

10. Щербачев Д. В., Власенко Н. Ю., Бельский В. В. [и др.]. Изучение качества жизни пациентов с болезнями системы кровообращения на этапе реабилитации. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4:12-16. [Scherbakov D. V., Vlasenko N. Yu., Belsky V. V. [et al.]. Study of the quality of life of patients with circulatory system diseases at the stage of rehabilitation. *Sovremennye problem nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education*. 2015;4:12-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-141-147>
11. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1960;23:56-62.
12. Агранович Н. В., Сиволапова М. С., Гебенев М. Х. Возможности и эффективность применения различных комплексов физических методик в программе восстановительного лечения постмастэктомического синдрома. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(7):62-65. [Agranovich N. V., Sivolapova M. S., Gebenov M. Kh. Possibilities and effectiveness of the use of various complexes of physical techniques in the program of rehabilitation treatment of postmastectomy syndrome. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. – Health and education in the XXI century*. 2018;20(7):62-65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-7-62-65>

#### Сведения об авторах:

Агранович Надежда Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии; тел.: 89624430450; e-mail: nagranovich@mail.ru

Сиволапова Маргарита Сергеевна, аспирант; врач-физиотерапевт, онколог; тел.: 89614737670; e-mail: zvs0206@yandex.ru

Койчуйев Арсен Аскерович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО; тел.: 89288262499; e-mail: koichuev26@mail.ru

Агранович Олег Виленович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации; тел.: 89624548452; e-mail: oagranovich@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.-006.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15124>

ISSN – 2073-8137

## ОПУХОЛЕВЫЙ АНГИОГЕНЕЗ И ЛИМФОАНГИОГЕНЕЗ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ РОСТА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Н. А. Назаралиева<sup>1</sup>, А. Ю. Максимов<sup>1</sup>, Е. Ф. Комарова<sup>2</sup>,  
В. В. Позднякова<sup>1</sup>, Е. Ю. Комарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ростовский государственный медицинский университет,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## TUMOR ANGIOGENESIS AND LYMPHOANGIOGENESIS AT THE APPLICATION OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH BEVACIZUMAB DEPENDING ON GROWTH PATTERNS OF CERVICAL CANCER

Nazaralieva N. A.<sup>1</sup>, Maksimov A. Yu.<sup>1</sup>, Komarova E. F.<sup>2</sup>,  
Pozdnyakova V. V.<sup>1</sup>, Komarova E. Yu.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

У 74 больных раком шейки матки (T<sub>1b2</sub>-T<sub>2b</sub>NxM<sub>0</sub>), леченных неоадьювантной химиотерапией (n=25), в том числе с бевацизумабом (n=49), в операционных биоптатах методом ИФА изучен уровень васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF-A, VEGF-D) и их рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3). В опухолевой, перитуморальной и визуально-интактной тканях эндофитных образований, леченных бевацизумабом, наблюдалось выраженное снижение соотношения VEGF-A/VEGF-R2 (в 4, 10 и 22 раза соответственно) за счет повышения уровней VEGF-R2 (в 2,0; 8,8 и 13,2 раза соответственно) и уменьшения значений VEGF-A (в 1,8 раза в опухолевой и 1,5 раза в визуально-интактной тканях). При экзофитном раке шейки матки снижение коэффициента VEGF-A/VEGF-R2 на фоне терапии бевацизумабом носило менее выраженный характер (в 3,0; 3,3 и 8,3 раза соответственно) и было связано с увеличением содержания VEGF-R2 (в 2,5; 2,2 и 8,1 раза в опухолевой, перитуморальной и визуально-интактной тканях соответственно). Показатели VEGF-D уменьшались во всех тканях рака шейки матки, особенно в эндофитной опухоли. Таким образом,

применение при местно-распространенном раке шейки матки бевацизумаба совместно с неoadъювантной химиотерапией угнетает экспрессию ангиогенных факторов роста и активирует ингибиторную систему неоангиогенеза, тормозит процессы лимфоангиогенеза.

