, Российская Федерация

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представленный клинический случай демонстрирует возможности медицинских технологий с органозамещением в лечении рака почки (РП) с опухолевым тромбом расположенным в ретропеченочном отделе нижней полой вены (НПВ), осложненного тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии. Опыт лечения данной группы пациентов является крайне неудовлетворительным из-за большого количества осложнений и высокой летальности. По имеющимся данным литературы, операционная летальность составляет около 13 %, а частота ранних послеоперационных осложнений достигает 60 %. Стандартные подходы анестезии в случае состоявшейся тромбоэмболии и угрозы развития массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) являются малоэффективными. Для возможности избежать или минимизировать жизнеугрожающие осложнения, в данном клиническом случае больной РП с опухолевым тромбом в НПВ и проявлением ТЭЛА нами была выбрана тактика терапии с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в интра- и раннем послеоперационном периоде. Эффективное применение ЭКМО позволило минимизировать риск развития фатальных осложнений при выполнении нефрэктомии с тромбэктомией по поводу злокачественного новообразования почки у пациентки с ТЭЛА и субкомпенсированными нарушениями кислородно-транспортной функции легких. Основной задачей медицинской помощи данной пациентке являлось не только радикальное лечение рака почки, но и ликвидация потенциального источника тромбоэмболии ветвей легочной артерии в виде фрагментов гематогенных и опухолевых микротромбов. Общая продолжительность ЭКМО составила 30 часов. За время проведения хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде значимых осложнений со стороны органов и систем зафиксировано не было. Разработка и внедрение новых технологий, в том числе устройств для насыщения крови кислородом и элиминации углекислого газа, несомненно дает шанс на излечение онкологическим пациентам с декомпенсированными органами и функциональными возможностями.

Ключевые слова:

рак почки, опухолевый тромб, экстракорпоральная мембранная оксигенация, тромбоэмболия легочной артерии, нефрэктомия с тромбэктомией, газотранспортная функция крови

Для корреспонденции:

Попова Наталья Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Розенко Д. А., Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Скопинцев А. М., Попова Н. Н., Марыков Е. А., Смирнов А. А., Розенко А. Д. Эффективное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в хирургическом лечении больной раком почки с опухолевым тромбозом. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 32-40. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-4>

Статья поступила в редакцию 23.05.2022; одобрена после рецензирования 20.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Розенко Д. А., Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Скопинцев А. М., Попова Н. Н., Марыков Е. А., Смирнов А. А., Розенко А. Д., 2022

EFFECTIVE USE OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN SURGICAL TREATMENT OF KIDNEY CANCER PATIENT WITH TUMOR THROMBOSIS

D. A. Rozenko¹, N. D. Ushakova^{1,2}, S. N. Tikhonova¹, A. M. Skopintsev¹, N. N. Popova^{1,2✉}, E. A. Marykov¹,
A. A. Smirnov¹, A. D. Rozenko³

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

3. Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

The presented clinical case demonstrates the potential of medical technologies with organ replacement in the treatment for kidney cancer (KC) with a tumor thrombus located in the retrohepatic inferior vena cava (IVC) complicated by thromboembolism of the medium and small branches of the pulmonary artery (PATE). The treatment outcomes in such patients are usually poor due to a great number of complications and high mortality. The literature data estimates operative mortality rate of 13 %, and the frequency of early postoperative complications reaches 60 %. Standard approaches to anesthesia in case of thromboembolism and the threat of massive PATE are ineffective. In this clinical case, we chose the therapeutic tactics with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the intra- and early postoperative period in order to avoid or minimize life-threatening complications in the KC patient with a tumor thrombus in IVC and PATE. The effective use of ECMO minimized the risk of fatal complications during nephrectomy with thrombectomy for a malignant kidney tumor in the patient with pulmonary embolism and subcompensated disorders of the oxygen transport function of the lungs. The main objective of medical care for this patient involved both the radical treatment of kidney cancer and the elimination of a potential cause of thromboembolism of the pulmonary artery branches, fragments of hematogenous and tumor microthrombi. The total duration of ECMO was 30 hours. No significant complications in organs and systems were recorded during the surgery and in the early postoperative period. The development and implementation of new technologies, including devices for oxygen blood saturation and carbon dioxide elimination, undoubtedly gives a chance for a cure for cancer patients with decompensated organ and functional capabilities.

Keywords:

kidney cancer, tumor thrombus, extracorporeal membrane oxygenation, pulmonary embolism, nephrectomy with thrombectomy, blood gas transport function

For correspondence:

Natalia N. Popova – Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist and resuscitator, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; oncology department assistant, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Rozenko D. A., Ushakova N. D., Tikhonova S. N., Skopintsev A. M., Popova N. N., Marykov E. A., Smirnov A. A., Rozenko A. D. Effective use of extracorporeal membrane oxygenation in surgical treatment of kidney cancer patient with tumor thrombosis. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 32-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-4>

The article was submitted 23.05.2022; approved after reviewing 20.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В структуре онкологической заболеваемости рак почки (РП) является одной из ведущих локализаций и занимает 10-е место [1]. Согласно данным литературы, особенностью клинического течения почечно-клеточного рака является венозная инвазия с проникновением опухоли в просвет почечной вены, что фиксируется в 25–30 % случаев. Инвазию нижней поллой вены (НПВ), вплоть до правого предсердия регистрируют у 4–10 % пациентов, распространение опухолевого тромба в правые камеры сердца диагностируют у 1 % пациентов [2].

Взаимодействие различных отраслей науки и медицины способствует внедрению новых технологий в современной онкологии. Важное значение приобретает решение задач ранней диагностики и патогенеза опухолей, в том числе, изучение механизмов нормального функционирования почек и их патологических изменений при опухолевых процессах [3]. Безусловно, применение мультимодальных принципов противоопухолевой терапии имеет приоритетное значение, однако единственным результативным методом в лечении больных РП осложненным венозным тромбозом является хирургический. При этом, до недавнего времени, пациенты с диагностированной опухолевой инвазией НПВ, считались инкурабельными. Опыт лечения данной группы пациентов был крайне неудовлетворительным из-за большого количества осложнений и высокой летальности [2; 4]. В тоже время, ещё в 1972 г. Skinner D. G. и соавт. определили, что РП с распространенным тромбозом в условиях тотального удаления опухоли, потенциально излечим. Причем выживаемость больных после операции – нефрэктомии с тромбэктомией – зависит от распространенности злокачественного процесса [5]. Существует мнение, что степень венозной инвазии и локализация опухолевого тромба также влияют на выживаемость пациентов, перенесших комбинированную операцию. Так, по данным Shiff B. (2021), 5-летняя выживаемость больных с метастатическим РП и ретропеченочными тромбами достигает 70 %, а у больных с надпеченочным опухолевым тромбозом – 55 % [6].

Следует отметить, что на сегодняшний день выбор тактики лечения данной категории больных остается весьма сложной проблемой. По различным данным, операционная летальность составляет около 13 %, а частота ранних послеоперационных

осложнений достигает 60 %. У пациентов после нефрэктомии с удалением опухолевого тромба преобладают венозные тромбоэмболические осложнения (3,8 %), пневмония (3,6 %) и острая почечная недостаточность (3,1 %) [2]. Исследования Borza T. показали, что количество ранних послеоперационных осложнений зависит от протяженности тромба, так при уровне тромба 0 (почечная вена) осложнения развиваются в 8,7 % случаев; при уровне I (устье почечной вены) – в 15,3 % случаев; при уровне II (подпеченочный отдел НПВ) – в 14,2 %, III уровень (ретропеченочный отдел НПВ) – в 17,8 %, IV (внутрипредсердный) – в 30,0 % случаев ($p < 0,001$) [7]. Для минимизации осложнений и летальности Marshall V. и соавт. в 1970 году впервые применили кардиопульмональное шунтирование для хирургического удаления опухолевого тромба III и IV степени распространения, которое остается актуальным и на сегодняшний день [2]. Основным преимуществом данной медицинской технологии является предупреждение развития тромбоэмболических осложнений. При этом, следует учитывать, что проведение кардиопульмонального шунтирования требует выполнения дополнительных травматичных и сложных манипуляций, которые могут привести к увеличению риска возникновения периоперационных осложнений, в том числе с летальным исходом [4].

Совершенствование медицинских технологий дает возможность расширить критерии хирургической и функциональной операбельности онкологических пациентов с декомпенсированной сопутствующей патологией, а также с распространенным опухолевым процессом. Тем не менее, дополнительные сложности в лечении больных РП вызывает осложненное течение онкологического заболевания. Несмотря на возможности современных диагностических технологий, более чем у 40 % больных РП выявляется в распространенных стадиях, либо имеет место метастатическое поражение. Отсутствие явных клинических признаков способствует скрытому течению процесса, а дебютом заболевания в таких случаях может стать кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острая сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная снижением фракции выброса правого желудочка и/или блокирования работы клапанов сердца [2].

Развитие хирургических технологий и возможности анестезиологического обеспечения, включающие заместительную терапию, кардиопульмональное шунтирование, гипотермию и другие методики

позволяют оптимизировать лечение больных РП с сосудистой инвазией [4]. Важным моментом является факт состоявшейся тромбоэмболии на диагностическом этапе, который, несомненно, ограничивает возможность проведения радикального лечения. Причем, выбор тактики специализированной помощи в данном случае крайне затруднителен. Зачастую, больные РП с признаками ТЭЛА обречены на летальный исход. Стандартные подходы анестезии в случае состоявшейся тромбоэмболии и угрозы развития массивной ТЭЛА являются малоэффективными. Для возможности избежать или минимизировать жизнеугрожающие осложнения, в данном клиническом случае больной РП с опухолевым тромбом в НПВ и проявлением ТЭЛА нами была выбрана тактика терапии с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация – это способ временного поддержания функции сердца и/или легких при их повреждении с помощью аппаратного экстракорпорального кровообращения совмещенного с оксигенатором для насыщения крови кислородом и элиминации углекислого газа. Основой метода ЭКМО является применение специальной полимерной мембраны, которая позволяет насыщать кислородом венозную кровь, циркулирующую через экстракорпоральный контур. На современном этапе развития медицинских технологий ЭКМО эффективно применяется в практике лечения первичной пульмональной этиологии, а также экстрапульмональной патологии, осложненной декомпенсированной респираторной недостаточностью [8; 9]. В тоже время, существует опасность развития у пациентов патологических состояний, обусловленных самой процедурой ЭКМО. Помимо потенциальных осложнений, связанных с инвазивными техническими особенностями, возможно развитие не предсказуемых и не управляемых жизнеугрожающих состояний, которые связаны с вынужденной гепаринизацией во время проведения процедуры – это массивные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, а также ишемия конечностей, сет-тромбоз, неврологические осложнения (судорожный синдром, ишемический инсульт) [10]. В силу этих обстоятельств перед проведением ЭКМО необходимо оценить критерии обратимости функционального состояния и прогноз заболевания в целом [11].

Следует отметить, что выбор тактики лечения больной РП с клиническими проявлениями ТЭЛА и субкомпенсированными нарушениями функции легких базировался на предотвращении следующих

осложнений: кардиореспираторных, геморрагических, водно-электролитных, неврологических и т.д. Нами учитывались исходные нарушения кислородно-транспортной функции легких, а также высокий риск развития интраоперационных тромбоэмболических осложнений с фатальным исходом. При детализации предстоящей терапии больной РП с ТЭЛА, мы всесторонне рассмотрели принципы, технологии и возможные осложнения ЭКМО. Свой выбор остановили на использовании методики вено-венозной ЭКМО (ВВ/ЭКМО). Известно, что ВВ/ЭКМО обеспечивает сбалансированное кислородное обогащение крови пациентов с гипоксической респираторной недостаточностью, а также является методом резерва ситуации с высоким риском смерти при основном заболевании, вызвавшим дыхательную недостаточность. Во время процедуры оксигенированная и декарбоксилированная кровь, проходя через мембраны вводится в правое предсердие, а затем выбрасывается в легочное кровообращение сохраненной сердечной функцией пациента [8].

В данном клиническом случае, основной задачей высококвалифицированной медицинской помощи было не только избавление больной от злокачественного заболевания, но и одномоментная ликвидация потенциально опасного источника ТЭЛА, представленного фрагментами гематогенных и опухолевых микротромбов.

Цель исследования: продемонстрировать клинический случай применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при выполнении нефрэктомии с тромбэктомией по поводу злокачественного новообразования почки у пациентки с ТЭЛА и исходными нарушениями кислородно-транспортной функции легких.

Клинический случай

Пациентка Д., 63 лет, обратилась по месту жительства в сентябре 2019 г. с жалобами на кашель постоянного характера, слабость, одышку при небольшой физической нагрузке, повышение температуры тела до 38 °С. В течение пяти дней находилась на лечении в Центральной районной больнице по поводу нижней долиевой пневмонии слева, где при дообследовании выявлено образование правой почки. Самостоятельно обратилась ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России («НМИЦ онкологии»), где установленный диагноз – рак правой почки – был подтвержден магнитно-резонансной томографией, а также были

выявлены признаки тромбоэмболии мелких и средних ветвей легочной артерии, значительная легочная гипертензия. Пациентка госпитализирована в отделение онкоурологии для хирургического лечения РП.

Исходные данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием:

- в легких с обеих сторон участки пневмосклероза, в просвете нижнедолевой артерии слева и её сегментарных ветвях, в артериях языковых сегментов дефекты наполнения, суживающие их просвет до 0,3 см; внутригрудные лимфатические узлы – аортального окна и предаортальные до 1,4 см;
- опухоль верхнего и среднего сегментов правой почки 12,6 × 7,6 × 10,8 см с прорастанием лоханки, ворот почки, правого надпочечника, опухолевый тромб в правой почечной вене до 7,2 см с распространением в НПВ на протяжении 5,9 см; массивный экстраренальный компонент, не отделен от правой доли печени (прорастание S1 сегмента печени на протяжении до 2,5 см).

