

А.В. Максимов, П.М. Иванов, Ф.Г. Иванова, П.А. Неустроев,
Н.П. Кладкин

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ФИКСАЦИИ ПРЕПАРАТА В КРАЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ТАРГЕТНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.11

УДК 616.61-006.694

Изучена продолжительность наличия в паренхиме органа препарата, введенного в край резекции и фиксированного гемостатическим швом.

Трансартериальное введение контрастного вещества в паренхиму почки и последующая его фиксация в крае резекции гемостатическим швом сохраняют высокую концентрацию препарата в течение недели после операции. Наличие высоких концентраций таргетного препарата в крае резекции почки в раннем послеоперационном периоде создаст дополнительный барьер противорецидивной защиты.

Ключевые слова: рак почки, рецидив рака почки, баллонная таргетная химиоэмболизация.

The duration of the presence of the drug in parenchyma of the organ, introduced into the edge of resection and fixed with a hemostatic suture was studied.

Transarterial injection of a contrast agent into the renal parenchyma and its subsequent fixation at the edge of resection with a hemostatic suture maintains a high concentration of the drug for a week after surgery. The presence of high concentrations of the targeted drug at the edge of the kidney resection in the early postoperative period will create an additional barrier of anti-contraction protection.

Keywords: kidney cancer, balloon targeted chemoembolization.

Введение. В Российской Федерации в 2018 г. рак почки впервые был диагностирован у 23157 чел., смертность первого года жизни после установления диагноза составила 14,5%. В структуре онкологической заболеваемости рак почки составляет 4,7% [4].

В ткани опухоли, обладающей повышенным митотическим потенциалом, постоянно происходит ангиогенез для обеспечения метаболических потребностей растущей опухоли. В связи с этим в новом тысячелетии большое распространение получили препараты – ингибиторы факторов роста сосудов, блокирующие ангиогенез [5].

Несмотря на успехи таргетной терапии, исследования последнего десятилетия демонстрируют недостаточную эффективность проводимого

лечения, что обусловлено многофакторностью причин онкоангиогенеза [1, 3, 6]. Также нельзя не учесть токсичность таргетных препаратов, низкую чувствительность отдельных форм рака к ингибиторам ангиогенеза, а также высокую вероятность рецидивов на фоне таргетной терапии [8, 11]. Бевацизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), был первым лекарством, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для лечения метастатического рака толстой кишки, яичников, почек, неплазматического рака легких и многоформной глиобластомы [7, 10]. Однако он не показал клинической значимости при использовании в качестве монотерапии, за исключением глиобластомы [9].

Неудовлетворенность результатами таргетной терапии побудила искать новые сферы применения антиангиогенных препаратов, основанные на механизме их воздействия. Примером такого инновационного подхода стал способ баллонной химиоэмболизации и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов, по существу которого авторами получен патент на изобретение [2]. Суть метода заключается в трансартериальном введении ингибитора ангиогенеза в сегмент паренхимы органа с опухолью через коаксиальный канал баллон-катетера, установленного и раздутого в сегментарной ветви артерии для обеспечения локальной и об-

ратимой интраоперационной ишемии сегмента. После введения таргетного препарата выполняются резекция опухоли с последующим ушиванием раны паренхимы гемостатическим швом и немедленное удаление эмболизирующего баллон-катетера. Как известно, в результате ишемии опухолевая ткань выделяет эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Введение антиангиогенного препарата бевацизумаб непосредственно в момент ишемии опухоли инактивирует синтезируемый VEGF, лишая перспективы продолженного роста или рецидивирования злокачественной опухоли.

Нельзя не учитывать также высокий запас живучести злокачественных клеток – оставшиеся в крае резекции органа онкоциты в условиях ишемии продолжают выделять фактор роста сосудов, что может провоцировать рецидивирование опухоли или активизацию возможных метастатических очагов. На определение продолжительности фиксации препарата в крае резекции направлено наше исследование.

Материалы и методы исследования. В урологическом отделении ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» в 2018-2019 гг. были выполнены резекции почки 13 больным с диагнозом почечно-клеточный рак T1 N0 M0. У 10 пациентов гистологическое заключение показало светлоклеточный рак, у 3 оперированных выявлен папиллярный вариант рака

МАКСИМОВ Александр Васильевич – к.м.н., зав. отд. ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», maximov_alex1971@mail.ru; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, petr_ivanov_38@mail.ru; **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – к.м.н., зав. отд. ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», feodossiaiv@inbox.ru; **НЕУСТРОЕВ Петр Афанасьевич** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, neusman14@gmail.com; **КЛАДКИН Нюргун Павлович** – врач-уролог ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», nyrgunprogib@mail.ru.

