

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.12

УДК 616.61-006.694

А.В. Максимов, П.М. Иванов, Л.Н. Афанасьева, Е.В. Тапьев РЕЗЕКЦИЯ РАКА ПОЧКИ С ТАРГЕТНОЙ БАЛЛОННОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЕЙ

Проведена оценка содержания эндотелиального сосудистого фактора роста в тканях паренхимы почки, толще опухоли и сыворотке крови у больных почечно-клеточным раком в процессе выполнения парциальной нефрэктомии с интраартериальным введением антиангиогенного препарата бевацизумаб. Установлено, что интраоперационное введение таргетного препарата в момент острой ишемии опухоли необратимо связывает выделяющийся при гипоксии фактор роста сосудов и этим препятствует неоангиогенезу в потенциальных метастатических очагах.

Ключевые слова: рак почки, эндотелиальный фактор роста сосудов, резекция почки.

The content of endothelial vascular growth factor in the tissues of the renal parenchyma, tumor thickness and blood serum in patients with renal cell carcinoma during partial nephrectomy with intraarterial administration of the antiangiogenic drug bevacizumab was evaluated. It was found that intraoperative administration of a targeted drug at the time of acute tumor ischemia irreversibly binds the vascular growth factor released during hypoxia and thereby prevents neoangiogenesis in potential metastatic foci.

Keywords: kidney cancer, vascular endothelial growth factor, kidney resection.

Введение. Раскрытие механизмов онкоангиогенеза привело к созданию новых подходов в терапии злокачественных новообразований. Таргетные препараты прочно вошли в рутинную практику фармакотерапии различных видов рака. Всевозможные комбинации таргетной и химиотерапии показывают неоднозначную результативность, что подвигает на поиски новых, нетривиальных решений в борьбе с онкологией. Что касается почечно-клеточного рака, то тут ситуация усугубляется особенностями патогенеза рака почки. В литературе немало свидетельств агрессивного метастазирования рака почки, до 30% от числа всех впервые выявленных больных на момент установки диагноза имеют метастатические поражения той или иной степени выраженности [2, 4, 10], и, несмотря на радикальность выполненной операции, эти метастазы прогрессируют в 20–40% случаев всех операций [1, 7]. Такое агрессивное течение заболевания требует назначения системной послеоперационной терапии [3]. Кроме того, после органосохраняющей операции у трети больных может образоваться рецидив [8].

Таким образом, лечение почечно-клеточного рака представляет собой сложную, до конца нерешенную проблему как хирургического лечения, так и консервативной терапии, поскольку продолжительная таргетная терапия имеет многочисленные побочные явления [9], затрагивающие самые различные органы и системы. В ряде случаев эти побочные эффекты могут привести к летальному исходу [5].

Угроза активизации метастазов рака почки или рецидива опухоли привела к изобретению нового комбинированного способа хирургического лечения злокачественных образований почечной паренхимы [6], обеспечивающего дополнительную противорецидивную и противометастатическую защиту организма при органосохраняющем хирургическом лечении рака почки. Общеизвестно, что при острой ишемии раковая опухоль выделяет специальные биологически активные вещества, способствующие росту дополнительных сосудов для улучшения кровоснабжения ишемизированной опухоли. К группе этих субстанций относится

эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), оказывающий наиболее активное воздействие на неоангиогенез. В связи с этим были синтезированы вещества, инактивирующие VEGF путем необратимого связывания с ним, и, тем самым, предотвращающие дальнейший рост опухолевых сосудов. Локальное введение в артерию, питающую сегмент почки с опухолью, таргетного ингибитора ангиогенеза в точно выбранный момент времени острой ишемии опухоли в процессе резекции образования приведет к тому, что выделяющийся фактор роста будет сразу же инактивирован необратимым связыванием с таргетным препаратом, что сведет к минимуму возможность роста патологических сосудов для рецидива опухоли или роста метастатических очагов (рис. 1).