*Ключевые слова:* васкулоэндотелиальный фактор роста, ангио- и лимфоангиогенез, местно-распространенный рак шейки матки, неoadъювантная терапия, бевацизумаб

In 74 patients with cervical cancer ( $T_1b_2$ - $T_2bNxM_0$ ) treated with neoadjuvant chemotherapy (n=25), including with bevacizumab (n=49), the level of vasculoendothelial growth factors (VEGF-A, VEGF-D) and their receptors (VEGF-R2, VEGF-R3) in surgical biopsies was studied by ELISA. In the tumor, peritumoral and visually intact tissues of endophytic formations treated with bevacizumab, there was a pronounced decrease in the VEGF-A/VEGF-R2 ratio (by 4, 10 and 22 times, respectively) due to an increase in VEGF-R2 levels (by 2.0; 8.8 and 13.2 times, respectively) and a decrease in VEGF-A values (1.8 times in tumor and 1.5 times in visually intact tissues). In exophytic cervical cancer, the decrease in the VEGF-A/VEGF-R2 ratio during bevacizumab therapy was less pronounced (by 3.0; 3.3 and 8.3 times, respectively) and was associated with an increase in the VEGF-R2 content (by 2.5; 2.2 and 8.1 times in tumor, peritumoral and visually intact tissues, respectively). VEGF-D values were decreased in all cervical cancer tissues, especially in endophytic tumors. Thus, the use of bevacizumab in locally advanced cervical cancer together with neoadjuvant chemotherapy inhibits the expression of angiogenic growth factors and activates the inhibitory system of neoangiogenesis, inhibits the processes of lymphoangiogenesis.

*Keywords:* vascular endothelial growth factor, angio- and lymphoangiogenesis, locally advanced cervical cancer, neoadjuvant therapy, bevacizumab

**Для цитирования:** Назаралиева Н. А., Максимов А. Ю., Комарова Е. Ф., Позднякова В. В., Комарова Е. Ю. ОПУХОЛЕВЫЙ АНГИОГЕНЕЗ И ЛИМФОАНГИОГЕНЕЗ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ РОСТА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):527-531. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15124>

**For citation:** Nazaralieva N. A., Maksimov A. Yu., Komarova E. F., Pozdnyakova V. V., Komarova E. Yu. TUMOR ANGIOGENESIS AND LYMPHOANGIOGENESIS AT THE APPLICATION OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH BEVACIZUMAB DEPENDING ON GROWTH PATTERNS OF CERVICAL CANCER. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):527-531. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15124> (In Russ.)

МРРШМ – местно-распространенный рак шейки матки  
НАХТ – неoadъювантная химиотерапия  
РШМ – рак шейки матки

VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста  
VEGF-R – рецепторы васкулоэндотелиального фактора роста

**А**нгиогенез является важным компонентом роста и метастазирования опухоли. Обладающий ангиогенными свойствами васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) может являться терапевтической мишенью для ингибирования ангиогенеза [1–4]. Моноклональное антитело против VEGF-A – бевацизумаб используется для лечения запущенных солидных злокачественных новообразований в сочетании с различными режимами химиотерапии [5, 6].

По данным ряда исследований, у больных с рецидивирующими и метастатическими опухолями шейки матки отмечено улучшение общей выживаемости при добавлении бевацизумаба к платиносодержащей химиотерапии по сравнению со стандартной химиотерапией (цисплатин с паклитакселом, цисплатин с топотеканом) [7]. При длительном наблюдении после прекращения применения препарата выявлено сохранение противоопухолевого эффекта и отсутствие снижения показателей выживаемости у женщин, принимавших бевацизумаб [8].

Клиническое течение эндофитных и экзофитных опухолей шейки матки различно. Показано, что метастазирование и рецидивирование рака шейки матки чаще происходит у больных с эндофитным ростом опухоли (67,7 %) [9]. До настоящего времени практически отсутствуют данные о метаболизме опухоли в зависимости от варианта роста РШМ.

Целью исследования явилось изучение опухолевой активности компонентов семейства васкулоэндотелиального фактора роста в зависимости от варианта роста рака шейки матки при применении неoadъювантной химиотерапии в сочетании с бевацизумабом.