почки. Все пациенты дали письменное согласие на участие в экспериментальном исследовании.

У 8 пациентов опухоль локализовалась в левой почке, у 5 – в правой. Размеры образований находились в пределах от 18 до 56 мм. По данным компьютерной томографии, средний балл по морфометрической шкале R.E.N.A.L. оценивался в 5,6 балла. Оперативное пособие выполнялось люмботомным доступом, в положении на боку, с выделением и пережатием почечной артерии. Дополнительные артерии, питающие почку, не выявлено ни в одном случае. После резекции и удаления препарата на края раны накладывали П- и Z-образные гемостатические швы, продолжительность тепловой ишемии при этом не превышала 20 мин.

Моделирование таргетной баллонной химиоэмболизации выполнялось следующим способом. После выделения почечной ножки почечная артерия пережималась сосудистым зажимом Сатинского. Таким образом, почка целиком выключалась из магистрального кровотока. Дистальнее пережатия, ближе к почке, артерия пунктировалась инфузионной канюлей типа «игла-бабочка» на глубину 3-4 мм и через нее струйно вводился раствор контрастного вещества. Для количественной оценки денситометрической плотности фиксированного в паренхиме почки контраста методом компьютерной томографии использовался Ультравист в количестве 20 мл, разведенный в 50 мл физиологического раствора у 7 больных. Для качественного определения длительности фиксации вещества в крае резекции у 6 пациентов способом магнитно-резонансной томографии, применялся препарат, содержащий гадолиний - Гадовист 7,5 мл, также разведенный в 50 мл физиологического раствора. Сразу после введения маркера выполнялась атипичная резекция образования в пределах здоровой ткани с последующим ушиванием раны паренхимы. 7 пациентов были исследованы посредством компьютерной томографии в день операции и на 6-е сут послеоперационного периода на 64-срезовом аппарате General Electric Optima 660 без применения контрастного усиления. Качественная оценка степени насыщенности введенным маркером края резекции была выполнена 6 пациентам на 2-е и 6-е сут посредством магнитно-резонансной томографии на томографе Siemens Magnetom

Avanto. Исследования проводились в коронарной и аксиальной проекциях срезами по 3 мм, по протоколу T1 vibe и с напряженностью 1,5 Тесла.

Результаты и обсуждение. В ответ на острую гипоксию в процессе хирургического удаления опухоли злокачественные клетки выделяют особые вещества, препятствующие развитию гипоксии. Их существует несколько разновидностей, наиболее активным из которых является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Его выработка происходит сразу же в ответ на гипоксию опухолевой ткани. Воздействуя на соответствующие рецепторы, фактор роста сосудов запускает каскад реакций, активирующих неопластический процесс. При наличии в организме метастатических очагов или перично-множественного онкологического процесса воздействие VEGF на них является прогностически неблагоприятным фактором.

Исходя из понимания этого механизма, предложен новый способ, комбинирующий антиангиогенный эффект с хирургическим методом ликвидации онкологического очага. Трансартериальное введение ингибитора ангиогенеза, оказывающего прямое ингибирующее действие на фактор роста сосудов именно в самый момент активной продукции последнего, ликвидирует один из основных механизмов дальнейшего распространения злокачественного процесса.

Для оценки количества вещества, введенного в паренхиму и фиксированного в крае резекции гемостатическим швом, использовали йодсодержащий контраст Ультравист. Сравнили денситометрическую плотность паренхимы почки с введенным контрастом и плотность контралатеральной здоровой почки в динамике через 6 сут после операции.

На рис. 1 представлен снимок КТ пациента с опухолью левой почки, подвергшейся резекции в пределах здоровой ткани с предварительным внутривартериальным введением Ультрависта. В день операции, спустя 4 ч, этому пациенту выполнена компьютерная томография. Снимок томограммы представлен на рис. 2, где отмечены: а – область края резекции с введенным контрастным веществом; б – область здоровой ткани почки, находящаяся вне поля хирургической манипуляции; в – паренхима контралатерального органа для контрольного измерения.