Лабораторные показатели на момент госпитализации: 1. Общий анализ крови: гемоглобин 100 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,89, гематокрит 31 %; 2. Общий анализ мочи: удельный вес 1016, белок, сахар, ацетон не обнаружены, лейкоциты – 3–4 в поле зрения, эритроциты – 3–4 в поле зрения; 3. Биохимический анализ крови: глюкоза 7,86 ммоль, амилаза 48,6 Ед/л, ASTL 28,6 Ед/л, ALT 27,6 Ед/л, креатинин 95,3 ммоль/л, мочевины 8,59 ммоль/л, общий белок 59,6 г/л, билирубин 16,5 ммоль/л; 4. Кислотно-основное состояние: PCO_2 – 47 мм рт. ст., PO_2 – 79 мм рт. ст., pH – 7,32, дефицит или избыток оснований (BE) – 5 ммоль/л, бикарбонат (HCO_3^-) – 32,1 ммоль/л, SO_2 – 90 %, Na^+ – 145,0 ммоль/л, K^+ – 3,8 ммоль/л, Cl^- – 104,0 ммоль/л, Ca^{2+} – 1,08 ммоль/л (лабораторные признаки субкомпенсированного респираторного ацидоза).

Электрокардиограмма: частота сердечных сокращений (ЧСС) – 112 в минуту, синусовая тахисистолия, снижение восстановительных процессов в миокарде задних отделов левого желудочка.

Консультация пульмонолога: внебольничная левосторонняя полисегментарная пневмония; дыхательная недостаточность 2 степени, данных о инфекционной патологии нижних дыхательных путей нет. Консультация терапевта: миокардиодистрофия, артериальная гипертензия 3 стадии, риск 2, хроническая сердечная недостаточность II стадии, 2 функциональный класс, риск IV.

Сопоставление данных УЗИ и компьютерной томографии позволило точно определить топографию опухолевого образования и тромба. Так, краиальная граница тромба располагалась в ретропеченочном отделе НПВ (тромбоз III уровня), а экстраренальный компонент опухоли имел признаки прорастания в правый надпочечник и частично капсулу печени.

На основании вышеизложенного, установлен клинический диагноз: рак правой почки $T_4N_xM_0$ (опухолевый тромб НПВ, III уровень) клиническая группа 2. Осложнение: состоявшаяся тромбоэмболия левой легочной артерии (опухолевого генеза), анемия смешанного генеза. Сопутствующий диагноз: миокардиодистрофия; хроническая сердечная недостаточность II стадии, 2 функциональный класс, риск IV.

Принимая во внимание малоэффективность консервативных методов лечения осложненного течения РП, а также исходные субкомпенсированные нарушения кислородно-транспортной функции легких и опасность развития фатальных осложнений, консилиумом специалистов анестезиологов-реаниматологов и хирургов-онкологов был определен план хирургического лечения пациентки с использованием методики ВВ/ЭКМО в интра- и раннем послеоперационном периоде. Кроме того, мы не исключили возможность экстренного подключения вено-артерио-венозного ЭКМО (ВВВ/ЭКМО) в случае развития массивной ТЭЛА и тотальной сердечной недостаточности.

Интраоперационный мониторинг включал: постоянный контроль электрокардиограммы и параметров гемодинамики, мониторинг нейромышечной проводимости и пульсоксиметрию (SpO_2). Глубину анестезии отслеживали с помощью биспектрального индекса активности головного мозга. Данные функциональных показателей до операции: артериальное давление (АД) – 168/109 мм рт. ст., ЧСС – 110 в минуту, частота дыхания (ЧД) – 22 в минуту. Исходные показатели газового состава крови: парциальное напряжение кислорода артериальной крови (pO_2) – 89 мм рт. ст.; парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови (pCO_2) – 46 мм рт. ст.; pH – 7,32; BE – 3,4; HCO_3^- – 24,0 ммоль/л, SatO_2 – 89 %. Данные показатели демонстрирует субкомпенсированное состояние газотранспортной функции крови больной. Анестезиологическое обеспечение соответствовало общепринятым принципам многокомпонентной анестезии: вводный

наркоз – индукция: пропофол (3 мг/кг), рокурония бромид (1 мг/кг), фентанил (4 мкг/кг); поддержание анестезии – дозированное введение пропофола (3–4 мг/кг), обезболивание – фентанил 100–150 мкг/кг/мин. После интубации трахеи больная переведена на искусственную вентиляцию легких в режиме управлением по объёму (Drager Infinity C 700, Германия). Инфузионная терапия проводилась по стандартной методике с дозированным введением сбалансированного кристаллоидного раствора (4,5 мл/кг*ч).

Перед началом операции, под ультразвуковой навигацией были пунктированы и катетеризированы правая бедренная вена (дренирующая канюля 21 Fr) и правая внутренняя яремная вена (возвратная канюля 19 Fr), а также для экстренного подключения ВВ/ЭКМО канюлирована левая бедренная артерия. Затем, начата процедура ВВ/ЭКМО аппаратом Cardiohelp (Maquet, США) с заданными параметрами: производительность насоса (RPM) – 3200 об./мин., объем оксигенированной крови (V) – 3,4 л/мин, поток кислорода (Flow O₂) – 4,5 л/мин, при этом давление забора (Рвен) – 67 мм рт. ст., ΔР (разница давления до и после оксигенатора) – 22 мм рт. ст., SvO₂ – 60 %. Антикоагуляция гепарином 350 ЕД/ч проводилась под контролем активного времени свертывания крови (АВС), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (Автоматический таймер свертываемости крови – «ACT Plus», США).

Показатели свертывающей системы в динамике позволили рационально дозировать уровень гепарина в крови пациентки при использовании процедуры для органной протекции. Оптимальная гепаринизация отображалась на графике автоматического таймера с учетом временных интервалов и с указанием необходимого количества протамина сульфата для нейтрализации гепарина. Постоянный контроль показателей свертываемости крови существенно снижает осложнения геморрагического характера и, соответственно, позволяет минимизировать количество повторных хирургических вмешательств по поводу развившегося кровотечения. Параметры вентиляции после начала ВВ/ЭКМО были изменены по сравнению с этапом до начала процедуры оксигенации. Режим вентиляции: дыхательный объем – 4,5–5,0 мл/кг, уровень постоянного положительного давления в дыхательных путях – 8–10 см H₂O, фракционное содержание кислорода во вдыхаемой смеси – 60 % [12]. Оценку и коррекцию функциональ-

ного состояния больной проводили с учетом данных её кислородного статуса (pO₂, pCO₂, SatO₂) и динамики показателей кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови.

После органопротективной подготовки, больной была выполнена комбинированная операция в объеме: срединная лапаротомия, радикальная нефрадреналэктомия справа с резекцией печени, каватромбэктомия. Хирургическое вмешательство проводилось с учётом распространенности злокачественного процесса и анатомической топографии опухолевого тромба. Особенностью комбинированной операции являлась поэтапная сосудистая мобилизация: до удаления тромба накладывали турникеты на гепатодуоденальную связку, контралатеральную почечную вену, на НПВ на уровне нижней границы тромба и над верхушкой тромба; после каватомии и извлечения опухолевого тромба из НПВ проводили ревизию стенок вены и ушивание каватомической раны. Сосудистый этап операции составил 1 час 25 минут. Для предотвращения постгеморрагического синдрома и в связи с интраоперационной кровопотерей на этапе удаления тромба и резекции печени использовали аппарат типа Cell-Saver (Haemonetics, США). Данная тактика кровосбережения способствовала эффективной коррекции гиповолемии с сохранением сбалансированной кислородно-транспортной функции крови. Объем реинфузии составил 900 мл, что позволило обойтись без дополнительной гемотрансфузии в интраоперационном периоде.

На этапе удаления опухолевого тромба, у больной было зафиксировано снижение АД до 68/52 мм рт. ст. с эпизодом компенсаторной тахисистолии – ЧСС 124 в минуту. Экстренное подключение вазопрессивной терапии (дозированное введение добутамина – 3 мкг/кг/мин) позволило нормализовать гемодинамические показатели в короткие сроки. До завершения операции, среднее АД поддерживали на уровне 65–75 мм рт. ст. Других серьезных кардио-респираторных нарушений до окончания операции зафиксировано не было. Исследование газового состояния артериальной крови на этапе каватомии и удаления тромба явной отрицательной динамики не имело: pCO₂ – 43 мм рт. ст., pO₂ – 110 мм рт. ст., pH – 7,41, BE – 7,1 ммоль/л, HCO₃ – 31,2 ммоль/л, SatO₂ – 96 %. Общее время анестезии составило 4 часа 50 минут.

После операции, больной, в условиях медикаментозной седации, продолжена ВВ/ЭКМО с прежними

параметрами. На фоне компенсированных респираторных и гемодинамических показателей, через час после завершения операции у больной зарегистрированы нарушения ритма сердца в виде эпизодов полифокусной предсердной тахикардии, которые были купированы в течение 30 минут введением бета-адреноблокаторов. Данная симптоматика не исключала ишемию миокарда, тромбоэмболию, нарушение перфузионно-транспортной функции крови, электролитные нарушения и т.д. После проведения дополнительных диагностических исследований жизнеугрожающие патологические состояния были исключены, процедура ЭКМО продолжена ещё на 12 часов. Параметры ВВ/ЭКМО в первый час в реанимационном отделении составили: RPM – 2655 об./мин, V – 3,2 л/мин, Flow O₂ – 3 л/мин. Для завершения процедуры, постепенно снижали частоту оборотов центрифужного насоса на 10–15 % анализируя данные респираторного статуса и показатели свертывающей и противосвертывающей систем (D-димер, АЧТВ, фибриноген, время активированного свертывания, активность антитромбина). При проведении тромбоэластометрии («Rotem», Германия) серьезных отклонений от нормы зафиксировано не было. Гемодинамика со склонностью к гипотензии сохранялась. Продленная ИВЛ (Hamilton G5, Швейцария) имела пневмопротективную цель и была направлена на адекватное поддержание газообмена, что обеспечивалось проведением вспомогательной вентиляции в режиме поддержки давлением (pressure support) с низким дыхательным объемом 3,5 мл/кг. Респираторный дефицит зафиксирован не был, что подтверждалось данными газового состава артериальной крови. Уровень седации, от 0 до 2 по шкале возбуждения-седации Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), что соответствовало легкой седации, поддерживали дозированным введением высокоселективного агониста α₂-адренорецепторов – дексмедетомидином 0,6 мкг/кг/ч. Миорелаксанты не применялись. При стабильных показателях газообмена, через 4 часа после завершения операции больная была переведена на вспомогательный (spont) режим вентиляции с параметрами: FiO₂ – 43 %, PEEP – 9 см H₂O, PS – 15 см H₂O, f – 16–26 в мин., Vt – 480–540 мл.

Объективные данные: сознание (вне седации) ясное, по шкале Глазго – 15 баллов; язык влажный; живот мягкий, симметричный, умеренно болезненный, при пальпации в области послеоперационной раны выслушивается вялая перистальтика, стул

отсутствует; диурез адекватный, соответствует парентеральному введению жидкости. Под контролем показателей газообмена степень респираторной поддержки постепенно снижалась. Больная экстубирована. Аускультативно: в легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, больше слева, влажные, проводные хрипы, уменьшающиеся после откашливания; тоны сердца ритмичны, приглушенные. В последующие сутки нахождения больной в реанимационном отделении значимых осложнений со стороны органов и систем зафиксировано не было. Общая продолжительность ВВ/ЭКМО составила 30 часов. По данным автоматического таймера с расширенными показателями свертываемости крови (АЧТВ, фибриноген, время активированного свертывания, активность антитромбина) мы ориентировались в выборе оптимального количества протамина сульфата для нейтрализации гепарина. После завершения процедуры больной было назначено введение нефракционированного гепарина в стандартной дозировке.

Через час после окончания ЭКМО функциональные показатели пациентки соответствовали норме: рСО₂ – 40 мм рт. ст., рО₂ – 118 мм рт. ст., pH – 7,40, BE – 5,4 ммоль/л, HCO₃ – 26,2 ммоль/л, SatO₂ – 96 %, АД 114/52 мм рт. ст., по данным кардиомониторирования – ритм синусовый, ЧСС 89 в минуту, пульс на периферии удовлетворительного напряжения и наполнения, дефицит пульса составлял 10 %.

Плановое лечение соответствовало общепринятым нормам и стандартам. На 4-е сутки послеоперационного периода пациентка в удовлетворительном состоянии переведена в профильное отделение для продолжения лечения. Итоговая степень тяжести хирургических осложнений по классификации Clavien–Dindo соответствовала второй степени (анемия, повышение уровня креатинина крови, эпизод нарушения сердечного ритма). Пациентка Д., на 17-е сутки была выписана на плановое восстановительное лечение и, в дальнейшем, находилась на диспансерном учёте по месту жительства. При очередном обследовании пациентки в консультативно-диагностическом отделении «НМИЦ онкологии» в 2021 г., признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Характерной особенностью РП является распространение опухоли в просвет венозных сосудов. Так, после повреждения внутриорганных сетей, опухоль

прорастает в просвет почечной вены, а затем в просвет НПВ. Распространенный неопластический процесс, в редких случаях достигает полости правого предсердия с пролабированием в него. Фактически, сосудистая инвазия ухудшает выживаемость больных РП, однако, радикальная операция с тромбэктомией дает шанс на выздоровление [2].

Риск неблагоприятного исхода (развитие осложнений и внезапная смерть) в интра- и послеоперационном периоде зависит от исходного соматического статуса больного, сопутствующей органной дисфункции, а также особенностей комбинированной операции. Успешное выполнение нефрэктомии с тромбэктомией у больных РП возможно только в условиях скоординированной работы анестезиологической и хирургической бригад специалистов. Техническая специфика операции заключается в соблюдении определенных принципов: циркулярная мобилизация НПВ выше и ниже тромба, перевязка коллатералей, а также пережатие гепатодуоденальной связки и контралатеральной почечной вены, удаление тромба и реконструкция НПВ с сохранением венозного русла [4].