**Материал и методы.** В исследование включено 74 больных с местно-распространенным раком шейки матки ( $T_1b_2$ - $T_2bNxM_0$ ), проходивших обследование и лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (2015–2018 гг.). Средний возраст пациенток составил  $32,5 \pm 0,8$  года.

Критериями включения в исследование были впервые выявленный, гистологически подтвержденный плоскоклеточный (с орогованием и без) резектабельный рак шейки матки. Все женщины находились в репродуктивном периоде и не имели сопутствующей генитальной/соматической патологии. Наличие в анамнезе второй злокачественной опухоли любой локализации, иная гистологическая принадлежность опухоли были причиной исключения из исследования.

Всем больным проводилась стандартная системная химиотерапия в неoadъювантном режиме: паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  в/в 1-й день; карбоплатин (AUC5) каждые 3 недели (3 курса). В основной группе (n=49) в схему лечения включали бевацизумаб по  $7,5 \text{ мг/кг}$  в 1-й день 1 раз в 3 недели. В группе контроля (n=25) НАХТ осуществлялась без назначения бевацизумаба. Спустя 3–4 недели после окончания химиотерапии пациентам выполнялось оперативное вмешательство в объеме расширенной экстирпации матки с придатками и верхней третьей влагалища, двухсторонней тазовой лимфаденэктомии III типа по классификации Piver.

Варианты роста РШМ в обеих группах были следующими. Больные с экзофитным вариантом опухолевого роста составили 83,7 и 72 % в основной и контрольной группах соответственно. Эндофитные образования рака шейки матки выявлены у 16,3 и 28 % женщин соответственно.

Все больные подписали информированное согласие на проведение лечения. Применение бевацизумаба в схемах НАХТ было одобрено этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ.

Во взятых после оперативного лечения гомогенатах опухоли, перитуморальной ткани (образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли) и визуально-интактной ткани (0,5 см выше линии резекции) методом иммуноферментного анализа определяли содержание васкулоэндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) и его растворимого рецептора (VEGF-R2) (Bender Med System, Австрия), васку-

лоэндотелиального фактора роста-D (VEGF-D) (R&D System, США) и его рецептора (VEGF-R3) (Bioscience, США).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программ STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ экспрессии васкулоэндотелиальных ростовых факторов и их рецепторов в зависимости от варианта роста рака шейки матки и схемы лечения представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

**Содержание в тканях васкулоэндотелиальных факторов роста и их рецепторов при эндофитном росте рака шейки матки**

Ткани	Группы	Показатели				
		VEGF-A, нг/г	VEGF-R <sub>2</sub> , нг/г	VEGF-A/VEGF-R <sub>2</sub>	VEGF-D, нг/г	VEGF-R <sub>3</sub> , нг/г
ОТ	К	1,30±0,11	30,2±2,62	0,04±0,003	0,86±0,07	0,81±0,06
	О	0,71±0,07	60,4±6,31	0,01±0,001	0,43±0,04	0,82±0,08
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	=0,38
ПТТ	К	0,54±0,04	6,3±0,44	0,09±0,007	0,73±0,06	0,82±0,08
	О	0,51±0,04	55,5±4,91	0,009±0,0009	0,51±0,04	0,91±0,08
	p	=0,06	<0,01	<0,05	<0,01	=0,09
ВИТ	К	0,41±0,03	4,5±0,35	0,09±0,008	0,74±0,06	1,1±0,08
	О	0,27±0,02	59,2±5,53	0,004±0,0005	0,54±0,04	1,0±0,09
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	=0,48

Примечание: ОТ – опухолевая ткань, ПТТ – перитуморальная ткань, ВИТ – визуально-интактная ткань, К – контрольная группа, О – основная группа, p – уровень статистической значимости между группами.