Рис. 1. Опухоль левой почки

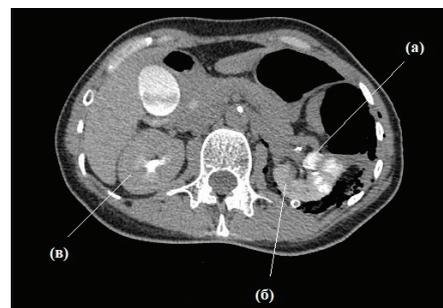


Рис. 2. Компьютерная томограмма сразу после операции

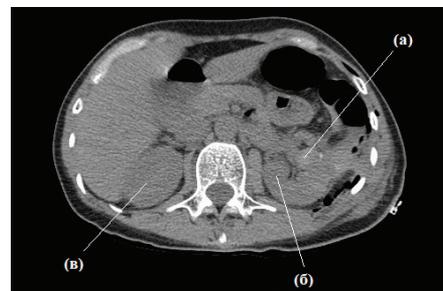


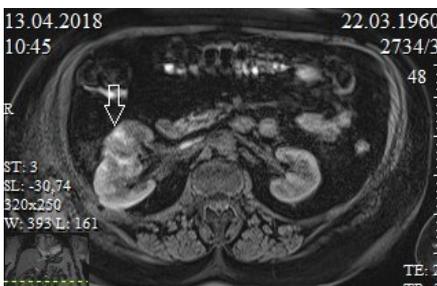
Рис. 3. Компьютерная томограмма на 6-е сут после операции

На 6-й день после операции выполнена аналогичная компьютерная томография (рис. 3) для определения денситометрической плотности (ДМП) паренхимы почек в прежних точках. Анализ показателей ДМП выполняли с использованием статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2). Значимость различий между количественными показателями оценивали по критерию Стьюдента t для нормально распределенных величин. Различия признавали значимыми при $p < 0,03$.

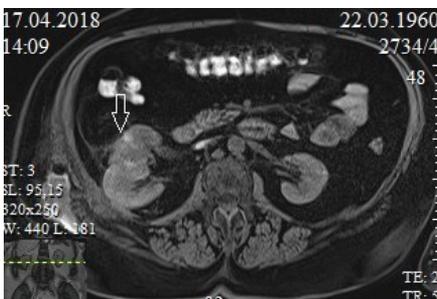
Полученные значения денситометрической плотности представлены в таблице. Для динамической оценки степени насыщения контрастным веществом показатель ДМП области противоположной почки, не подвергавшейся хирургическому воздействию, принят за 100%, что предоставило возможность оценить

Денситометрическая плотность различных участков почки в динамике ($p=0,021$)

	0-е сут		6-е сут	
	ДМП	%	ДМП	%
Зона паренхимы контралатеральной почки	75,5	100	32,5	100
Зона интактной паренхимы почки	95	125,83	33,5	103,07
Зона резекции и гемостаза	243,5	322,51	71	218,46



а



б

Рис. 4. МР томограмма: а - на 2-е сут, б - на 6-е сут

содержание маркера в крае резекции относительно интактной паренхимы в динамике.

Введение контрастного вещества в край резекции повышает ее денситометрическую плотность в 3 раза по сравнению с интактной тканью – показатели ДМП в крае резекции выше плотности здоровой почки на 222,51%. Восстановление кровотока после выполнения основного оперативного приема вымывает контрастное вещество из ткани почки, не прошитой швом – ДМП паренхимы оперированной почки вне поля хирургической манипуляции выше ДМП здоровой почки на 25,83%. Спустя 6 сут после операции измерение денситометрической плотности показало высокую плотность края резекции, прошитой гемостатическим швом – выше на 118,46%, чем плотность неоперированного органа, в то время как показатель ДМП интактной паренхимы оперированной почки выше здорового органа лишь на 3,07%.

Представленные данные наглядно демонстрируют, что вещество, введенное в артериальное русло почки и фиксированное в тканях гемостатическим швом, фиксируется в них на протяжении длительного промежутка времени. Коэффициент элиминации вещества при этом составил 1,47. Это означает, что через 6 дней после операции более половины вещества, трансартериально введенного в край резекции, остается в ткани.