Задачей анестезиолога является обеспечение проведения операции с максимально возможной компенсацией функционального состояния пациента, в том числе газообмена. Во время этапа мобилизации почки и НПВ существует опасность фрагментации тромба с развитием массивной эмболии легочной артерии и внезапной смертью во время операции. Несомненно, применение кардиопульмонального шунтирования во время операции снижает вероятность тромбоэмболических осложнений. Однако накопленные к настоящему времени факты указывают на ряд осложнений геморрагического характера и технические сложности проведения данной методики шунтирования [4]. Разработка новых технологий и оптимизация устройств, используемых

в искусственном кровообращении, несомненно, способствует улучшению непосредственных результатов лечения больных, в том числе с онкологической патологией. Исходные нарушения кислородно-транспортной функции легких и высокий риск развития массивных интраоперационных тромбоэмболических осложнений с развитием фатального исхода явились основанием для применения процедуры ЭКМО. Методика ЭКМО заключается в частичном или полном обеспечении системного кровотока адекватной оксигенацией крови и элиминацией углекислого газа с помощью центрифужного насоса [8].

Представленный клинический случай демонстрирует эффективное применение современных технологий в радикальном лечении РП, осложненного тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии. Основная цель, стоящая перед анестезиологической бригадой во время комбинированной операции, заключалась в предотвращении развития критической гипоксемии и гиперкапнии, жизнеугрожающих кардиальных осложнений с контролем динамики свертывающей и противосвертывающей систем, а также в профилактике болевого синдрома и острой почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение новых медицинских технологий в анестезиологии и реаниматологии дает шанс на излечение онкологическим пациентам с декомпенсированными органами и функциональными возможностями. Так, эффективное использование экстракорпоральной мембранной оксигенации позволило минимизировать риск развития фатальных осложнений при выполнении нефрэктомии с тромбэктомией по поводу злокачественного новообразования почки у пациентки с ТЭЛА и исходными нарушениями кислородно-транспортной функции легких.

Список источников

1. Аксель Е. М., Матвеев В. Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>
2. Давыдов М. И., Матвеев В. Б., Волкова М. И., Феоктистов П. И., Кузнецов К. П., Нехаев И. В. и др. Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней. Онкоурология. 2016;12(4):21–34. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-21-34>
3. Кит О. И., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Бреус А. А., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А. и др. Гендерные различия компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(1):35–41. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-1-35-41>

4. Комяков Б. К., Замятнин С. А., Цыганков А. В., Салсанов А. Т. Наш опыт хирургического лечения рака почки, осложненного опухолевой венозной инвазией. Урологические ведомости. 2015;5(1):20–21.
<https://doi.org/10.17816/uroved5120-21>
5. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. J Urol. 1972;107(5):711-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61122-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61122-4)
6. Shiff B, Breau RH, Mallick R, Pouliot F, So A, Tanguay S, et al. Prognostic significance of extent of venous tumor thrombus in patients with non-metastatic renal cell carcinoma: Results from a Canadian multi-institutional collaborative. Urol Oncol. 2021 Dec;39(12):836.e19–836.e27. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.08.016>
7. Borza T, Chung BI, Chang SL. Postoperative complications of radical nephrectomy with atrial thrombectomy: A contemporary population-based analysis. JCO. 2014 Feb;32(4_suppl):423–423. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.4_suppl.423
8. Евсеев А. К., Журавель С. В., Алентьев А. Ю., Горончаровская И. В., Петриков С. С. Мембраны в технологии экстракорпоральной оксигенации крови. Мембраны и мембранные технологии. 2019;9(4):235–246.
<https://doi.org/10.1134/S2218117219040023>
9. Брыгин П. А., Журавель С. В., Троицкий Д. А., Уткина И. И. Предикторы эффективности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при острой дыхательной недостаточности. Трансплантология. 2020;12(3):220–230.
<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-220-230>
10. Oude Lansink-Hartgring A, de Vries AJ, Droogh JM, van den Bergh WM. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation – The role of anticoagulation and platelets. J Crit Care. 2019 Dec;54:239–243.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.09.013>
11. Бахарев С. А., Попугаев К. А., Киселев К. В., Самойлов А. С., Удалов Ю. Д., Жангазинов А. Л. И др. Механизмы развития геморрагических осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Пилотное исследование. Анестезиология и реаниматология. 2020;(1):25–34. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202001125>
12. Douflé G, Ferguson ND. Monitoring during extracorporeal membrane oxygenation. Curr Opin Crit Care. 2016 Jun;22(3):230–238. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000309>

Информация об авторах:

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900, ResearcherID: L-6049-2017

Тихонова Светлана Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6919-3523>, SPIN: 5141-1656, AuthorID: 1077917

Скопинцев Александр Михайлович – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4817>, SPIN: 3635-3780, AuthorID: 1096021

Попова Наталья Николаевна[✉] – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Марыков Егор Андреевич – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8516-9646>, SPIN: 5134-6589, AuthorID: 1103822

Смирнов Алексей Андреевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-0219>, SPIN: 5648-1110, AuthorID: 1111489

Розенко Андрей Дмитриевич – врач-онколог, ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. С. В. Очаповского, г. Краснодар, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7997>, SPIN: 2834-5120, AuthorID: 1104761

Вклад авторов:

Розенко Д. А. – консультация;
Ушакова Н. Д. – консультация;
Тихонова С. Н. – разработка дизайна исследования;
Скопинцев А. М. – обзор публикаций по теме статьи;
Попова Н. Н. – написание текста рукописи;
Марыков Е. А. – обработка и анализ результатов;
Смирнов А. А. – обработка и анализ результатов;
Розенко А. Д. – обработка и анализ результатов.

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Н. Ю. Саманева[✉], И. Б. Лысенко, Н. В. Николаева, Е. А. Капуза, И. А. Камаева,
Я. С. Гайсултанова, А. В. Тишина, Т. Ф. Пушкарева

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ prettyfairy19@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина – злокачественное заболевание лимфатической системы. Лимфома Ходжкина была впервые описана доктором Томасом Ходжкином в 1832 г., а позже названа «болезнью Ходжкина» Сэмюэлем Уилксом. Лимфома Ходжкина составляет около 24 % среди всех лимфом. Лимфома Ходжкина классифицируют как классическую и нодулярную с лимфоидным преобладанием (нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина). Классическая лимфома Ходжкина включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением. Эпидемиологические и серологические исследования выявили причастность вируса Эпштейна-Барр к этиологии лимфомы Ходжкина: геном вируса Эпштейна-Барр был обнаружен при исследовании образцов биопсийного материала пациентов с лимфомой Ходжкина. Также выявлена связь с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), заключающаяся в том, что пациенты, инфицированные ВИЧ, имеют значительно повышенный риск развития лимфомы Ходжкина по сравнению со здоровыми людьми. Углубленное изучение патофизиологии лимфомы Ходжкина позволило найти новые терапевтические мишени в лечении данного заболевания. Все эти открытия принесли изменения в понимании патогенеза данной патологии, и имеют важное значение в разработках новых методов лечения. История терапии начинается на рубеже XIX и XX вв. За последние четыре десятилетия достижения в лучевой терапии и использование комбинированной химиотерапии, значительно повысили уровень общей выживаемости пациентов с лимфомой Ходжкина. В настоящее время более 80 % пациентов моложе 60 лет с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина могут быть излечены от данного заболевания после проведения первой линии химиотерапии.

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр, ИГХ, ремиссия, прогрессирование, резистентность к химиотерапии, общая выживаемость

Для корреспонденции:

Саманева Наталья Юрьевна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: prettyfairy19@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488

ResearcherID: AAN-7905-2019

Scopus Author ID: 57192874030

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Саманева Н. Ю., Лысенко И. Б., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Камаева И. А., Гайсултанова Я. С., Тишина А. В., Пушкарева Т. Ф. Эволюция лекарственного лечения классической лимфомы Ходжкина. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 41-47.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-5>

Статья поступила в редакцию 04.11.2021; одобрена после рецензирования 20.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Саманева Н. Ю., Лысенко И. Б., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Камаева И. А., Гайсултанова Я. С., Тишина А. В., Пушкарева Т. Ф., 2022

EVOLUTION OF DRUG THERAPY FOR CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

N. Yu. Samaneva[✉], I. B. Lysenko, N. V. Nikolaeva, E. A. Kapuza, I. A. Kamaeva, Ya. S. Gaysultanova,
A. V. Tishina, T. F. Pushkareva

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ prettyfairy19@rambler.ru

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma is a malignant disease of the lymphatic system. Hodgkin's lymphoma was first described by Dr. Thomas Hodgkin in 1832 and later named "Hodgkin's disease" by Samuel Wilkes. Hodgkin's lymphoma accounts for about 24 % of all lymphomas. Hodgkin's lymphoma is classified as classical and nodular lymphoid-predominant (Nodular type of lymphoid-predominant Hodgkin's lymphoma). Classical Hodgkin's lymphoma includes the following histologic variants: nodular sclerosis variant (types I and II), mixed cell variant, classic lymphocyte-rich variant, and rare lymphoid depletion variant. Epidemiological and serological studies showed the involvement of the Epstein-Barr virus into Hodgkin's lymphoma etiology, since its genome was found in the study of the biopsy material samples from patients with Hodgkin's lymphoma. A relationship with the human immunodeficiency virus (HIV) was revealed as well, and patients infected with HIV have a significantly increased risk of developing Hodgkin's lymphoma compared to healthy people. An in-depth study of the Hodgkin's lymphoma pathophysiology revealed new therapeutic targets in the treatment of this disease. All these discoveries changed the understanding of the Hodgkin's lymphoma pathogenesis, and were important for the development of new methods of treatment. The history of therapy begins on the cusp of the 19th and 20th centuries. Over the past four decades, achievements in radiation therapy and combined chemotherapy have significantly improved overall survival of patients with Hodgkin's lymphoma. Currently, more than 80 % of patients under 60 years old with first diagnosed Hodgkin's lymphoma can be cured from this disease after first-line chemotherapy.

Keywords:

Hodgkin lymphoma, HIV, Epstein-Barr virus, IHC, remission, progression, chemotherapy resistance, overall survival

For correspondence:

Natalia Yu. Samaneva – Cand. Sci. (Med.), junior researcher of the department of medicinal treatment of tumors, oncologist of the department of oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: prettyfairy19@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488

ResearcherID: AAH-7905-2019

Scopus Author ID: 57192874030

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Samaneva N. Yu., Lysenko I. B., Nikolaeva N. V., Kapuza E. A., Kamaeva I. A., Gaysultanova Ya. S., Tishina A. V., Pushkareva T. F. Evolution of drug therapy for classical Hodgkin lymphoma. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 41-47. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-5>

The article was submitted 04.11.2021; approved after reviewing 20.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. Лимфома Ходжкина была впервые опубликована в 1832 г. в журнале *Medical Chirurgical Transactions* под названием «On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen», благодаря упорному труду британского врача Томаса Ходжкина (Thomas Hodgkin, 1778–1866) [1]. Однако этиология этой лимфомы долгое время оставалась неясной. Только в течение последних 20 лет была выявлена В-клеточная природа патогномоничных клеток Ходжкина и Риды-Штернберга, а также несколько повторяющихся генетических повреждений. Было отмечено, что существует зависимость между инфицированностью вирусом Эпштейна-Барр и частотой возникновения лимфомы Ходжкина. Клетки Риды-Штернберга при классической лимфоме Ходжкина обладают некоторыми характеристиками, которые нетипичны для лимфоидных опухолевых клеток, а в микросреде лимфомы Ходжкина преобладает обширный воспалительный инфильтрат. Также были обнаружены специфические маркеры PD-1 и CD30, которые экспрессируют на клетках Риды-Штернберга [2]. Что позволило более широко взглянуть на патофизиологию лимфомы Ходжкина и найти новые терапевтические мишени в лечении данного заболевания. Все эти открытия принесли изменения в понимании патогенеза данной патологии, и имеют важное значение в разработках новых методов лечения.

Эпидемиология

ЛХ составляет около 24 % среди всех лимфом. Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 на 100000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), смертность – 0,74. В структуре злокачественных новообразований ЛХ составляет 0,51 %. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Болеют лимфомой Ходжкина люди любого возраста, но пик заболеваемости приходится на возраст 20–35 лет. Заболеваемость практически не изменилась за последние два десятилетия [3]. В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют: классическую ЛХ (кЛХ) (по МКБ-10 C81.1 – C81.9) и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) (по МКБ-10 – C81.0 нодулярный тип лимфоидного

преобладания лимфомы Ходжкина). Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ). Кроме определения типа ЛХ и гистологического варианта кЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания, а для кЛХ также группа риска [4].

Эволюция терапии

История терапии начинается на рубеже XIX и XX вв. тогда для воздействия на очаги применяли рентгеновское и гамма-излучение. В 1940-е г. в качестве цитостатиков начали применяться хлорметин – производное иприта.