Таблица 2

**Содержание в тканях васкулоэндотелиальных факторов роста и их рецепторов при экзофитном росте рака шейки матки**

Ткани	Группы	Показатели				
		VEGF-A, нг/г	VEGF-R <sub>2</sub> , нг/г	VEGF-A/VEGF-R <sub>2</sub>	VEGF-D, нг/г	VEGF-R <sub>3</sub> , нг/г
ОТ	К	3,35±0,31	27,1±2,51	0,12±0,05	0,71±0,06	0,82±0,07
	О	2,66±0,21	66,4±5,81	0,04±0,006	0,48±0,04	0,83±0,08
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	=0,71
ПТТ	К	0,51±0,04	32,8±3,12	0,02±0,001	0,67±0,05	0,92±0,09
	О	0,41±0,04	72,8±7,01	0,006±0,0003	0,44±0,03	0,84±0,09
	p	=0,35	<0,01	<0,01	<0,05	=0,41
ВИТ	К	0,33±0,03	6,9±0,51	0,05±0,004	0,64±0,03	1,2±0,09
	О	0,32±0,03	55,9±5,12	0,006±0,0003	0,48±0,04	0,7±0,06
	p	=0,24	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01

Примечание: ОТ – опухолевая ткань, ПТТ – перитуморальная ткань, ВИТ – визуально-интактная ткань, К – контрольная группа, О – основная группа, p – уровень статистической значимости между группами.

В опухолевой ткани эндофитных образований содержание VEGF-A снижалось в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), а экспрессия его рецептора VEGF-R<sub>2</sub> увеличилась в 2,0 раза ( $p < 0,01$ ) в основной группе по сравнению с группой контроля (табл. 1). Коэффициент VEGF-A/VEGF-R<sub>2</sub> был в 4,0 раза ниже в основной группе больных ( $p < 0,01$ ). Перитуморальная ткань эндофитной опухоли в основной группе характеризовалась повышенным синтезом рецептора VEGF-R<sub>2</sub> (8,8 раза,  $p < 0,01$ ) при отсутствии различий в уровнях VEGF-A в сравниваемых группах, вследствие чего их соотношение уменьшалось

в 10 раз ( $p < 0,05$ ). В группе лечения бевацизумабом визуально-интактная ткань при эндофитной форме МРПШМ демонстрировала снижение количеств VEGF-A (в 1,5 раза), повышение значений его рецептора (в 13,2 раза) и выраженное уменьшение соотношения VEGF-A/VEGF-R<sub>2</sub> (в 22 раза) по сравнению с показателями в контроле ( $p < 0,01$ ). Содержание VEGF-D во всех образцах тканей основной группы было ниже, чем в группе сравнения (в 2,0; 1,4 и 1,5 раза соответственно,  $p < 0,01$ ), а экспрессия рецептора VEGF-R<sub>3</sub> не различалась между группами больных.

Концентрация васкулоэндотелиальных факторов роста и их рецепторов в тканях при экзофитном росте рака шейки матки представлена в таблице 2. В опухолевой ткани основной группы отмечено снижение уровня VEGF-A (в 1,3 раза,  $p < 0,01$ ) при отсутствии различий в перитуморальной и визуально-интактной тканях, тогда как гиперэкспрессия рецептора VEGF-R<sub>2</sub> наблюдалась во всех тканях (в 8,1; 2,2 и 2,5 раза соответственно,  $p < 0,01$ ). Коэффициент VEGF-A/VEGF-R<sub>2</sub> в группе лечения бевацизумабом был снижен в 3,0 раза в опухолевой ткани, в 3,3 раза, в ткани перифокальной зоны, в 8,3 раза – в визуально неизменной ткани ( $p < 0,01$ ). Уменьшенные показатели VEGF-D наблюдались во всех тканях основной группы (в 1,5; 1,5 и 1,3 раза соответственно), а содержание VEGF-R<sub>3</sub> было снижено только в визуально-интактной ткани (в 1,7 раза,  $p < 0,01$ ).

Анализ полученных данных показал, что при сочетании стандартной химиотерапии с бевацизумабом по сравнению с эффектами только химиотерапии происходит повышение активности ингибитора ангиогенеза (VEGF-R<sub>2</sub>) и снижение экспрессии его стимулятора (VEGF-A). Выявленная закономерность прослеживалась в обоих вариантах роста рака шейки матки. Ингибирование опухолевого ангиогенеза в виде гиперэкспрессии рецептора VEGF-R<sub>2</sub> происходит и в визуально-интактных тканях, т. е. на периферии злокачественного процесса. Считается, что подавление васкулоэндотелиального фактора роста-A улучшает гипоксическое состояние микроокружения опухоли [10].