Для качественной оценки степени фиксации вещества в крае резекции выполнена магнитно-резонансная томография больным, перенесшим резекцию почки на 2-й и 6-й дни после операции по описанной выше методике с тем отличием, что вместо Ультрависта в артерию почки был введен Гадовист в объеме 7,5 мл. Данное исследование основано на регистрации магнитно-резонансного сигнала от тканей почек с введенным парамагнетиком. Исследование было выполнено на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Avanto с напряженностью 1,5 Тесла по протоколу T1-vibe с толщиной среза 3 мм в коронарной и аксиальной проекциях.

На полученных томограммах отчетливо прослеживаются участки накопления парамагнетика тканью почки в зоне резекции (рис. 4). В динамике через 6 сут после операции отмечается наличие остаточного контрастирования в крае резекции, что указывает на незначительную его элиминацию. Вымывание вещества происходит преимущественно путем диффузии, с очень незначительной скоростью, на что указывает снижение концентрации вещества, введенного в паренхиму почки не более чем на половину в течение первой недели.

Заключение. Выполненное исследование пролонгации введенного вещества убедительно доказало наличие высоких концентраций маркера в крае резекции паренхиматозного органа в течение первой недели послеоперационного периода. Это дает основание надеяться, что таргетный препарат Бевацизумаб, введенный в

пораженный злокачественной опухолью сегмент, также будет сохранять высокую концентрацию в крае резекции в течение достаточного времени для обеспечения дополнительной антиангиогенной защиты после хирургической резекции злокачественного новообразования.

Литература

1. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Опухоли головы и шеи. – 2017. – №7(2). – С. 70–80.
2. Kopalava Zh.D., Shavarova E.K. Arterial hypertension during therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: serious impediment or controlled reaction? // Head and neck tumors. – 2017. – No. 7(2). – P. 70–80.
3. Максимов А.В. Способ баллонной химиоэмболизации и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов. Патент РФ на изобретение №2711549 / А.В. Максимов, П.А. Неустров // Государственный реестр изобретений Российской Федерации. 17.01.2020.
4. Maksimov A.V., Neustrov P.A. Method of balloon chemoembolization and resection of malignant tumors of parenchymal organs. RF patent for invention No. 2711549 // State Register of Inventions of the Russian Federation. 01/17/2020
5. Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR / А.О. Иванцов, Г.А. Янус, Е.Н. Суспицын [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – № 15(1). – С. 59–66.
6. Ivantsov A.O., Yanus G.A., Suspitsin E.N. et al. Molecular markers of sensitivity and resistance of colorectal cancer to anti-EGFR therapy // Siberian journal of oncology. – 2016. – No. 15(1). – P. 59–66.
7. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки / А.Н. Шевченко, А.А. Бреус, И.В. Нескубина [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. – 2020. – №1. – С. 6-22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>.
8. Shevchenko A.N., Breus A.A., Neskubina I.V. et al. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer // South Russian Journal of Cancer. – 2020. – No. 1. – P. 6-22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>.
9. Antiangiogenic therapy for cancer: an update / B. Al-Husein, M. Abdalla, M. Treppe [et al.] // Pharmacotherapy. – 2012. – №32(12). – P. 1095–111.
10. Elice F. Side effects of anti-angiogenic drugs / F. Elice, F. Rodeghiero // Thrombosis Research. – 2012. – №129. – P. 50–3.
11. FDA drug approval summary: bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. / J. Summers, M.H. Cohen, P. Keegan [et al.] // Oncologist. – 2010. – №15. – P. 104–11.
12. Gampenrieder S.P. Antiangiogenic therapy in breast cancer. / S.P. Gampenrieder, T. Westphal, R. Greil // Memo. – 2017. – №10(4). – P. 194–201.
13. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer. / Y. Haibe, M. Kreidieh,

H. El Hajj [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – №10. – p. 221.

10. Rosen L.S. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the po-

tential of biosimilars / L.S. Rosen, I.A. Jacobs, R.L. Burkes // *Target Oncol.* – 2017. – №12. – P. 599–610.

11. Zarrin B. Acquired tumor resistance

to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance / B. Zarrin, F. Zarifi, G. Vaseghi, S.H. Javanmard // *J. Res. Med. Sci.* – 2017. – №22. – P. 117.

А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, М.Г. Рыжиков, А.В. Оганян

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.12

УДК 616.33-005.1

Язвенные гастродуоденальные кровотечения по-прежнему являются актуальной проблемой urgentной хирургии. В данном обзоре представлены современные данные о гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии. Рассмотрены вопросы эпидемиологии и этиологии, диагностики и лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений.