Материалы и методы. Для оценки эффективности интраартериального введения таргетного препарата в момент резекции опухоли почки было произведено измерение содержания VEGF в толще опухолевой ткани, почечной паренхиме, прилежащей к опу-



Рис. 1. Схема оценки уровня эндотелиального фактора роста в эксперименте

МАКСИМОВ Александр Васильевич – к.м.н., зав. отд. ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1», maximov_alex1971@mail.ru; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., зав. кафедрой ИПОВ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, petr_ivanov_38@mail.ru; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент ИПОВ СВФУ им. М.К. Аммосова, lenanik2007@mail.ru; **ТАПЬЕВ Евгений Викторович** – врач Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1», м.н.с. науч.-иссл. лаб. СВФУ им. М.К. Аммосова, t-evgeniy@list.ru.

холи, и сыворотке венозной крови, взятой из просвета почечной вены. Исследуемые образцы забирались 3-кратно в процессе люмботомной резекции почки со злокачественным образованием. В нативном состоянии перед пережатием сосудистой ножки почки забирали фрагмент опухолевой ткани размерами 5 x 5 x 5 мм, аналогичного размера участок почечной паренхимы в непосредственной близости к опухолевой ткани и аспирированную шприцом венозную кровь в объеме 3 мл из почечной вены. Сразу после забора первой партии материала на сосудистую ножку накладывали зажим, прекращая кровоток в почке. Спустя 5 мин выполняли забор второй партии лабораторного материала: аналогичные образцы из толщи опухолевой массы, из ткани почки и венозную кровь пункцией почечной вены дистальнее зажима. После завершения изъятия материала просвет почечной артерии дистальнее зажима пунктировали и в артерию вводили таргетный препарат бевацизумаб 2,5 мг, растворенный в 10 мл физраствора. Через 5 мин экспозиции окаймляющим разрезом, отступая на 5 мм от края опухоли, выполняли резекцию образования в пределах здоровой ткани. После ушивания раны паренхимы почки П- и Z-образными узловыми швами, до запуска кровотока, почечную вену повторно пунктировали и набирали в шприц 3 мл венозной крови из почки.

Полученный материал маркировали в пробирках и в нативном состоянии отправляли в специализированную лабораторию.

Вышеуказанное исследование выполнено у 8 больных с диагностированной опухолью почки стадии T1a N0 M0, у которых по результатам компьютерной томографии обнаружены злокачественные новообразования размерами 2,4–4,8 см, с признаками накопления контраста, подлежащие органосохраняющей операции. Все больные дали свое согласие на проведение научного исследования и подписали этический протокол Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Гистологическое исследование операционного материала во всех резецированных образованиях обнаружило светлоклеточный вариант рака почки. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, и все пациенты после контрольных исследований были выписаны на амбулаторное наблюдение.

Количественная оценка содержа-

ния VEGF в исследуемых образцах была выполнена способом иммуноферментного анализа, с применением диагностических реактивов HEA143Hu (Cloud-Clone Corp., USA). Стандартная пробоподготовка заключалась в сепарации материала в центрифуге с ускорением 1000G, в течение 20 мин, при температуре 4°C. Сепарированную сыворотку анализировали сразу или при необходимости сохраняли при температуре -20 °C в течение недели.

Полученный материал перед измельчением в гомогенизаторе промывался охлажденным фосфатно-солевым буфером согласно инструкции (Invitrogen, USA) и смешивался с лизис-буфером IS007 (Cloud-Clone Corp., USA). Полученную суспензию гомогенизировали на льду с помощью ультразвука Qsonica Q125 (Qsonica, USA) с параметрами длительности импульса 5 мин, амплитудой 50% и перерывом 5 мин 2-кратно. Гомогенизат разделяли в центрифуге с ускорением 1000 G, в течение 5 мин, при температуре не более 4 °C. Супернатант после пробоподготовки подвергался иммуноферментному анализу немедленно или отсроченно, с условиями хранения при температуре -20°C не более 7 дней. Полученные иммуноферментным анализом результаты регистрировались планшетным фотометром SLT Spectra II (Tecan, USA) согласно инструкции, с обработкой данных программным комплексом MultiCalc (Wallac, Finland).

Анализ полученных данных выполнен при помощи программ статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2). Статистическая значимость различий между количественными показателями оценена по критерию Стьюдента t для нормально распределенных величин. Различия признавали значимыми при $p < 0,03$.

Результаты и обсуждение. Гистологическое заключение всех оперированных опухолей показало наличие светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака.