Имеется мнение, что блокирование сигнального пути VEGF-D снижает риск лимфогенного метаста-

зирования, так как высокая экспрессия ростовых факторов лимфангиогенеза сопряжена с плотностью лимфатических сосудов опухоли и перитуморальной зон шейки матки [11–13]. НАХТ с бевацизумабом значительно снижала содержание VEGF-D в тканях при обоих вариантах роста МРРШМ. Этот эффект имеет важное значение для эндофитных опухолей шейки матки, имеющих как лимфангиогенный, так и ангиогенный пути роста и метастазирования, с чем связан их более высокий метастатический потенциал [9].

**Закключение.** При местно-распространенном раке шейки матки применение неoadъювантной химиотерапии, дополненной бевацизумабом, угнетает экспрессию ангиогенных факторов роста и активирует ингибиторную систему неоангиогенеза независимо от варианта роста опухоли, что препятствует образованию новой сосудистой сети и подавляет рост опухоли. Сочетание химиотерапии с бевацизумабом тормозит процессы лимфангиогенеза и ангиогенеза, тем самым нарушая рост и распространение метастазов по лимфангиогенному и ангиогенному сигнальным путям неоангиогенеза. Однако степень снижения ангио- и лимфангиогенеза зависит от макроскопического варианта карциномы шейки матки и более выражена при эндофитном типе опухоли. Дальнейшие исследования будут способствовать индивидуализации клинического применения предложенного вида лечения рака шейки матки, а также выявлению новых биомаркеров эффективности противоопухолевой терапии при данной патологии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература/References

1. Чехонин В. П., Шейн С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН*. 2012;2:23-34. [Chekhonin V. P., Shein S. A., Korchagina A. A., Gurina O. I. VEGF in neoplastic angiogenesis. *Vestnik RAMN. – Bulletin of the RAMS*. 2012;2:23-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.119>
2. Кит О. И., Францианц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф. Некоторые показатели неопластического ангиогенеза в ткани образований прямой кишки различной морфологической структуры. *Российский онкологический журнал*. 2015;20(2):12-18. [Kit O. I., Franciyanc E. M., Nikipelova E. A., Komarova E. F. Some indices of neoplastic angiogenesis in tissue of rectal tumors with various morphological structures. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal. – Russian Journal of Oncology*. 2015;20(2):12-18. (In Russ.)].
3. Кононенко В. И., Кит О. И., Комарова Е. Ф., Максимов А. Ю., Позднякова В. В. [и др.]. Оценка экспрессии факторов транскрипции, неоангиогенеза и апоптоза при послеоперационных осложнениях с различным течением рака слизистой оболочки полости рта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;1(162):64-68. [Kononenko V. I., Kit O. I., Komarova E. F., Maksimov A. Yu., Pozdnyakova V. V. [et al.]. Evaluation of the expression of transcription, neoangiogenesis and apoptosis factors in case of postoperative complications in patients with different progression of oral mucosa cancer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(162):64-68. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-64-68>
4. Zhang J., Liu J., Zhu C., He J., Chen J. [et al.]. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in cervical cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(15):2479-7803. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15044>
5. Ferrara N., Adamis A. P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2016;15(6):385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
6. Jayson G. C., Kerbel R., Ellis L. M., Harris A. L. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet*. 2016;388(10043):518-529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01088-0)
7. Tewari K. S., Sill M. W., Long H. J., Penson R. T., Huang H. [et al.]. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *New England J. Med.* 2014;370:734-743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>
8. Tewari K. S., Sill M. W., Penson R. T., Huang H., Ramondetta L. M. [et al.]. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654-1663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0)
9. Калабанова Е. А., Неродо Г. А., Гуськова Е. А., Розенко Л. Я. К вопросу о метастазировании и рецидивировании при раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;1:87-88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12903382>. Ссылка активна на 19.08.2019. [Kalabanova E. A., Nerodo G. A., Gus'kova E. A., Rozenko L. Ya. K voprosu o metastazirovanii i recidivirovanii pri rake shejki matki. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – Siberian Journal of Oncology*. 2009;1:87-88. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12903382>. Accessed June 28, 2019. (In Russ.)].
10. Petrova V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Melino G., Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis*. 2018;7(1):10. <https://doi.org/10.1038/s41389-017-0011-9>
11. Фильченков А. А. Лимфоангиогенез и метастазирование опухолей. *Онкология*. 2009;11(2):93-102. [Fil'chenkov A. A. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Onkologiya. – Oncology*. 2009;11(2):93-102. (In Russ.)].
12. Ma D. M., Xu Y. P., Zhu L. Expression of vascular endothelial growth factor C correlates with a poor prognosis based on analysis of prognostic factors in patients with cervical carcinomas. *J. Obstetrics Gynaecol. Res.* 2011;37(11):1519-1524. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01566.x>
13. Secker G. A., Harvey N. L. VEGFR signaling during lymphatic vascular development: from progenitor cells to functional vessels. *Development Dynamics*. 2015;244(3):323-331. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24227>