Затем стали использоваться винбластин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, прокарбазин, хлорамбуцил в монотерапии и в различных комбинациях, а также в сочетании с лучевой терапией. Однако все эти варианты не давали значительного лечебного эффекта. Пока в 1964 г. в Национальном институте рака США в Бетесде V. De Vita не предложил использовать схему MOPP комбинацию хлорметина, винкристина, прокарбазина в сочетании с глюкокортикостероидами, которая привела к лечению более чем в 50 % случаев. При использовании данной схемы получили 77 % – 4-летней общей выживаемости (ОВ) [5]. В 1973 г. протокол комбинированной химиотерапии по схеме ABVD включали адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин. Эта схема оказалась более эффективной в сравнении со схемой MOPP, общая выживаемость через 5 лет составила 82 % [6]. Эта терапия оставалась стандартом лечения до 1998 г., когда был утвержден протокол Stanford V, который включал комбинированную химиотерапию с доксорубицином, винкристином, мехлоретамином, винбластином, блеомицином, этопозидом и преднизолоном [7]. За этим 12-недельным режимом химиотерапии следовала консолидирующая лучевая терапия на первичный очаг поражения. Стэнфордский протокол не дал лучших результатов по сравнению с химиотерапией ABVD в отношении ОВ, но данное лечение действительно повысило эффективность лечения [8]. Пять лет спустя Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина представила схему BEACOPP, состоящую из комбинации блеомицина, этопозиды, доксоруби-

цина, циклофосфида, винкристина, прокарбазина и преднизона. Эта схема позже была улучшена за счет увеличения доз препаратов, что в результате позволило большинству пациентов с распространенными стадиями иметь высокий процент полного излечения заболевания. При сравнении ABVD с эскалированным BEACOPP у последнего было значительное преимущество в отношении лучшей выживаемости без прогрессирования (ВБП), что позволило достичь 5-летней общей выживаемости более чем у 94 % больных, но зачастую в сопровождении гематологической токсичности III–IV степени [9]. При этом у пациентов с ранними стадиями заболевания схема химиотерапии ABVD +/- лучевая терапия остается золотым стандартом лечения, что позволяет достичь 8-летней общей выживаемости порядка 95 %, но появление новых опций лекарственной терапии в виде применения таргетных препаратов позволяет снизить количество и интенсивность нежелательных явлений.

В последние несколько лет были исследованы различные таргетные препараты для лечения ЛХ, из которых наиболее многообещающие результаты показали конъюгат анти-CD30-антитело-брентуксимаб ведотин – представляет собой конъюгат антитело-лекарственной субстанции (КАТЛС), который доставляет противоопухолевое вещество к CD30-позитивным опухолевым клеткам, что приводит к их апоптозу и гибели [10]. Монотерапия брентуксимаб ведотин исследовалась в качестве индукционной терапии и в качестве консолидирующего лечения после высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток. В одноцентровом исследовании, проведенном в онкологическом центре Memorial Sloan Kettering в Нью-Йорке, 45 пациентов с рецидивом ЛХ получали еженедельные инфузии брентуксимаба ведотина в дозе 1,2 мг/кг в течение двух 4-недельных циклов. Пациенты с ПЭТ-негативным результатом переходили к дальнейшей терапии и последующей трансплантации стволовых клеток, в то время как пациенты с ПЭТ-позитивным результатом продолжали лечение двумя циклами ХТ по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Двухлетняя бессобытийная выживаемость этих пациентов составляла 92 % и, таким образом, была сравнима с двухлетней бессобытийной выживаемостью пациентов с ПЭТ-негативным результатом после химиотерапии по схеме ICE (91 %) [11]. Учитывая результаты многоцентрового исследования, брентуксимаб ведотин

перед высокодозной химиотерапией и трансплантацией показывает хорошие результаты примерно у 1/3 пациентов с ЛХ с рецидивом заболевания после лечения 1 линии. Было проведено исследование, где оценивалась эффективность брентуксимаб ведотина в сочетании с химиотерапией при впервые выявленной ЛХ. Многоцентровое исследование из США включало 30 пациентов с ранней неблагоприятной стадией заболевания [12]. Исследуемое лечение состояло из четырех курсов брентуксимаб ведотина (1,2 мг/кг каждые две недели) в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазином с последующей лучевой терапией на пораженных участках с дозой 30 Гр. Промежуточная ПЭТ выполнялась после 2 и 4 циклов ХТ. Метаболическая ремиссия после 2 и 4 циклов лечения наблюдалась у 93 % пациентов. В связи с высокой эффективностью данный препарат включен в клинические рекомендации [12].

Было проведено исследование, в которое включали пациентов с классической ЛХ с рецидивом или рефрактерным течением заболевания, в котором оценивался эффект леналидомида (ингибирует пролиферацию определенных злокачественных гематopoэтических клеток, усиливает опосредованный Т-лимфоцитами и клетками-естественными киллерами (ЕК) иммунитет, увеличивает число ЕК (Т-клеток), подавляет ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию эндотелиальных клеток и образование микрососудов, повышает продукцию фетального гемоглобина CD34+ стволовыми гемopoэтическими клетками и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов) в дозах 25 мг/день в течение 1–21 дня с циклами по 28 дней. Пациенты получали препарат до прогрессирования или возникновения неприемлемой токсичности. Были изучены 38 пациентов, получивших в среднем 4 курса предыдущим курсам химиотерапии, из них процент рефрактерных пациентов составил 55 % и 87 % из них, получавших ранее высокодозную химиотерапию. Процент общего ответа составил 19 %. Среди явления нежелательной токсичности: гематологическая токсичность 3–4 степени: нейтропения (47 %), анемия (29 %) и тромбопения (18 %). Все это указывает на наличие нужного эффекта от терапии леналидомидом в отношении ЛХ, которую необходимо изучить дополнительно [13]. На данный момент не входит в клинические рекомендации.

Проведено исследование по применению таргетного препарата ингибитора mTOR (эверолимус –

ингибитор передачи пролиферативного импульса в клетках. Блокада этого сигнала приводит к остановке деления клеток на стадии G1 клеточного цикла), с применением эверолимуса в дозе 10 мг/день у 19 пациентов с рефрактерной или рецидивирующей ЛХ, при этом у 84 % из них была трансплантация аутоТГСК, общий ответ составил 47 %, у 8 пациентов был частичный ответ, и только у одного пациента наблюдался полный ответ. Среднее время до прогрессирования заболевания составило 7,2 мес. [14]. В другом исследовании у 37 пациентов на том же лечении получили общий ответ 35 %. У 27 % наблюдалась стабилизация процесса, выживаемость без прогрессирования составила 7,2 мес. Лечение сопровождалось гематологической токсичностью 3–4 степени: тромбоцитопения – 38 %, усталость – 43 %, нейтропения – 8 % и анемия – 8 %. Как и в случае других, ранее описанных в исследованиях, сообщается о наличии хорошего ответа на лечение у пациентов, получивших лечение. Это позволяет нам думать, что эверолимус может иметь клинически значимую роль при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Кроме того, существуют данные о его возможном синергизме с другими ингибиторами RAF [15]. Не входит в клинические рекомендации.

Также было проведено исследование по изучению применения ниволумаба у больных с ЛХ. Терапия препаратами контрольных точек это новое слово в лечении онкологических больных, ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами. При исследовании получены обнадеживающие результаты – у 87 % больных удалось добиться полного ответа на лечение, а также данное лечение имеет приемлемый профиль токсичности. В данное исследование вошли пациенты, которым не удалось провести курсы химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга и терапию брентуксимабом ведотин [16]. Исходя из полученных результатов были запущены несколько исследований с применением препаратов анти PD-1. В 2020 г. были опубликованы результаты 5-летнего наблюдения многокомпонентного исследования под названием CheckMate 205. В исследование были включены 243 пациента с ЛХ у которых был выявлен рецидив заболевания после 1 линии ХТ с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток и лечением брентуксимабом ведотином. Средняя продолжительность лечения составила

14 мес. Частота общего ответа составила 71 %, а частота полного ответа – 21 %. Медиана ВБП составила 15 месяцев. Частота ОВ через 2 и 5 лет составляла 87 % и 71 %, а частота ВБП составляла 37 % и 18 % соответственно. Этот 5-летний анализ CheckMate 205 продемонстрировал благоприятную выживаемость и подтвердил высокую эффективность и безопасность ниволумаба [17]. После проведенных исследований с применением препаратов иммунных контрольных точек, Европейское медицинское агентство одобрило ниволумаб и пембролизумаб в монорежиме для лечения пациентов с ЛХ, но в Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировали применение только ниволумаба. Анти-PD-1 показали значительную активность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ. Также они имеют приемлемый профиль токсичности с побочными эффектами, которые, как правило, поддаются лечению [18].

Были опубликованы результаты исследования с применением препарата анти-CD30 CAR Т-клетками у взрослых больных с ЛХ, в настоящее время данный вид лечения активно применяется только в детской онкогематологии. Анти-CD30 представляет собой перспективную мишень для иммунотерапии при лимфоме Ходжкина. Применение аутологичных анти-CD30 CAR Т-клеток при лимфоме Ходжкина было изучено у 41 пациента в двух разных центрах, частота полного ответа составила 59 %. К сожалению, ВБП через 1 год составила всего лишь 36 %, годовичная общая выживаемость – 94 % [19]. Данный метод лечения позволяет пациентам, с резистентным течением заболевания добиться положительного эффекта; однако терапия CAR Т-клетками связана с крайне тяжелыми нежелательными явлениями в виде синдрома высвобождения цитокинов, что необходимо учитывать при планировании данного вида лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая заинтересованность мирового сообщества в изучении данной группы лимфопролиферативных заболеваний, данный обзор дает представление о современных изменениях в процессе диагностики и тактики лечения у этой когорты пациентов. Несмотря на то, что пациенты, страдающие лимфомой Ходжкиной имеют возможность полного излечения от заболевания, в настоящий момент сохраняется большой процент рефрактерного или

рецидивирующего течения после терапии первой линии и даже после последующей трансплантации аутологичных стволовых клеток. Рецидив заболевания после высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток остается основной причиной смертности пациентов с рецидивирующими или резистентными лимфомами Ходжкина. Но появившиеся новые опции лечения дают возможность улучшения выживаемости без

прогрессирования и общей выживаемости. Многие из них проходят клинические испытания и демонстрируют эффективность, но еще слишком рано говорить, будут ли все эти препараты способствовать увеличению выживаемости больше, чем стандартные методы лечения, которые мы используем для этих пациентов. Тем не менее, для окончательных выводов необходимо длительное наблюдение и дальнейшее исследование.

Список источников

1. Hodgkin null. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 1832;17:68–114. <https://doi.org/10.1177/095952873201700106>
2. Gemici A, Aydogdu I, Terzi H, Sencan M, Aslan A, Kaya AH, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma in daily practice: A multicenter experience. *Hematol Oncol.* 2018 Feb;36(1):116–120. <https://doi.org/10.1002/hon.2460>
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). 2017, 585 p.
5. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970 Dec;73(6):881–895. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-73-6-881>
6. Horning SJ, Rosenberg SA, Hoppe RT. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: an update. *Ann Oncol.* 1996;7 Suppl 4:105–108. https://doi.org/10.1093/annonc/7.suppl_4.s105
7. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1175–1181. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4817>
8. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):684–691. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4803>
9. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):203–212. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100340>
10. Eichenauer DA, Engert A. The evolving role of targeted drugs in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2017 Sep;10(9):775–782. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1350167>
11. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):284–292. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70013-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70013-6)
12. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schöder H, Barr PM, Caron P, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Sep 15;128(11):1458–1464. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703470>
13. Böll B, Borchmann P, Topp MS, Hänel M, Reiners KS, Engert A, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2010 Feb;148(3):480–482. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07963.x>
14. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2010 May;85(5):320–324. <https://doi.org/10.1002/ajh.21664>
15. Horie R, Watanabe T. CD30: expression and function in health and disease. *Semin Immunol.* 1998 Dec;10(6):457–470. <https://doi.org/10.1006/smim.1998.0156>
16. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283–1294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X)

17. Ansell S, Bröckelmann P, Keudell G von, Lee HJ, Santoro A, Zinzani PL, et al. HL-398: Five-Year Overall Survival from the CheckMate 205 Study of Nivolumab for Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021 Sep 1;21:S373–S374. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(21\)01854-1](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)01854-1)
18. Ilcus C, Bagacean C, Tempescu A, Popescu C, Parvu A, Cenariu M, et al. Immune checkpoint blockade: the role of PD-1-PD-L axis in lymphoid malignancies. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2349–2363. <https://doi.org/10.2147/OTT.S133385>
19. Killock D. CAR T cells are active in Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Oct;17(10):592. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0425-8>

Информация об авторах:

Саманева Наталья Юрьевна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>, SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488, ResearcherID: AAN-7905-2019, Scopus Author ID: 57192874030

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Николаева Надежда Владимировна – д.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии, ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>, SPIN: 4295-5920, AuthorID: 733869

Капуза Елена Анатольевна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2486>, SPIN: 4430-1151, AuthorID: 794666

Камаева Инна Анатольевна – врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>, SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Гайсултанова Яха Сулеймановна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2785-1721>

Тишина Анна Викторовна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165, ResearcherID: H-2460-2018

Пушкарева Татьяна Федоровна – врач-онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8047-6830, AuthorID: 801681

Вклад авторов:

Саманева Н. Ю. – идея, написание статьи;

Лысенко И. Б. – научное руководство;

Николаева Н. В. – научное редактирование текста;

Капуза Е. А. – сбор материала;

Камаева И. А. – научное редактирование текста;

Гайсултанова Я. С. – сбор материала;

Тишина А. В. – сбор материала;

Пушкарева Т. Ф. – сбор материала.

