

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ, проф. Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

1

ТАШКЕНТ – 2024

Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К., Абдуллаева Л.М., Азизова З.Ш. Оценка полиморфного варианта гена фибриногена у женщин с послеродовым кровотечением

105 Ashurova U.A., Nazhmutdinova D.K., Abdullaeva L.M., Azizova Z.Sh. Assessment of polymorphic variant of the fibrinogen gene in women with postpartum hemorrhage

ЛОР ЗАБОЛЕВАНИЯ

ENT DISEASES

Таирова С.Ф., Набиева У.П., Агзамова Т.А. Показатели аутоиммунного статуса больных при гнойных гайморитах

109 Tairova S.F., Nabieva U.P., Agzamova T.A. Indicators of the autoimmune status of patients with purulent sinusitis

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTHALMOLOGY

Маматхужаева Г. Н., Икромов А. Ф., Алейник В. А. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении хронических блефаритов у детей и подростков больных туберкулёзом

113 Mamatkhujayeva G. N., Ikromov A. F., Aleynik V. A. Effectiveness of use of immunomodulators in the treatment of chronic blepharitis in children and adolescents with tuberculosis

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

INFECTIOUS DISEASES

Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И., Жиемуратова Г.К., Жураева З.Р. Коронавирусная инфекция, постковидный синдром у детей, сравнительно со взрослыми (обзор)

118 Akhmedjanova Z.I., Akhmedjanov R.I., Jiemuratova G.K., Juraeva Z.R. Coronavirus infection, postcovid syndrome in children, comparatively with adults (review)

ВИРУСОЛОГИЯ

VIROLOGY

Ахмедова Ш.Х., Рахимов Р.А., Исраилов Х.Т., Локтева Л.М., Бобожонова О.Ш., Маннобжонов П.Б. Выявление вируса папилломы человека в гетеросексуальных семейных парах

122 Akhmedova Sh.Kh., Rakhimov R.A. Israilov H.T., Lokteva L.M., Bobozhonova O.Sh., Mannobjonov P.B. Detection of human papillomavirus in heterosexual couples

ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

Кадырова Д.А., Ибрагимов А.А., Аvezов Н.Ш. Значение функциональной активности генов P53 и BCL-2 при терапии рака молочной железы

126 Kadirova D.A., Ibragimov A.A., Avezov N.Sh. The significance of the functional activity of the P53 and BCL-2 genes in the therapy of breast cancer

Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х., Израильбекова К.Ш., Кобилов О.Р., Имамов О.А., Рафиев Д.А., Баленков О.Ю. Возможности современной таргетной терапии метастатического колоректального рака (обзор)

130 Kamyshov S.V., Niyozova Sh.Kh., Izrailbekova K.Sh., Kobilov O.R., Imamov O.A., Rafiev D.A., Balenkov O.Yu. Opportunities of modern targeted therapy for metastatic colorectal cancer (review)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOVENEROLOGY

Мавлянова Ш.З., Извекова О.В., Хакимов Д.Р. Возрастные особенности клинико-иммунологической характеристики атопического дерматита

137 Mavlyanova Sh.Z., Izvekova O.V., Khakimov D.R. Age-related features of clinical and immunological characteristics of atopic dermatitis

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР)

Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х., Израильбекова К.Ш., Кобиров О.Р., Имамов О.А., Рафиев Д.А., Баленков О.Ю.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

XULOSA

Sitostatik kimyoterapiyaning (KT) keng qo'llanilishi jigar metastazlari bo'lgan yo'g'on ichak saratoni bilan og'rigan bemorlarning umumiy omon qolish va progressiv omon qolish darajasini sezilarli darajada oshirishga olib keldi, ammo bu natijalar hali ham istalmagan. Shu munosabat bilan o'simta to'qimalarida apoptoz, mitozni inhibe qilish va DNKni tiklash jarayonlariga o'ziga xos ta'sir ko'rsatadigan maqsadli dori vositalarini birgalikda qo'llash orqali kimyoterapiya samaradorligini oshirish bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda. Hozirgi vaqtda metastatik jigar saratoni bilan og'rigan bemorlarni davolashning yagona standartlari mavjud emas va bemorlarning ushbu guruhi uchun maqsadli dori vositalarini qo'llash strategiyasi belgilanmagan. Maqsadli dorilarni kimyoterapiya bilan birgalikda qo'llashning asoratlari etarlicha o'rganilmagan. Shaxsiy klinik va genetik xususiyatlarni hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan antitumor terapiyasini ishlab chiqish ushbu toifadagi bemorlarni yanada samarali davolashga yordam beradi.