Полученная концентрация сосудистого фактора роста в процессе экспериментальной работы представлена в таблице и динамика его изменений отражена на рис. 2. В первоначальной точке, без всякого влияния на орган с опухолью, уровни ростового фактора в опухоли, перитуморозной почечной паренхиме и венозной крови находятся на одном уровне (15,4-18,03 пг/мл). Как было указано выше, острая ишемия раковой опухоли приводит к резкой гиперпродукции VEGF онкоцитами в состоянии гипоксии: в самой опухоли отмечается повышение на 182,08%, в ткани паренхимы, прилежащей к новообразованию – на 66,97% и в венозной крови – на 255,35%. Столь неравномерное повышение эндотелиального фактора роста сосудов связано с особенностью перераспределения продуцируемого вещества в условиях прекращения кровотока – наиболее



Рис. 2. Динамика содержания VEGF в препаратах в ходе эксперимента (пг/мл)

Уровни VEGF в препаратах (пг/мл)

	Интактная почка	После пережатия почечной артерии	После введения Бевацизумаба
Ткань паренхимы перитуморозной зоны	15,04	25,13	23,6
Ткань опухоли почки	17,53	49,45	37,25
Кровь из почечной вены	18,03	64,07	9,38

активное депонирование происходит в венозной крови, наименьшая его диффузия происходит в ткань окружающей паренхимы почки.

Таргетный антиангиогенный препарат бевацизумаб, введенный в артерию почки, исходя из механизма его взаимодействия, необратимо связывается с выделяющимся сосудистым фактором роста. Следует отметить незамедлительный захват рецепторами моноклонального антитела продуцируемого VEGF – уже через 5 мин после введения препарата в исследуемых образцах тканей зафиксировано значительное снижение уровня фактора роста: в почечной вене – на 85,35%, ткани опухоли – на 24,67% и в перитуморозной паренхиме почки – на 6,08%.

В послеоперационном периоде у всех оперированных пациентов не отмечалось каких-либо сдвигов от обычного течения послеоперационного периода, выполненные контрольные исследования общеклинических анализов не отличались от предоперационных. Все больные выписаны домой в удовлетворительном состоянии после снятия послеоперационных швов.

Проведенное исследование наглядно демонстрирует процесс запуска онкологического неангиогенеза – острая гипоксия раковых клеток немедленно приводит к выработке веществ, направленных на рост новых кровеносных сосудов для улучшения питания опухоли. Полученное доказательство немедленной активации опухолевого ангиогенеза объясняет причину усиленного роста метастазов в 30% случаев после органосохраняющей операции: острая ишемия опухоли в процессе временного выключения кровотока в оперируемом органе сопровождается резким выбросом VEGF, запуск кровотока после завершения основного хирургического приема разносит накопившийся в почке фактор роста по всему организму и способствует дополнительной васкуляризации возможных метастатических поражений.

Учитывая вышеуказанный временной фактор механизма активации возможных метастазов или рецидивов злокачественного новообразования, целесообразно введение в артериальное русло оперируемого органа таргетного антиангиогенного препарата непосредственно в момент острой ишемии в процессе хирургического лечения.

Для достижения поставленной задачи разработана и запатентована методика баллонной химиоэмболизации

и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов [6]. Суть методики заключается в следующем: непосредственно перед операцией посредством селективной почечной ангиографии выбирается сегментарная ветвь почечной артерии, питающая сегмент с опухолью. Оценивается ее расположение и диаметр. Под рентген-контролем в установленный участок сегментарной артерии заводится коронарный катетер-баллон с коаксиальным каналом (рис. 3). Через канал в сегмент почки с опухолью вводится раствор бевацизумаба – моноклонального антитела, связывающегося с эндотелиальным фактором роста сосудов (рис. 4). Сразу после введения препарата баллон раздувается и тем самым окклюзирует просвет артерии, прекращая кровоток в сегменте. Острая ишемия опухоли, как указано выше, влечет за собой резкий выброс VEGF, который необратимо связывается с введенным таргетным веществом. После достижения химиоэмболизации паренхимы почки производится резекция опухоли в пределах здоровых тканей лапароскопическим доступом (рис. 5). После достижения окончательного гемостаза баллон сдувается и удаляется из артерии, возобновляя кровоснабжение почки (рис. 6).