РОЛЬ D2, D3 ЛИМФОДИССЕКЦИЙ В ХИРУРГИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян[✉], А. А. Маслов, Ю. А. Геворкян, Д. А. Харагезов, А. Г. Милакин,
О. Н. Статешный, О. Ю. Каймаки, А. В. Дашков, Г. В. Каминский, В. Е. Колесников,
С. А. Малинин, Р. Е. Толмах, Л. Х. Чалхакян, Д. А. Савченко, М. В. Волошин,
А. В. Снежко, Н. В. Солдаткина

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак (КРР) является актуальной проблемой современной онкологии и занимает третье место в структуре общей онкологической заболеваемости. Ежегодно во всем мире диагностируются более 1 млн. новых случаев заболевания КРР, приблизительно с одинаковой частотой распространенности среди мужского и женского населения. Более половины всех случаев КРР приходятся на рак ободочной кишки (РОК), заболеваемость и смертность от которого остается на достаточно высоком уровне, несмотря на современные диагностические возможности и принципы терапии. Основным методом лечения пациентов с опухолями ободочной кишки остается хирургический, а определение объема оперативного вмешательства и уровня лимфодиссекции остается актуальной проблемой современной онкопроктологии. Впервые в Японии была предложена классификация групп лимфатических узлов (л.у.) в зависимости от уровня лимфооттока и расположения по отношению к магистральным сосудам. Согласно нумерации групп л.у. по Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) все лимфатические узлы пронумерованы трехзначными цифрами. Как правило, лимфогенное метастазирование происходит в одном направлении, билатеральное распространение возможно в случае, если опухоль расположена на одинаковом расстоянии от двух питающих сосудов. При опухолях правосторонней локализации удаляются все группы л.у., располагающиеся вдоль ветвей верхней брыжеечной артерии, а при опухолях левой половины ободочной кишки – все л.у., находящиеся вдоль ствола нижней брыжеечной артерии. Наличие пораженных л.у. важно для оценки прогноза и дальнейшего определения необходимости проведения адъювантной терапии. В литературе имеются данные, которые свидетельствуют о хороших результатах оперативных вмешательств, которые выполнены с использованием принципов эмбрионально-ориентированной хирургии и тотальной мезоколонэктомии. В некоторых европейских странах и Северной Америке D3 лимфодиссекция (расширенная лимфодиссекция) не выполняется в повседневной практике, в отличие от ряда восточных стран. Однако, уровень перевязки сосудов остается предметом научных споров.

Цель данного обзора: провести анализ имеющейся литературы, посвященной проблеме выбора уровня лимфодиссекции в хирургии РОК.

Ключевые слова:

колоректальный рак, рак ободочной кишки, хирургическое лечение, D2/D3 лимфодиссекция

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Маслов А. А., Геворкян Ю. А., Харагезов Д. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Каймаки О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Колесников В. Е., Малинин С. А., Толмах Р. Е., Чалхакян Л. Х., Савченко Д. А., Волошин М. В., Снежко А. В., Солдаткина Н. В. Роль D2, D3 лимфодиссекций в хирургии рака ободочной кишки. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 48-54. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-6>

Статья поступила в редакцию 05.02.2022; одобрена после рецензирования 25.06.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Маслов А. А., Геворкян Ю. А., Харагезов Д. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Каймаки О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Колесников В. Е., Малинин С. А., Толмах Р. Е., Чалхакян Л. Х., Савченко Д. А., Волошин М. В., Снежко А. В., Солдаткина Н. В., 2022

D2, D3 LYMPH NODE DISSECTION IMPORTANCE IN COLON CANCER SURGERY

E. A. Dzhenskova, E. A. Mirzoyan[✉], A. A. Maslov, Yu. A. Gevorgyan, D. A. Kharagezov, A. G. Milakin, O. N. Stateshniy, O. Yu. Kaymakchi, A. V. Dashkov, G. V. Kaminskiy, V. E. Kolesnikov, S. A. Malinin, R. E. Tolmakh, L. Kh. Chalkhakhyan, D. A. Savchenko, M. V. Voloshin, A. V. Snezhko, N. V. Soldatkina

National Medical Research Centre for Oncology, Russian Federation, Rostov-on-Don

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a relevant issue of modern oncology and ranks the third place among most common malignancies. Every year, more than 1 million new cases of CRC are diagnosed worldwide, with approximately the same frequency of prevalence among the male and female population. Colon cancer (CC) amounts for more than half of all cases of CRC, and its incidence and mortality remain rather high.

Surgery remains the main method of CRC treatment, and determining the extent of surgery and lymph node dissection remains an urgent problem.

For the first time in Japan, a classification of groups of lymph nodes (l.n.) was proposed depending on the level of lymph outflow and location in relation to the main vessels. According to the numbering of l.n. groups by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR), all lymph nodes are numbered with three digits.

As a rule, lymphogenic metastasis occurs in one direction, bilateral spread is possible if the tumor is located at the same distance from two feeding vessels. With tumors of the right-sided localization, all groups of l.n. located along the branches of the superior mesenteric artery are removed, and with tumors of the left half of the colon, all l.n. located along the trunk of the inferior mesenteric artery are removed. The presence of affected l.n. is important for assessing the prognosis and further determining the need for adjuvant therapy. Some literature data demonstrate good results of surgical interventions performed in accordance with the concept of embryonic planes and complete mesocolonic excision. D3 lymph node dissection is not performed in daily practice in some European countries and North America, unlike a number of Eastern countries. However, the level of vessel ligation remains the subject of scientific discussion.

The purpose of this review was to analyze the available literature on the problem of choosing the level of lymph node dissection in CC surgery.

Keywords:

colorectal cancer, colon cancer, surgical treatment D2/D3 lymph node dissection

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Dzhenskova E. A., Mirzoyan E. A., Maslov A. A., Gevorgyan 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. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-6>

The article was submitted 05.02.2022; approved after reviewing 25.06.2022; accepted for publication 02.09.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) является актуальной проблемой современной онкологии и занимает третье место в структуре общей онкологической заболеваемости как в России, так и в зарубежных странах [1; 2]. Более половины всех случаев КРР приходится на рак ободочной кишки (РОК), заболеваемость и смертность от которого остается на достаточно высоком уровне [3]. Основным методом лечения КРР остается хирургический, а определение объема операции и уровня лимфодиссекции остается актуальной проблемой онкохирургии.

В литературе имеются данные, которые свидетельствуют о хороших результатах оперативных вмешательств, которые выполнены с использованием принципов эмбрионально-ориентированной хирургии и тотальной мезоколонэктомии (complete mesocolon excision, CME). В некоторых европейских странах и Северной Америке D3 лимфодиссекция (расширенная лимфодиссекция) не выполняется в повседневной практике, в отличие от ряда восточных стран. Однако, уровень перевязки сосудов остается предметом научных споров [4].

Цель исследования: провести анализ имеющейся литературы, посвященной проблеме выбора уровня лимфодиссекции в хирургии РОК.

Японская классификация групп лимфатических узлов

Впервые в Японии (1977 г.) предложили классификацию групп лимфатических узлов (л.у.) в зависимости от уровня лимфооттока и расположения по отношению к магистральным сосудам [5; 6]. Согласно нумерации групп л.у. по Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) все лимфатические узлы пронумерованы трехзначными цифрами [6] (рис. 1).

Важно отметить, что 1, 2 и 3 группы л.у. соответствуют уровням лимфодиссекции D1, D2, D3 [7].

Л.у. подразделяют на 3 уровня:

- N1 – параколические,
- N2 – промежуточные,
- N3 – центральные л.у. [8].

Обычно, лимфогенное метастазирование происходит в одном направлении, билатеральное распространение возможно в случае, если опухоль расположена на одинаковом расстоянии от двух питающих сосудов. При опухолях правосторонней локализации удаляются все группы л.у., распо-

лагающиеся вдоль ветвей верхней брыжеечной артерии, а при опухолях левой половины ободочной кишки – все л.у., находящиеся вдоль ствола нижней брыжеечной артерий [9].

D2, D3 лимфодиссекция в хирургии рака ободочной кишки: обзор исследований

Наличие пораженных л.у. важно для оценки прогноза и дальнейшего определения необходимости проведения адъювантной терапии.

Целью исследования Tsai H. L. et al. является определение того, может ли количество удаленных л.у. повлиять на прогноз клинического течения пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу КРР. Авторами замечено, что глубина инвазии опухоли и количество удаленных л.у. являются независимыми прогностическими факторами развития послеоперационного рецидива ($p < 0,05$). 5-я общая выживаемость пациентов, у которых было исследовано 18 или более лимфатических узлов, была значительно выше, чем у тех, у кого было исследовано менее 18 узлов ($p = 0,015$). Результаты данной работы показывают, что удаление и исследование как минимум 18 л.у. могут быть приняты во внимание для более надежного и правильного послеоперационного стадирования [10].

По мнению Willaert W. et al. описанный метод тотальной мезоколонэктомии (complete mesocolon excision, CME) с полным удалением л.у. должен быть подвергнут проспективному рандомизированному исследованию. Однако, несомненно, существует доказанная связь между количеством удаленных л.у. и выживаемостью при КРР [11].

Вопрос о том, приводит ли расширенная лимфаденэктомия при РОК к увеличению послеоперационных осложнений или улучшает выживаемость, все еще остается спорным. В некоторых европейских странах и Северной Америке D3 лимфодиссекция не выполняется в повседневной практике, в отличие от ряда восточных стран. Однако, уровень перевязки сосудов остается предметом научных споров. В литературе имеются данные, которые свидетельствуют о хороших результатах оперативных вмешательств, которые выполнены с использованием принципов эмбрионально-ориентированной хирургии и CME.

В рандомизированном исследовании RELARC 3 фазы, рассматривается гипотеза, что выживаемость после D2 лимфодиссекции (стандартная лимфодиссекция) лучше, чем после CME. Первичная конечная

точка – 3-летняя безрецидивная выживаемость. На сегодняшний день исследователями представлены результаты сравнения следующих критериев: интра- и послеоперационные осложнения в течение 30 дней после операции (по классификации Clavien-Dindo), смертность (смерть от любой причины в течение 30 дней после операции) и частота метастазирования в центральные л.у. только в группе СМЕ. Частота послеоперационных хирургических осложнений составила 20 % (97 из 495 пациентов) в группе СМЕ по сравнению с 22 % (109 из 500 пациентов) в группе D2 ($p = 0,39$). Частота осложнений I–II степени Clavien-Dindo была одинаковой между группами и составила 18 %, а осложнения III–IV степени значительно реже встречались в группе СМЕ, чем в группе D2 (1 % и 3 % соответственно, $p = 0,022$). Летальных исходов в сравниваемых группах отмечено не было. В структуре интраоперационных осложнений повреждение сосудов значительно чаще встречалось в группе СМЕ, чем в группе D2 (15 (3 %) против 6 (1 %), $p = 0,045$). Метастазы в центральных л.у. были обнаружены у 13 (3 %) из 394 пациентов, однако ни у одного пациента не было их изолированного метастатического поражения.

Таким образом, авторами сделан вывод о том, что СМЕ может увеличить риск интраоперационного повреждения сосудов, однако в целом она представляется безопасной и выполнимой для опытных хирургов [12].

Опубликован ряд работ, свидетельствующих о значительном снижении частоты местных рецидивов и увеличении общей 5-летней выживаемости после выполнения хирургического вмешательства с использованием методики СМЕ.

Так в работе Bertelsen C. A. et al. доказано, что 4-летняя безрецидивная выживаемость составила 85,8 % (95 % ДИ 81,4–90,1) после СМЕ и 75,9 % (72,2–79,7) после операции без использования методики СМЕ ($p = 0,0010$), а регрессия Кокса показала, что СМЕ была значительным независимым прогностическим фактором для более высокой безрецидивной выживаемости для пациентов. Таким образом, по мнению авторов, СМЕ может улучшить результаты лечения пациентов с КРП [13].

В проспективном исследовании Galizia G. et. al. показано, что количество удаленных л.у. и длина перевязки сосудов были значительно лучше в группе СМЕ ($p < 0,01$). Было удалено большее количество

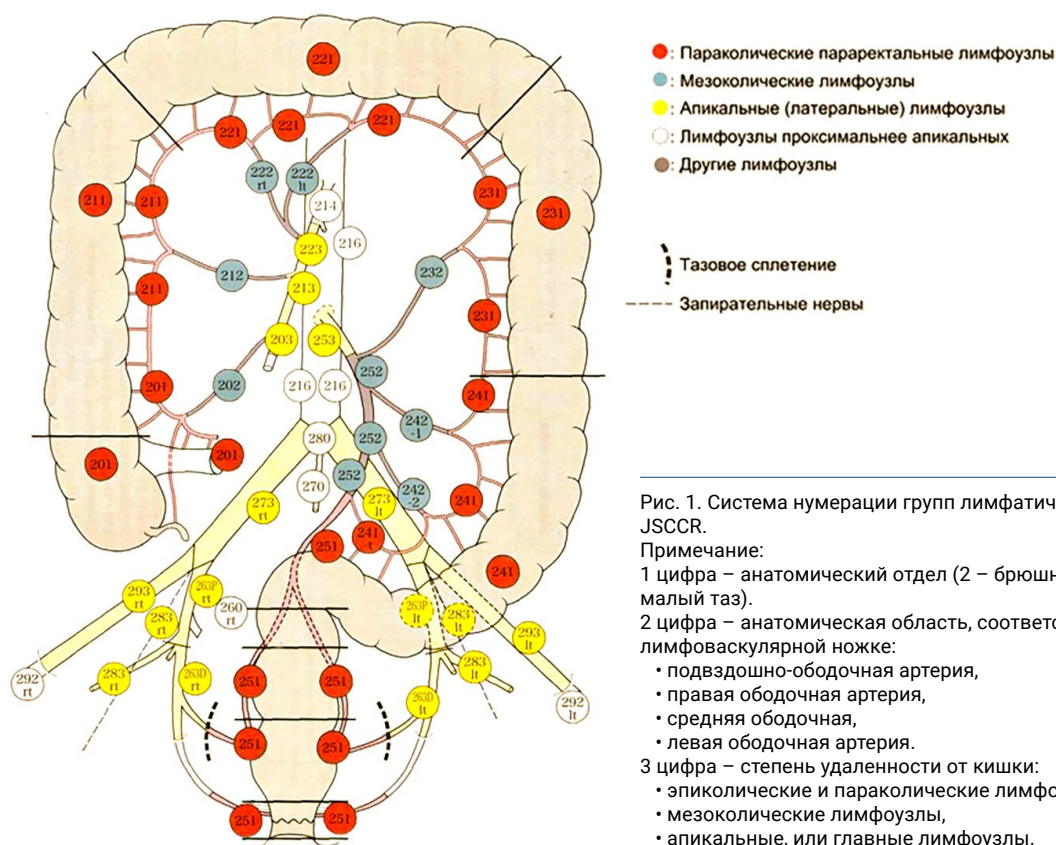


Рис. 1. Система нумерации групп лимфатических узлов по JSCCR.