**Сведения об авторах:**

Назаралиева Нелли Альбертовна, аспирант; тел.: 89604486640; e-mail: nelli\_nazaralieva@mail.ru

Максимов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора; тел.: 8(863)2001000; e-mail: rnioi@list.ru

Комарова Екатерина Федоровна, доктор биологических наук, профессор РАН, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии; тел.: 8928777523; e-mail: katitako@gmail.com

Позднякова Виктория Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник; тел.: 89034046277; e-mail: vvpdoc@gmail.com

Комарова Елизавета Юрьевна, студентка; тел.: 89185011376; e-mail: lil\_liza777@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.718.726

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15125>

ISSN – 2073-8137

## РЕДУКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

**В. В. Савгачев, И. И. Литвинов, В. В. Ключевский, М. Н. Бобылева**

**Ярославский государственный медицинский университет, Российская Федерация**

## REDUCTION OF COMPLICATIONS OF TREATMENT OF CALCANEUS FRACTURES

**Savgachev V. V., Litvinov I. I., Klyuchevsky V. V., Bobyleva M. N.**

**Yaroslavl State Medical University, Russian Federation**

Оптимизация тактики ведения пациентов с травмой пяточной кости необходима в связи с высоким риском гнойно-некротических и иных осложнений при оперативном лечении. В исследовании проанализированы параметры, которые в разной степени влияют на операционные риски, а также варианты их комбинирования с разработкой математической прогностической модели. Применение разработанного протокола лечения позволяет получить хорошие результаты лечения и снизить количество осложнений до 4,8 %.

*Ключевые слова: перелом пяточной кости, факторы риска, осложнения, прогнозы*

Optimization of management tactics for patients with heel bone injury attracts attention due to the high risk of purulent-necrotic and other complications during surgical treatment of these injuries. The study analyzes the parameters that, to varying degrees, affect operational risks, as well as options for their combination with the development of a mathematical predictive model. Application of the developed treatment protocol allows obtaining good treatment results and reducing the number of complications to 4.8 %.

*Keywords: calcaneus fracture, risk factors, complications, forecasts*

**Для цитирования:** Савгачев В. В., Литвинов И. И., Ключевский В. В., Бобылева М. Н. РЕДУКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):531-534. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15125>

**For citation:** Savgachev V. V., Litvinov I. I., Klyuchevsky V. V., Bobyleva M. N. REDUCTION OF COMPLICATIONS OF TREATMENT OF CALCANEUS FRACTURES. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):531-534. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15125> (In Russ.)

АД – артериальное давление  
ОАК – общий анализ крови  
ОШ – отношение шансов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

**Н**ередко подход к выбору процесса ведения пациента с травмой пяточной кости носит субъективный характер и основан на личном опыте хирурга [1]. Существуют лишь единичные работы, в которых авторы стремятся объективизировать тактику лечения поврежденных пяточной кости на основе прогнозирования осложнений [2, 3]. Разработанные шкалы оценки боли и здоро-

вья, эффективности проведенного лечения, применение которых, однако, носит отсроченный характер, не позволяют в полной мере прогнозировать развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде [4].

Проведенный обзор отечественной и зарубежной литературы не выявил основанных на методах многомерного математического моделирования и до-