Таким образом, представленная методика резекции опухолей почки с предварительной баллонной эмболизацией и введением таргетного препарата в опухоль предоставляет возможность малоинвазивно, малотравматично, функционально-ориентированно, радикально и канцеропротективно удалить злокачественное образование почечной паренхимы, исходя из принципов лапароскопической хирургии с использованием транслюминальных эндоваскулярных пособий, дополненных прицельным, дозированным и точно выверенным во времени введением химиопрепарата, оказывающего противорецидивное и противометастатическое воздействие.

Заключение. Проведенное исследование показало немедленный массивный выброс эндотелиального фактора роста сосудов опухолевой тканью при возникновении острой ишемии и столь же немедленную его инактивацию таргетным препаратом, что указывает на необходимость своевременного, прицельного и дозированного введения химиопрепарата. Предлагаемый метод таргетной химиоэмболизации наиболее полно соответствует вышеуказанным критериям и в совокупности с суперселективной баллонной эмболи-

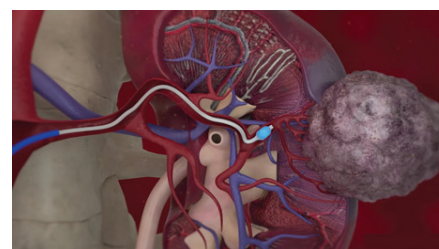


Рис. 3. Суперселективная баллонная эмболизация почечной артерии

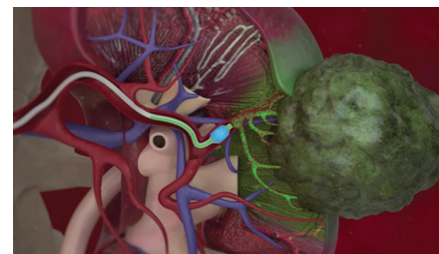


Рис. 4. Введение таргетного препарата в сегмент почки с опухолью

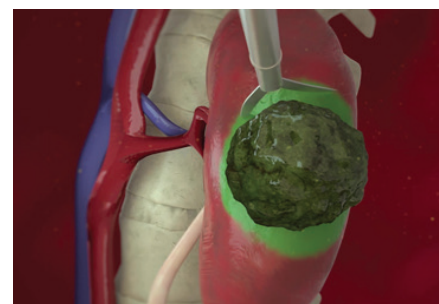


Рис. 5. Резекция образования почки



Рис. 6. Удаление баллона и запуск кровотока

зацией позволяет максимально мало-травматично, с максимальным сохранением функции органа, безопасно, экономично и вместе с тем радикально и канцеропротективно удалить злокачественную опухоль почки. В условиях роста заболеваемости раком почки во всем мире, с расширением арсенала лучевых методов диагностики, с каждым годом увеличивается потребность в органосохраняющих операциях на почке, и данная методика может существенно помочь в решении этой проблемы.

Литература

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Сорафениб в последовательной терапии метастатического рака почки // Медицинский совет. 2013. № 5–6. С.86–90.

Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Sorafenib in the consequent therapy of the metastatic kidney cancer. Meditsinskiy sovet. 2013;(5–6):86–90.

2. Валиев Е.И., Богданов А.Б. Особенности метастазирования рака почки, хирургическое лечение рецидивов и метастазов // Практическая онкология. 2005. Т. 6, №3. С. 167–71.

Veliev E.I., Bogdanov A.B. Features of metastasizing kidney cancer, surgical treatment of recurrences and metastasis. Prakticheskaya onkologia. 2005;3(6):167–71.

3. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки // Русский медицинский журнал. 2007. №14. С.1094.

Matveev V.B., Volkova M.I. Kidney cancer. Russkiy medicinskiy zhurnal. 2007;(14):1094–9.

4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2009. С.6–8.

Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V., Malignant neoplasms in Russia in 2007. M.: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena»;

5. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Т. 11, №3. С. 192–202.

Chubenko V.A. Complications of targeted therapy. Prakticheskaya onkologia. 2010;11(3):192–202.

6. Максимов А.В., Неустроев П.А. Способ баллонной химиоэмболизации и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов. Патент РФ на изобретение №2711549. Государственный реестр изобретений Российской Федерации. 17.01.2020.

Maksimov A.V., Neustroev P.A. Method of bal-

loon chemoembolization and resection of malignant tumors of parenchymal organs. RF patent for invention No. 2711549. Gosudarstvennyy reestr izobreteniy Rossiyskoy Federacii. 01.17.2020.

7. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance. Zarrin B., Zarifi F., Vaseghi G. [et al.] J. Res. Med. Sci. 2017;22:117.

8. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Nerich V., Hugues M., Paillard M.J. [et al.] Onco Targets Ther. 2014;7:365–74. DOI: 10.2147/OTT.S56370

9. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. Piccirillo J.F., Tierney R.M., Costas I. [et al.] JAMA. 2004;291(20):2441–7. DOI: 10.1001/jama.291.20.2441. PMID: 15161894

10. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. [et al.] Cancer. 2008;113(7):1552–8. DOI: 10.1002/cncr.23776.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Л.Н. Афанасьева, А.В. Алехнович, А.А. Калининская, А.В. Лазарев, М.В. Кизеев

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.13

УДК 614.2

В Республике Саха (Якутия) за период 2015–2020 гг. отмечены рост смертности и снижение рождаемости, более высокие показатели первичной заболеваемости, по сравнению с ДФО и РФ в том числе в классе болезни органов дыхания, при этом выше показатель заболеваемости COVID-19; отмечена более высокая заболеваемость болезнями органов пищеварения. Показатели первичной заболеваемости детей и подростков выше, чем всего населения, почти во всех классах болезней за все 6 лет анализа (2015–2020 гг.). Различия в показателях первичной заболеваемости в улусах Республики Саха (Якутия) отражают различный уровень доступности медицинской помощи на разных территориях проживания. Полученная информация важна для разработки управленческих решений на региональном уровне.

Ключевые слова: медико-демографическая ситуация, смертность, заболеваемость, возрастные группы, улусы.

In the Republic of Sakha (Yakutia) for the period 2015–2020, an increase in mortality and a decrease in fertility were noted, higher rates of primary morbidity were noted, including in the class of respiratory diseases, 1.4 times higher than in the Russian Federation, while the incidence rate of COVID-19 was higher; higher incidence of digestive diseases was noted (1.7 three times higher than in the Russian Federation). Indicators of primary morbidity of children and adolescents are higher than the total population in almost all classes of diseases for all 6 years of analysis (2015–2020). Differences in the indicators of primary morbidity in the uluses of the Republic of Sakha (Yakutia) by 3.3 times, which are associated with different availability of medical care in different areas of residence. The information obtained is important for the development of management decisions at the regional level.

Keywords: medical and demographic situation, mortality, morbidity, age groups, uluses.

АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна – к.м.н., доцент ИПОВ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, SPIN-код: 5567-4610, AuthorID: 536271 <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>; **АЛЕХНОВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., проф., зам. начальника по исследовательской и научной работе ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, городской округ Красногорск, п. Новый, vmnauka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8942-2984>.

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», г. Москва: **КАЛИНИНСКАЯ Алефтина Александровна** – д.м.н., проф., гл.н.с. akalininskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-6536>, SPIN: 3315-1595, Scopus Author ID: 55791248200, **ЛАЗАРЕВ Андрей Владимирович** – к.м.н., с.н.с., andrey.v.lazarev@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6574-7875>, **КИЗЕЕВ Михаил Владимирович** – к.м.н., н.с. (<https://orcid.org/0000-0002-0293-8372>).

Введение. Ключевыми задачами нацпроекта «Демография» являются улучшение медико-демографической ситуации, снижение заболеваемости населения, увеличение рождаемости и ожидаемой продолжительности здоровой жизни [6, 7, 10, 12].

Географические, климатические, территориальные и национально-этнические особенности в России определяют неравенство оказания медицинской помощи населению [5]. Дальневосточный федеральный округ (ДФО) является самым крупным и стратегически значимым в России и Азиатско-Тихоокеанском регионе. На-

чина с 1990-х гг. в ДФО, в том числе в Республике Саха (Якутия), наметилась убыль населения катастрофическими темпами [8, 9, 11].

Пандемия COVID-19 обострила проблемы роста неинфекционных заболеваний (НИЗ); научные исследования показали, что НИЗ являются рисками неблагоприятного исхода [1, 3]. Выход из демографического кризиса требует повышения эффективности оказания помощи с учетом региональных особенностей территорий [4].

Цель исследования: изучать демографических показатели и провести сравнительный анализ заболеваемо-