Примечание:

1 цифра – анатомический отдел (2 – брюшная полость, малый таз).

2 цифра – анатомическая область, соответствующая лимфоваскулярной ножке:

- подвздошно-ободочная артерия,
- правая ободочная артерия,
- средняя ободочная,
- левая ободочная артерия.

3 цифра – степень удаленности от кишки:

- эпиколические и параколические лимфоузлы,
- мезоколические лимфоузлы,
- апикальные, или главные лимфоузлы.

пораженных л.у., что позволило провести адекватный подбор адъювантного лечения. Авторы доказали, что СМЕ с CVL (высокая перевязка сосудов) является безопасным и эффективным хирургическим подходом при раке правой толстой кишки, уменьшает локальные рецидивы и улучшает выживаемость, особенно у пациентов с N+ [14]. Однако увеличения частоты послеоперационных осложнений в данных исследованиях обнаружено не было.

В ретроспективном исследовании K. Kotake и соавт. были изучены преимущества D2 и D3-лимфодиссекции в хирургии РОК. Во всех группах пациентов наблюдалась статистически значимая разница в общей выживаемости между пациентами, перенесшими диссекцию лимфатических узлов D3 и D2 ($p = 0,00003$). Обнаружено, что диссекция лимфатических узлов D3 при раке толстой кишки pT3 и pT4 связана со значительным преимуществом в улучшении выживаемости пациентов, что может служить основанием для диссекции лимфатических узлов D3 при радикальной хирургии рака толстой кишки pT3 и pT4 [15].

Целью исследования Hwang D. Y. et al. является оценка безопасности и онкологических результатов лапароскопической СМЕ с D3 при раке правых отделов ободочной кишки у пожилых пациентов. Пациенты, которым была выполнена правосторонняя гемиколэктомия были разделены на группы А (возраст ≥ 70 лет, $n = 80$) и Б (возраст < 70 лет, $n = 127$). Были проанализированы краткосрочные и долгосрочные результаты. Обнаружено, что общая и безрецидивная выживаемость были одинаковыми в сравниваемых группах, а лапароскопическая СМЕ с D3 лимфодиссекцией является безопасным и выполнимым вариантом хирургического вмешательства при раке правой половины ободочной кишки у лиц пожилого возраста [16].

В нашей стране в 2017 г. начато международное многоцентровое рандомизированное исследование COLD Trial, основной целью которого является оценка и сравнение общей 5-летней выживаемости

после выполненных D2- и D3-лимфодиссекции при РОК [4]. Пациенты с резектабельным РОК рандомизированы для диссекции D2 или D3 в соотношении 1:1. Полученные данные были проанализированы для оценки безопасности D3 лимфодиссекции.

В работе Karachun A. et al. представлены результаты по первым 100 пациентам. Смертельных случаев обнаружено не было. Уровень 30-дневной послеоперационной заболеваемости составил 47 % в группе D2 и 48 % в группе D3 с отношением риска 1,04 (95 % CI от 0,68 до 1,58) ($p = 0,867$). Было две несостоятельности анастомоза (5 %) в группе D2 и ни одной в группе D3. Послеоперационное восстановление, частота осложнений и повторных госпитализаций не отличались между группами. N-положительный статус чаще встречался в группе D3 (46 % против 26 % в группе D2) с отношением риска 1,81 (95 % ДИ от 1,01 до 3,24) ($p = 0,044$). Авторами сделан вывод, что D3 лимфодиссекция л.у. возможна и может быть связана с лучшим стадированием процесса [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав имеющуюся на сегодняшний день литературу, можно сделать следующие выводы. С одной стороны, доказана связь между количеством удаленных л.у. и более точным определением N статуса, что важно для оценки клинического прогноза и дальнейшего определения необходимости проведения адъювантной терапии. С другой стороны, неоспоримым является факт, что D3 лимфодиссекция может увеличить риск интраоперационного повреждения сосудов.

Таким образом, в следствии отсутствия убедительной доказательной базы, сложно рассуждать о преимуществах и отдаленных результатах выполнения D2 и D3 лимфодиссекций в хирургии РОК. Набор пациентов в некоторые крупные исследования продолжается и по сей день, а публикация результатов других ожидается в ближайшее время.

Список источников

1. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю. и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. Современные проблемы науки и образования. 2022;(3). <https://doi.org/10.17513/spno.31695>
2. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(3):65–71.
3. Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021;(1):37–42. <https://doi.org/10.17513/srms.1169>

Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А.[✉], Маслов А. А., Геворкян Ю. А., Харегезов Д. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Колесников В. Е., Малинин С. А., Толмах Р. Е., Чалхакян Л. Х., Савченко Д. А., Волошин М. В., Снежко А. В., Солдаткина Н. В. / Роль D2, D3 лимфодиссекций в хирургии рака ободочной кишки

4. Карачун А. М., Панайотти Л. Л., Петров А. С. Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования. Тазовая хирургия и онкология. 2017;7(2):11–19. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19>
5. Rectum JR. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part II. Histopathological classification. Jpn J Surg 1983;13(6):574–598. <https://doi.org/10.1007/BF02469506>
6. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2015 Apr;20(2):207–239. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z>
7. Рак ободочной кишки: практические рекомендации. Под ред.: В. П. Петрова, Р. В. Орловой, В. А. Кащенко. 2-ое издание. СПб.: X-PRINT, 2014, 39 с. (учебное пособие).
8. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. Colorectal Dis. 2010 Jan;12(1):44–47. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01924.x>
9. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2015 Apr;20(2):207–239. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z>
10. Tsai HL, Lu CY, Hsieh JS, Wu DC, Jan CM, Chai CY, et al. The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2-4N0M0 colorectal cancer. J Gastrointest Surg. 2007 May;11(5):660–665. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0119-x>
11. Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. Cancer Treat Rev. 2014 Apr;40(3):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.09.013>
12. Xu L, Su X, He Z, Zhang C, Lu J, Zhang G, et al. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):391–401. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30685-9](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30685-9)
13. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):161–168. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(14\)71168-4](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(14)71168-4)
14. Galizia G, Lieto E, De Vita F, Ferraraccio F, Zamboli A, Mabilia A, et al. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. Int J Colorectal Dis. 2014 Jan;29(1):89–97. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1766-x>
15. Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K, Wada O, Ozawa H, Oki I, et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. Int J Colorectal Dis. 2014 Jul;29(7):847–852. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1885-z>
16. Hwang DY, Lee GR, Kim JH, Lee YS. Laparoscopic complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection for right colon cancer in elderly patients. Sci Rep. 2020 Jul 28;10(1):12633. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69617-4>
17. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, Achkasov S, Gevorkyan Y, Savanovich N, et al. Short-term outcomes of a multi-centre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). Br J Surg. 2020 Apr;107(5):499–508. <https://doi.org/10.1002/bjs.11387>

Информация об авторах:

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Мирзоян Эллада Арменовна ✉ – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 5722118516

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

Харегезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Милакин Антон Григорьевич – врач-хирург отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

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

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Каймакчи Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Каминский Геннадий Владимирович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-4977>, SPIN: 3308-4107, AuthorID: 794670

Колесников Владимир Евгеньевич – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9915-0578, AuthorID: 705852

Малинин Сергей Андреевич – к.м.н., онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-7143>, SPIN: 7229-1610, AuthorID: 794691

Толмах Роман Евгеньевич – к.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4559-2047, AuthorID: 733791

Чалхакян Лусеген Хачатурович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>, SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Савченко Дмитрий Александрович – врач онколог консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2496-2728>

Волошин Марк Витальевич – врач патологоанатом патоморфологического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-3542>, SPIN: 6122-4084, AuthorID: 969003

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135, Scopus Author ID: 6701854863

Солдаткина Наталья Васильевна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>, SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046

Вклад авторов:

Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А. – научное редактирование, написание текста, анализ данных;

Маслов А. А., Геворкян Ю. А., Харагезов Д. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Каймакчи О. Ю., Дашков А. В., Каминский Г. В., Колесников В. Е., Малинин С. А., Толмах Р. Е., Чалхакян Л. Х., Савченко Д. А., Волошин М. В., Снежко А. В., Солдаткина Н. В. – техническое редактирование, оформление списка литературы.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ В ОБЛАСТИ АНЕСТЕЗИИ МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

С. В. Гурова[✉], М. В. Миндарь, Д. В. Ходакова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ gurova.sophie@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Эксперименты с использованием лабораторных животных необходимы для лучшего понимания течения той или иной патологии, изучения механизмов ее развития и разработки новых терапевтических стратегий. Значительная часть экспериментальных исследований требует выполнения процедуры анестезии. В связи с этим выбор оптимального протокола по анестезии является важным пунктом исследований, так как недостаточная глубина наркоза и влияние нежелательных факторов на организм объекта могут привести к летальному исходу.

Для нас представляло интерес выяснить, что поменялось в области анестезии лабораторных животных за последнее время, какие препараты актуальны на данный момент и в чем причина их популярности.

Анестезия мышей является сложной задачей по нескольким причинам: размер животного, скорость метаболизма и высокий риск гипотермии и гипогликемии. Кроме того, анестетики действуют на физиологические параметры, что еще больше влияет на результаты экспериментов. На данный момент существует большой перечень препаратов, применяемых на лабораторных животных. Поскольку они подразделяются на группы в зависимости от путей введения, из ряда статей мы отобрали следующие препараты: инъекционные – «Медетомидин», «Дексмедетомидин», «Золетил-100», «Кетамин», «Ксила», «Пропофол» и ингаляционные – «Изофлуран», «Севофлуран». Изучили и описали преимущества и недостатки препаратов и их сочетаний.

Согласно анализу литературных источников, инъекционная анестезия считается основным методом наркоза для экспериментальных животных и сравнительно хорошо переносится животными, так же не требует дополнительной громоздкой аппаратуры, дополнительной квалификации сотрудников, на ряд препаратов существуют антагонисты, имеет доступную стоимость.

При длительных сложных манипуляциях/операциях в большинстве литературы использовали ингаляционный наркоз, так как он более управляем, агенты требуют минимального метаболизма, в ряде случаев не требуют дополнительной седации.

Ключевые слова:

анестезия, анальгезия, ингаляционный наркоз, инъекционный наркоз, лабораторные животные, антагонист, седация

Для корреспонденции:

Гурова Софья Валерьевна – лаборант-исследователь испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Гурова С. В., Миндарь М. В., Ходакова Д. В. Современные аспекты в области анестезии мелких лабораторных животных. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 55-64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-7>

Статья поступила в редакцию 08.04.2022; одобрена после рецензирования 03.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Гурова С. В., Миндарь М. В., Ходакова Д. В., 2022

MODERN ASPECTS IN ANESTHESIA OF SMALL LABORATORY ANIMALS

S. V. Gurova[✉], M. V. Mindar, D. V. Khodakova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ gurova.sophie@gmail.com

ABSTRACT

Experiments with small laboratory animals are required for better understanding of a disease flow, for studying the mechanisms of its development and for the development of new therapeutic strategies. A significant part of experimental studies involve anesthesia. In this regard, the choice of the optimal anesthesia protocol is an important point of research, since an inadequate depth of anesthesia or the influence of undesirable factors can lead to death; the type, duration, and goals of the procedure should be also taken into account.

We have aimed to find out what has changed in anesthesia of laboratory animals lately, which drugs are currently relevant and what is the reason for their popularity.

Anesthesia of mice is challenging for several reasons: animal size, metabolic rate, and high risk of hypothermia and hypoglycemia. In addition, anesthetics affect physiological parameters and therefore even more affect the results of experiments. At the moment, there is a large list of drugs used in laboratory animals. Since they are divided into groups depending on the routes of administration, we selected the following drugs from a number of articles: injectable anesthetics (medetomidine, dexmedetomidine, zoletil-100, ketamine, xyla, propofol) and inhalation anesthetics (isoflurane, sevoflurane). Advantages and disadvantages of the drugs and their combinations were studied and described.

An analysis of the literature showed that injection anesthesia is considered the main method of anesthesia for experimental animals and is relatively well tolerated by animals; it also does not require additional bulky equipment and additional staff qualifications, there are antagonists for a number of drugs, and is also affordable.

In the majority of studies inhalation anesthesia was used in long-term complex manipulations/operations, since it is more manageable, agents require minimal metabolism, and in some cases do not require additional sedation.

Keywords:

anesthesia, analgesia, inhalation anesthesia, injection anesthesia, laboratory animals, antagonist, sedation

For correspondence:

Sofya V. Gurova – laboratory research assistant at the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Gurova S. V., Mindar M. V., Khodakova D. V. Modern aspects in anesthesia of small laboratory animals. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 55-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-7>

The article was submitted 08.04.2022; approved after reviewing 03.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Значимым аспектом для понимания закономерностей развития заболеваний и разработки новых противоопухолевых препаратов являются исследования, выполненные на лабораторных животных [1]. Целью научного направления по созданию эффективных моделей опухолей является максимально полное воспроизведение в организме экспериментальных животных человеческого онкогенеза и связанных с ним системных изменений, что подводит исследователей к более глубокому изучению анестезиологии [2].

В настоящее время, на практике широко используют различные варианты протоколов по анестезии, классифицирующиеся в зависимости от задач и вида используемых лабораторных животных: белые мыши, белые крысы, различные виды хомяков, морские свинки, кролики и т.д. [3]. Одним из наиболее часто используемых видов экспериментальных животных являются мыши [3; 4].

Предоставление анестезии и обезболивания для данных животных является важной практикой в лабораторных условиях, что необходимо для выполнения инвазивных процедур, достижения длительной неподвижности, для чувствительных методов визуализации и облегчения боли [4; 5]. Таким образом, безопасное и эффективное применение анестезии является важным аспектом усовершенствования экспериментальных методов, принимая во внимание специфическое влияние выбранных агентов на физиологические параметры, которые имеют отношение к результатам исследования. По этим причинам выбор подходящей анестезиологической процедуры является важным фактором в экспериментальных исследованиях и должен соответствовать типу и продолжительности процедуры, а также их цели [3].