Ключевые слова: язвенные гастродуоденальные кровотечения, рецидив язвенного кровотечения, консервативный гемостаз, эндоскопический гемостаз.

Ulcerative gastroduodenal bleeding remains an urgent problem in emergency surgery. This literature review presents modern data on gastroduodenal bleeding of ulcerative etiology. The review considers the issues of epidemiology and etiology, as well as diagnosis and treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding.

Keywords: peptic ulcer bleeding, peptic ulcer bleeding relapse, conservative hemostasis, endoscopic hemostasis.

Острое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается одной из важнейших и сложных проблем в urgentной хирургии. Несмотря на большое количество исследований и публикаций, тактика диагностики и лечения пациентов остается предметом дискуссий. Затрудняет ведение данной категории пациентов отсутствие стандартизованного лечебно-диагностического алгоритма.

Материалы и методы. Проведён анализ статей на русском и английском языках, исследующих язвенные гастродуоденальные кровотечения, с ограничением по дате публикации 10 лет. Допускались статьи, превышающие 10-летний период при отсутствии аналогичных или имеющие научную ценность исследований. Поиск литературы выполнен на базе научных электронных библиотек PubMed, eLIBRARY, Cyber Leninka, Google Scholar, Cochrane Library.

Эпидемиология. Среди желудочно-кишечных кровотечений наиболее частой причиной являются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Частота гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии в общей структуре кровотечений, по данным отечественных авторов, составляет 56,1-59%. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений, общая летальность остается по-прежнему высокой, достигая 20,3%. Пожилой и старческий возраст, наличие сопутствующей патологии, рецидив кровотечения с проведением повторного эндоскопического гемостаза и оперативного лечения усугубляют состояние пациента. Летальность такой категории больных увеличивается до 53% [3]. Проблема оказания помощи больным с гастродуоденальными кровотечениями за пределами Российской Федерации не менее актуальна. В странах постсоветского пространства доля язвенных геморрагий в структуре гастродуоденальных кровотечений составляет 72,8%, в структуре экстренной хирургической помощи - 6,3% с летальностью, достигающей 4,4% [1]. В странах Западной Европы и Северной Америке эти показатели колеблются от 26 до 50,6% с летальностью до 13,8% [30]. Соотношение мужчин и женщин в мире примерно одинаковое (69,9-75% и 25-30,1% соответственно) [2]. Однако в последнее время отмечаются снижение количества язвенных кровотечений и увеличение частоты кровоте-

чений неязвенной этиологии в общей структуре геморрагий, что может быть связано с улучшением диагностики и дифференциальной диагностики в результате широкого внедрения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Этиология. Основными этиологическими факторами являются инфекция *Helicobacter pylori* и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Открытие *H.pylori* в 1982 г. изменило понимание этиологии язвенной болезни [26]. Связь инфекции *H.pylori* с развитием язвенного гастродуоденального кровотечения внесла коррективы в диагностику и лечение. Однако ни в отечественных, ни в международных рекомендациях по язвенным гастродуоденальным кровотечениям нет четких указаний для клиницистов относительно тестирования на наличие инфекции *H.pylori* в условиях острой геморрагии [4, 17, 22].

На основании проведенного в 2006 г. метаанализа установлено, что чувствительность тестов на *H.pylori* на основе эндоскопии (биопсия с целью проведения экспресс-теста на уреазу, гистологии и посева) является низкой при остром эпизоде язвенного кровотечения. Причины этого точно неясны. Анализ стула на антиген менее точен и имеет много ложноположительных результатов, вероятно, из-за перекрестной реакции с компонентами крови в просвете ЖКТ, серологический тест не может быть рекомендован в качестве первого диагностического теста на инфекцию *H.pylori* в условиях геморра-

ИЛЬКАНИЧ Андрей Яношевич – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института Сургутского гос. университета, aikanich@yandex.ru; **ДАРВИН Владимир Васильевич** – д.м.н. проф., зав. кафедрой Сургутского гос. университета, dvv@mf.surgu.ru; **РЫЖИКОВ Михаил Григорьевич** – зав. отделением, врач-эндоскопист Нижневартовской окружной клинич. больницы, orschief@yandex.ru; **ОГАНЯН Армен Валерьевич** – врач-эндоскопист Нижневартовской окружной клинич. больницы, аспирант Медицинского института Сургутского государственного университета, niak1994@mail.ru.