Лабораторные мыши обладают специфическими физиологическими и анатомическими особенностями, влияющими на действие седативных препаратов. Из-за их небольшого размера и метаболизма выведение препаратов из организма происходит очень быстро. Данные особенности вносят свои нюансы в процедуру введения в наркоз [6].

Также при выборе анестезии нужно учитывать следующие факторы: вес и возраст животного, модель заболевания, которое исследуют и тип процедуры [7].

На данный момент существует большой пере-

чень анестетиков, применяемых на лабораторных животных. Их группируют в зависимости от путей введения: ингаляционный – основан на введении в организм препаратов в виде пара или газа через дыхательные пути («Изофлуран», «Севофлуран» и т.д.) и неингаляционный – основан на введении анестетиков парентерально («Пропофол», «Ксила», «Медетомидин», «Золетил» и т.д.) [8; 9].

Представляло интерес выяснить, что поменялось в области анестезии лабораторных животных, в частности мышей, какие препараты актуальны на данный момент и какова причина их частого использования.

В связи с этим **цель нашего обзора** – проанализировать и систематизировать данные полученные из научных статей по анестетикам.

Методы поиска литературы

Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed, по ключевым словам «anesthesia, laboratory, mice, inhalation, injection» и e-Library: «анестезия, лабораторные мыши, эксперимент». За 10 лет по поисковым запросам в базе PubMed, по ключевым словам, найдено 4180 результатов, в e-Library – 2812 статей.

Критериями исключения были:

1. исследования, в которых отсутствовало наименование анестетика;
2. исследования, в которых лабораторными животными были не мыши;
3. исследования, в которых не описывалось состояние животных при введении анестетиков, и отсутствовали данные по состоянию животных после проведения манипуляций под воздействием анестетиков;
4. исследования, для которых в открытом доступе было только резюме;
5. статьи, доступ к которым возможен только на платной основе;
6. исследования, в которых не описывали побочные действия на организм животного.

В результате проделанной работы нами было отобрано 106 статей по ингаляционному и 251 по инъекционному наркозу у лабораторных мышей. Из их подробно были проанализированы 46 публикаций.

Анализ результатов исследования

Мыши являются одним из наиболее широко используемых видов экспериментальных животных. На этих грызунах выполняется множество манипу-

ляций, которые требуют либо легкого седативного эффекта, либо глубокого наркоза [10]. В изученных нами публикациях последних лет, указан метод «сбалансированной анестезии», представляющий собой введение смеси седативных средств, анальгетиков и анестетиков для создания качественной анестезии. Так же это позволяет использовать более низкие дозы, чем, если бы каждый компонент использовался в монорежиме [7; 11]. Эта практика имеет преимущество синергии и позволяет избежать нежелательных эффектов, наблюдаемых при использовании повышенных доз отдельных компонентов [11]. В зависимости от путей введения, анестетики можно разделить на ингаляционные – основанные на введение в организм препаратов в виде пара или газа через дыхательные пути («Изофлуран», «Севофлуран» и т.д.) – и неингаляционные – основанные на введении анестетиков парентерально («Пропофол», «Ксила», «Медетомидин», «Золетил» и т.д.)

Инъекционная анестезия

Согласно анализу литературных источников, инъекционная анестезия считается основным методом наркоза, при проведении экспериментальных процедур у мелких грызунов [12]. Этот вид анестезии имеет свои преимущества, так как может быть использован практически в любых условиях, не требует дополнительной громоздкой аппаратуры, сравнительно хорошо переносится животными. Но также имеются и недостатки, к ним относятся: плохая управляемость, возможность развития кардиальных и дыхательных осложнений через несколько часов после проведения наркоза [13–15]. Дозы анестетиков для инъекционных агентов зависят от используемых видов животных, путей введения, возраста, пола, напряжения, состояния тела, окружающей среды, экспериментальной установки, предшествующего лекарственного лечения и требуемого уровня анестезии. В начальный период использования важно внимательно следить за животными и вносить любые коррективы, необходимые для будущего использования [14].

Для введения данных препаратов используют один из способов: внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный [15].

Анализ литературы показал, что наиболее часто в статьях встречаются такие препараты как: «Медетомидин», «Дексмедетомидин», «Золетил-100», «Кетамин», «Ксила», «Пропофол» и их комбинации. В дан-

ном обзоре мы рассмотрели несколько наиболее часто встречающихся препаратов и их комбинаций.

Препараты:

«Медетомидин»

Стимулирует периферические и центральные α_2 -адренорецепторы, обладает селективным действием, что позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм животного. Он является одним из популярных препаратов из-за его высокой α_2 -селективности в отношении рецепторов. «Медетомидин» является седативным и анальгетическим средством. Его основные побочные действия включают в себя брадикардию, артериальную гипотензию, угнетение дыхания, гипотермию и диурез. Для прекращения действия «Медетомидина» на организм животного в практике используют препараты, содержащие такое действующее вещество как атипамезола гидрохлорид. Благодаря антагонистическому действию на α_2 -рецепторы, подавляется выброс норадреналина и, как следствие, прекращаются эффекты, вызванные «Медетомидином» [16].

«Дексмедетомидин»

«Дексмедетомидин» был идентифицирован как активный энантиомер, он же зеркальный препарат «Медетомидина».

«Дексмедетомидин» является агонистом α_2 -адренорецепторов, сходным с «Медетомидином», но в нем отсутствует фармакологически неактивный энантиомер левомедетомидина. «Дексмедетомидин» обладает более сильным анестезирующим эффектом, чем «Медетомидин», и в 40 раз более сильным, чем «Ксила» [7; 17]. «Дексмедетомидин» обеспечивает превосходное расслабление мышц и обезболивание при хирургических вмешательствах. Кроме того, введение препарата с действующим веществом атипамезол гидрохлорид обеспечивает быстрое устранение анестезирующего эффекта и приводит к быстрому восстановлению физиологических параметров [17].

«Кетамин»

«Кетамин» вызывает состояние «диссоциативной анестезии», при котором наблюдается глубокое обезболивание, седативный эффект и мышечная ригидность (стадия катаlepsии). Он не угнетает центральную нервную систему (ЦНС), поэтому рефлексы остаются сохранными. Побочные эффекты, следующие: глаза остаются открытыми, поэтому дополнительно рекомендуется использовать глазную мазь; наличие спонтанных движений и напря-

жения мышц, что вызывает начальное повышение артериального давления [18]. В отличие от других анестетиков, «Кетамин» не угнетает дыхание или сердечный выброс. Так же этот препарат, используемый в монорежиме, не обеспечивает достаточной анестезии. Но сочетание с «Ксилой», «Медетомидином» или «Диазепамом» создает эффективный наркоз [19].

«Пропофол»

Препарат представляет собой соединение изо-пропилфенила, доступное для внутривенного введения. «Пропофол» оказывает свое влияние на ЦНС посредством модуляции каналов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через другие сайты, нежели барбитураты, стероиды или бензодиазепины. Он быстро вызывает потерю сознания, восстановление более быстрое и полное с минимальными остаточными эффектами, обладает хоро-

Таблица 1. Препараты и их комбинации для проведения анестезии

Препарат и/или сочетание препарата	Назначение	Побочные действия	Метод введения	Специфический антагонист	Ссылки
Медетомидин	Седация	Брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, гипотермия и диурез	Внутримышечно (в/м); подкожно (п/к)	Антипамезол	[6; 11; 16]
Дексмедетомидин	Седация	В изученных статьях информации не обнаружено	В/м; п/к	Антипамезол	[17; 23]
Кетамин	Наркоз	Тонус скелетных мышц, риск угнетения или остановки дыхания.	В/м	В изученных статьях информации не обнаружено	[7; 13; 18]
Пропофол	Наркоз	В изученных статьях информации не обнаружено	Внутривенно (в/в) очень медленно	В изученных статьях информации не обнаружено	[13; 14; 19]
Золетил 100 + Ксила	Седация + наркоз	Транзиторная гипертензия, длительная гипотензия, снижение сердечного выброса на 30–50 %, диурез, гипотермия, гипергликемия, церебральная гипоксия и снижение перистальтики кишечника, продолжающееся в течение нескольких часов	В/м	В изученных статьях информации не обнаружено	[15; 20–23]
Альфаксалон + Ксила	Седация + наркоз	Гипотензия и гиповентиляция, оказывают существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся низкой частотой пульса.	В/м	Антипамезол	[24–26]
Кетамин + Ксила	Седация + наркоз	Гипотензия и гиповентиляция оказывают существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся низкой частотой пульса.	В/м	Антипамезол	[16; 20; 27–29]
Изофлуран	Ингаляционный наркоз	Нарушение циркадного ритма, а также гипотермией и гипогликемией	Ингаляционный	В изученных статьях информации не обнаружено	[30; 32–36]
Севофлуран	Ингаляционный наркоз	Нарушение циркадного ритма, а также гипотермией и гипогликемией	Ингаляционный	В изученных статьях информации не обнаружено	[13; 31; 37–39]

шим потенциалом в качестве режима анестезии для функциональных исследований. Однако он не вызывает аналгезии, поэтому при проведении болезненных манипуляций следует использовать дополнительно анальгезирующие препараты. Мозговой кровоток, перфузионное давление и внутричерепное давление снижаются после введения «Пропофола». Это мощный респираторный депрессант, поэтому апноэ часто возникает при индукции, если препарат не вводится медленно [15].

«Ксила» + «Золетил-100»

Препарат «Ксила» используется, как в качестве седативного средства, так и компонента сбалансированных комбинаций анестезии. Считается, что седативный эффект агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов осуществляется за счет стимуляции подтипов адренорецепторов $\alpha 2$ -адренорецепторов в голубом пятне ствола мозга, что снижает высвобождение норадреналина [20]. Хотя более новые препараты «Медетомидин» и «Дексмедетомидин» обладают более высокой специфичностью к рецептору $\alpha 2$ -адренорецепторов, «Ксила» по-прежнему широко используется в ветеринарии [21]. Побочными эффектами данного препарата являются: транзиторная гипертензия, длительная гипотензия, снижение сердечного выброса на 30–50 %, диурез, гипотермия, гипергликемия, церебральная гипоксия и снижение перистальтики кишечника, продолжающееся в течение нескольких часов [22].

Основным преимуществом $\alpha 2$ -адренорецепторов является доступность антагонистов. Эффективное купирование ксилазиновой седации антагонистом приводит к быстрому пробуждению объекта, а также к нивелированию большинства ранее перечисленных побочных эффектов. При принятии решения о введении антагониста исследователь, отвечающий за анестезию, должен учитывать некоторые факторы: антагонист не следует вводить до тех пор, пока не исчезнет необходимость в седативном, анксиолитическом и обезболивающем эффекте агониста [23].

Для усиления анестезиологического эффекта, препарат «Ксила» комбинируют с «Золетил-100». «Золетил-100» применяется для общей анестезии животных, состоит из двух компонентов: тилетамин и золазепам. Тилетамин – общий анестетик диссоциативного действия, вызывающий выраженный анальгетический эффект, но недостаточное расслабление мышц. Золазепам угнетает подкорковые области мозга, вызывая анксиолитическое и седа-

тивное действия, расслабляет поперечнополосатую мускулатуру. Золазепам усиливает действие тилетамин, а также предотвращает судороги, вызванные тилетамином, улучшает мышечную релаксацию и ускоряет восстановление после наркоза [7].

«Альфаксалон» + «Ксила»

При поиске статей по данному препарату, мы обнаружили, что «Альфаксалон» оценивался, как анестетик у мышей.

«Альфаксалон» – нейроактивный стероид, который действует как агонист ГАМК. Ранний вариант «Альфаксалона» был нерастворим в воде, и для повышения растворимости в него добавляли касторовое масло полиоксил 35. Однако, данный состав этого препарата, использовавшийся в качестве ветеринарного анестетика, был снят с производства, поскольку солюбилизирующий агент индуцировал высвобождение гистамина, что способствовало появлению анафилактических реакций [24; 25].

Впоследствии состав препарата был изменен с использованием 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина в качестве солюбилизирующего агента, что устранило эти побочные действия. После внесённых изменений, «Альфаксалон» стал приобретать большую популярность в ветеринарии в качестве седативного средства и компонента внутривенной общей анестезии у различных видов животных [24; 26].

Одно из исследований показало, что «Альфаксалон» в комбинации с «Ксильей» можно вводить внутрибрюшинно [25]. Авторы обнаружили, что «Альфаксалон» + «Ксила» обеспечивают большую продолжительность анестезии при длительных манипуляциях, чем «Кетамин» + «Ксила». Проанализировав данное исследование, можно сделать следующее заключение: внутрибрюшинное введение «Альфаксалона» + «Ксилы» обеспечивало эффективную иммобилизацию и анестезию, которые могут быть пригодны для ортопедических операций, визуализации или других инвазивных процедур [25].

«Кетамин» + «Ксила»

«Кетамин» используется в качестве дополнительного анестетика из-за его ограниченной способности обеспечивать адекватную релаксацию скелетных мышц. Кроме того, использование комбинации анестезирующих средств с «Ксильей» в качестве анестетика у грызунов имеет ограничения, включая длительное время индукции и слабую местную переносимость при внутримышечном введении [20; 27].

Анализ литературных данных показал, что комбинация «Кетамина» + «Ксила», является одной

из часто используемых схем при наркозе мышей. Основным её недостатком является пологая кривая дозы – эффекта, которая приводит к непредсказуемым последствиям. Примечательно, что сопоставимые режимы дозирования «Кетамина» + «Ксила» у мышей могут давать самые разные результаты, начиная от хирургической анестезии и заканчивая летальным исходом [16; 28].

Комбинации «Кетамин» + «Ксила» могут влиять на гемодинамику головного мозга, вызывая снижение мозгового кровотока и влияя на оксигенацию мозга, что может иметь смешанные эффекты при визуализации перфузии [28; 29]. Кроме того, комбинация «Кетамина» с «Ксильой» оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляясь низкой частотой пульса и гипотензией [29].

Ингаляционный наркоз

Этот вид наркоза основан на введении в организм анестетиков в виде пара или газа через дыхательные пути. Насыщение организма анестетиками происходит благодаря диффузии их через альвеолы и зависит от концентрации, вида анестетиков, растворимости их в крови и тканях, состояния кровообращения и дыхательной системы [30].

Газовая анестезия имеет много преимуществ, в том числе: 1) повышенный контроль над глубиной анестезии; 2) минимизация вариабельности исследований за счет наличия агентов (например, «Изофлуран»), требующих минимального метаболизма; 3) снижение сердечно-легочной депрессии, что приводит к повышению безопасности во время индукции и сокращению времени восстановления [31].

Из предложенного спектра ингаляционного наркоза нами были выбраны следующие вещества: «Изофлуран» и «Севофлуран». Это связано с частотой встречаемости данных анестетиков в литературе.

«Изофлуран»

«Изофлуран» является распространенным ингаляционным анестетиком в медицине лабораторных животных и ветеринарной практике, хотя точный механизм его действия сложен и до конца не изучен, он широко используется в связи с тем, что он минимально метаболизируется (< 0,17 %) в печени и, следовательно, менее токсичен для метаболизма животного по сравнению с инъекционными анестетиками [32].

«Изофлуран» вызывает умеренное угнетение дыхательной и сердечно-сосудистой систем, но поддерживает лучшую сердечную функцию, чем

комбинация «Кетамина» и «Ксилы» [33]. Однако, помимо этих преимуществ, было также обнаружено, что «Изофлуран» вызывает обратимый дефицит памяти распознавания объектов, нарушение функции обучения, нарушение циркадного ритма, а также гипотермию и гипогликемию, которые могут негативно повлиять на период восстановления. У мышей и крыс повторное введение «Изофлурана» вызывает выраженное отторжение, чем однократное введение [34–36].

«Севофлуран»

«Севофлуран» был впервые синтезирован в конце 1960-х г., но не был одобрен для использования в медицине до 1990 г. из-за опасений разложения натронной извести и высвобождения ионов фтора во время метаболизма, что также может вызывать нефротоксичность [37]. Спустя время было доказано, что ни одна из этих проблем не имеет клинического значения для человека или животного [38–39]. Он менее растворим, чем «Изофлуран», это означает, что индукция и выздоровление происходят еще быстрее. «Севофлуран» лучше переносится при индукции через лицевую маску и камеру, поскольку он обладает низкой остротой и низким раздражающим действием на дыхательные пути [40]. «Севофлуран», в зависимости от дозы, вызывает обратимую потерю сознания и болевой чувствительности, подавление произвольной двигательной активности, снижение вегетативных рефлексов, а также седацию дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, за последние 10 лет спектр актуальных анестетиков значительно увеличился. На ряд инъекционных препаратов используют специфические антагонисты. Анализ литературных данных показал, что ингаляционная анестезия является более предпочтительным вариантом при длительных, сложных манипуляциях/операциях, так как она более управляема, агенты требуют минимального метаболизма, как правило, она не требует дополнительной седации сторонними препаратами.

Но также стоит учитывать и ряд недостатков в данном методе: стоимость оборудования, необходимость в системе отчистки для отвода (вывода) отработанных газов и защиты персонала (перенасыщение сотрудников газом приводит к головокру-

жению, потери сознания, тахикардии отравлению и т.д), так же для работы на данном оборудовании требуется квалифицированный штат и ежегодное обслуживание, которое несет на себе дополнительные финансовые расходы.

При малоинвазивных манипуляциях рекомендовано использование инъекционного наркоза. Этот вид анестезии имеет ряд преимуществ: использование препарата и его комбинации в любых условиях,

не требует дополнительной громоздкой аппаратуры, квалификации сотрудников, применяются антагонисты, доступная стоимость.

Имеются и недостатки: плохая управляемость, сложность подбора дозировки и введения препарата из-за маленького веса животного.

Все выше изложенное свидетельствует о динамике развития в области протоколов анестезии лабораторных животных.

Список источников

1. Кит О. И., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А. Методы создания ортотопических моделей рака толстой кишки человека на иммунодефицитных животных. Вопросы онкологии. 2019;65(2):303–307. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-303-307>
2. Shen X, Dong Y, Xu Z, Wang H, Miao C, Soriano SG, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2013 Mar;118(3):502–515. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182834d77>
3. Cicero L, Fazzotta S, Palumbo VD, Cassata G, Lo Monte AI. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta Biomed*. 2018 Oct 8;89(3):337–342. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i3.5824>
4. Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, et al. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part II: anesthetic considerations in preclinical imaging studies. *ILAR J*. 2012;53(1):E70–81. <https://doi.org/10.1093/ilar.53.1.70>
5. Johnson SC, Pan A, Li L, Sedensky M, Morgan P. Neurotoxicity of anesthetics: Mechanisms and meaning from mouse intervention studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2019 Feb;71:22–31. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.11.004>
6. Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, et al. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. *ILAR J*. 2012;53(1):E55–69. <https://doi.org/10.1093/ilar.53.1.55>
7. Yao C, Li Y, Shu S, Yao S, Lynch C, Bayliss DA, et al. TASK channels contribute to neuroprotective action of inhalational anesthetics. *Sci Rep*. 2017 Mar 9;7:44203. <https://doi.org/10.1038/srep44203>
8. Hankenson FC, Braden-Weiss GC, Blendy JA. Behavioral and activity assessment of laboratory mice (*Mus musculus*) after tail biopsy under isoflurane anesthesia. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011 Sep;50(5):686–694.
9. Jaber SM, Hankenson FC, Heng K, McKinstry-Wu A, Kelz MB, Marx JO. Dose regimens, variability, and complications associated with using repeat-bolus dosing to extend a surgical plane of anesthesia in laboratory mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2014 Nov;53(6):684–691.
10. Murai H, Suzuki H, Tanji H, Kimura T, Iba Y. A simple method using anesthetics to test effects of sleep-inducing substances in mice. *J Pharmacol Sci*. 2020 Feb;142(2):79–82. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.12.003>
11. Flecknell P. Chapter 1-Basic principles of anaesthesia «Laboratory animal anaesthesia» 4th ed. Boston: Academic Press; 2016.
12. Hohlbaum K, Bert B, Dietze S, Palme R, Fink H, Thöne-Reineke C. Systematic Assessment of Well-Being in Mice for Procedures Using General Anesthesia. *J Vis Exp*. 2018 Mar 20;(133):57046. <https://doi.org/10.3791/57046>
13. Tremoleda JL, Kerton A, Gsell W. Anaesthesia and physiological monitoring during in vivo imaging of laboratory rodents: considerations on experimental outcomes and animal welfare. *EJNMMI Res*. 2012 Aug 9;2(1):44. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-44>
14. Griffin KM, Blau CW, Kelly ME, O'Herlihy C, O'Connell PR, Jones JFX, et al. Propofol allows precise quantitative arterial spin labelling functional magnetic resonance imaging in the rat. *Neuroimage*. 2010 Jul 15;51(4):1395–1404. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.024>
15. Janssen CF, Maiello P, Wright JrMJ, Kracinovsky KB, Newsome JT. Comparison of atipamezole with yohimbine for antagonism of xylazine in mice anesthetized with ketamine and xylazine. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2017;56(2):142–147.
16. Burnside WM, Flecknell PA, Cameron AI, Thomas AA. A comparison of medetomidine and its active enantiomer dexmedetomidine when administered with ketamine in mice. *BMC Vet Res*. 2013 Mar 13;9:48. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-48>
17. Wellington D, Mikaelian I, Singer L. Comparison of ketamine-xylazine and ketamine-dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2013 Jul;52(4):481–487.
18. Leung LS, Chu L, Prado MAM, Prado VF. Forebrain Acetylcholine Modulates Isoflurane and Ketamine Anesthesia in Adult Mice. *Anesthesiology*. 2021 Apr 1;134(4):588–606. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003713>

19. Cheung HM, Chow TCH, Yew DTW. How Ketamine Affects Livers of Pregnant Mice and Developing Mice? *Int J Mol Sci*. 2017 May 19;18(5):1098. <https://doi.org/10.3390/ijms18051098>
20. Erickson RL, Blevins CE, Souza Dyer CD, Marx JO. Alfaxalone-Xylazine Anesthesia in Laboratory Mice (*Mus musculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2019 Jan 1;58(1):30–39. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-18-000010>
21. Jaber SM, Hankenson FC, Heng K, McKinstry-Wu A, Kelz MB, Marx JO. Dose regimens, variability, and complications associated with using repeat-bolus dosing to extend a surgical plane of anesthesia in laboratory mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2014 Nov;53(6):684–691.
22. Tsurugizawa T, Yoshimaru D. Impact of anesthesia on static and dynamic functional connectivity in mice. *Neuroimage*. 2021 Nov 1;241:118413. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118413>
23. Erickson RL, Terzi MC, Jaber SM, Hankenson FC, McKinstry-Wu A, Kelz MB, et al. Intraperitoneal Continuous-Rate Infusion for the Maintenance of Anesthesia in Laboratory Mice (*Mus musculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2016;55(5):548–557.
24. Yoshizawa K, Ukai S, Kuroda J, Yamauchi T, Yamada D, Saitoh A, et al. Alfaxalone improved in acute stress-induced tactile hypersensitivity and anxiety-like behavior in mice. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022 Jun;42(2):213–217. <https://doi.org/10.1002/npr2.12233>
25. Siriarchavatana P, Ayers JD, Kendall LV. Anesthetic Activity of Alfaxalone Compared with Ketamine in Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2016;55(4):426–430.
26. Tsukamoto Y, Yamada N, Miyoshi K, Yamashita K, Ohsugi T. Anesthetic effect of a mixture of alfaxalone, medetomidine, and butorphanol for inducing surgical anesthesia in ICR, BALB/c, and C57BL/6 mouse strains. *J Vet Med Sci*. 2019 Jun 28;81(6):937–945. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0712>
27. Schuetze S, Manig A, Ribes S, Nau R. Aged mice show an increased mortality after anesthesia with a standard dose of ketamine/xylazine. *Lab Anim Res*. 2019;35:8. <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0008-y>
28. Mees L, Fidler J, Kreuzer M, Fu J, Pardue MT, García PS. Faster emergence behavior from ketamine/xylazine anesthesia with atipamezole versus yohimbine. *PLoS One*. 2018;13(10):e0199087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199087>
29. Abdelhalek AS, Youssef HA, Saleh AS, Bollen P, Zvara P. Anesthetic protocols for urodynamic studies of the lower urinary tract in small rodents-A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253192>
30. Zhang WL, Liu MY, Zhang ZC, Duan CY. Effect of different anesthesia methods on erythrocyte immune function in mice. *Asian Pac J Trop Med*. 2013 Dec;6(12):995–998. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60179-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60179-0)
31. Tsukamoto A, Serizawa K, Sato R, Yamazaki J, Inomata T. Vital signs monitoring during injectable and inhalant anesthesia in mice. *Exp Anim*. 2015;64(1):57–64. <https://doi.org/10.1538/expanim.14-0050>
32. Seymour TL, Nagamine CM. Evaluation of Isoflurane Overdose for Euthanasia of Neonatal Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2016;55(3):321–323.
33. Hohlbaum K, Bert B, Dietze S, Palme R, Fink H, Thöne-Reineke C. Severity classification of repeated isoflurane anesthesia in C57BL/6JRj mice-Assessing the degree of distress. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179588>
34. Ding F, Zheng L, Liu M, Chen R, Leung LS, Luo T. Ciproxifan, an H3 receptor antagonist, improves short-term recognition memory impaired by isoflurane anesthesia. *J Anesth*. 2016 Aug;30(4):684–690. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2189-y>
35. Moody CM, Weary DM. Mouse aversion to isoflurane versus carbon dioxide gas. *Applied Animal Behaviour Science*. 2014 Sep 1;158:95–101. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2014.04.011>
36. Kikuchi T, Tan H, Mihara T, Uchimoto K, Mitsushima D, Takase K, et al. Effects of volatile anesthetics on the circadian rhythms of rat hippocampal acetylcholine release and locomotor activity. *Neuroscience*. 2013 May 1;237:151–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.062>
37. Liang P, Li F, Liu J, Liao D, Huang H, Zhou C. Sevoflurane activates hippocampal CA3 kainate receptors (Gluk2) to induce hyperactivity during induction and recovery in a mouse model. *Br J Anaesth*. 2017 Nov 1;119(5):1047–1054. <https://doi.org/10.1093/bja/aex043>
38. Hayase T, Tachibana S, Yamakage M. Effect of sevoflurane anesthesia on the comprehensive mRNA expression profile of the mouse hippocampus. *Med Gas Res*. 2016 Jun;6(2):70–76. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.184715>
39. Zhang L, Zhang J, Yang L, Dong Y, Zhang Y, Xie Z. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i82–91. <https://doi.org/10.1093/bja/aet115>
40. Lagerweij T, Sewing C, van Battum L, Koken P, Heukelom S. Inhalation anesthesia and shielding devices to allow accurate preclinical irradiation of mice with clinical linac-based systems: Design and dosimetric characteristics. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021 Jan;26:92–97. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.11.012>

Информация об авторах:

Гурова Софья Валерьевна – лаборант-исследователь испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Миндарь Мария Вадимовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029, Scopus Author ID: 57217235360

Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056

Вклад авторов:

Гурова С. В. – написание текста;

Миндарь М. В. – обработка материала;

Ходакова Д. В. – сбор литературы.



Федеральное государственное бюджетное учреждение
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
South Russian Journal of Cancer

www.cancersp.com