Kalit so'zlar: *progressive omon qolish, yo'g'on ichak saratoni, umumiy omon qolish, maqsadli terapiya, kimyoterapiya, ob'ektiv javob darajasi.*

Колоректальный рак (КРР) является серьезной проблемой современной онкологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе и в Узбекистане. По статистике КРР чаще всего возникает у женщин, составляя вторую по распространенности онкологическую патологию, а у мужчин КРР стоит на третьем месте. В то же время для КРР характерна высокая смертность, которая в среднем занимает второе место среди онкологических заболеваний в мире [7]. Гематогенные метастазы КРР характеризуются преимущественным распространением в печень в результате проникновения опухолевых клеток через порталную систему, что снижает эффективность оперативного вмешательства. Наличие других комбинированных внепеченочных отдаленных метастазов у больных КРР также не редкость и снижает вероятность благоприятного исхода заболевания [1]. Хотя резекция печени и удаление опухоли в настоящее время являются единственными доступными методами лечения, только 10–20% таких пациентов являются резектабельными. Остальным пациентам предлагается паллиативная

SUMMARY

The widespread use of cytostatic chemotherapy (CT) has led to a noticeable increase in overall survival and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer with liver metastases, however, these results are still far from desired. Consequently, research is being conducted to enhance the effectiveness of CT through the combined use of targeted drugs that have specific actions on apoptosis processes, mitotic inhibition, and DNA repair in tumor tissues. At present, there are no unified treatment standards for patients with metastatic liver cancer, and the strategy for using targeted drugs for this patient group is not established. Complications of combined use of targeted drugs with CT are insufficiently studied. The development of personalized anti-tumor therapy, taking into account individual clinical and genetic characteristics, will contribute to more effective treatment of this category of patients.

Keywords: *chemotherapy, colorectal cancer, objective response rate, overall survival, progression-free survival, targeted therapy.*

химиотерапия (ХТ) или другая поддерживающая терапия, в зависимости от их клинического состояния [11]. Все эти проблемы во многом обусловлены биологическими особенностями КРР, для которого характерна высокая скорость мутационной и пролиферативной активности и повышенная склонность к развитию метастазов. В последние годы все большее число больных считаются подходящими для хирургической резекции КРР с метастазами в печени из-за улучшения стратегий лечения, как хирургических, так и нехирургических. Эти улучшения включают двухэтапную резекцию печени, эмболизацию воротной вены и предоперационную системную терапию для уменьшения изначально нерезектабельного КРР [9,30].

Целью лечения больных КРР с метастазами в печени является улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Без лечения 5-летняя выживаемость у этих пациентов составляет всего 3,3% при синхронном заболевании и 6,1% – при метакронном. До 2000 года стандартное лечение метастатического КРР ос-

новывалось на паллиативной ХТ с использованием 5-фторурацила (5-ФУ) (либо фторпиримидиновых препаратов) в комбинации с фолиновой кислотой (ФК). Использование комбинации 5-ФУ и ФК дает ответ опухоли примерно у 20% пациентов. В начальных исследованиях с рандомизированными группами подтвердилось, что химиотерапевтические схемы, основанные на 5-ФУ/ФК, повысили медианную выживаемость пациентов с метастатическим раком с 8 до 12 месяцев. Позже, сочетание 5-ФУ с оксалиплатином (такие схемы как FOLFOX или XELOX) и иринотеканом (FOLFIRI или XELIRI) привело к увеличению общей частоты объективных ответов (ЧОО) опухоли от 25 до 45% и медианы общей выживаемости (ОВ) в среднем 16 месяцев [3,27].

В последние годы арсенал химиотерапевтического воздействия на различные злокачественные опухоли, в том числе – на опухоли желудочно-кишечного тракта стал дополняться таргетными препаратами, позволяющими индивидуализировать терапию [2,8,24]. При этом также происходит модификация схем, а также режимов ХТ при комбинированном лечении больных КРР, что способствует увеличению общей скорости ответа опухоли на лечение и выживаемости пациентов. В настоящее время обнаружены факторы, рецепторные пути канцерогенеза, а также специфические генетические мутации в опухолевой ткани, которые могут служить мишенями для таргетных препаратов при лечении метастатического заболевания. Об этом свидетельствует анализ эффективности различных новых препаратов в лечении больных КРР с запущенными и метастатическими процессами, а также значительное улучшение исходов у данной группы больных, находящихся в особо неблагоприятной группе по прогнозу течения заболевания [6,34].

Результатом прогресса в молекулярной биологии стала разработка новых препаратов, нацеленных на специфические нарушения в раковых клетках, введение которых ассоциируется с довольно приемлемым профилем токсичности. Использование биологических препаратов в комбинации с цитотоксической ХТ ассоциировалось с дополнительным улучшением клинических исходов [5]. Когда дело доходит до использования моноклональных антител против EGFR, наиболее важными предикторами ответа на лечение являются наличие/отсутствие активационных мутаций в генах KRAS/NRAS, поскольку было обнаружено, что определенные мутации вызывают резистентность к лечению или даже связаны с ухудшением исходов у больных КРР. По этой причине обычно требуется анализ этих генов в случаях метастатического КРР перед введением этих препаратов [31,29]. Дополнительная ценность моноклональных антител, нацеленных на VEGF (чаще всего бевацизумаба), находится в процессе обсуждения. Недавний метаанализ показал, что добавление бевацизумаба у пациентов с метастатическим КРР может привести к

улучшению ВБП и ОВ по сравнению с только системной ХТ. Избирательное использование этих агентов может привести к лучшим результатам у отдельных подгрупп пациентов [21].

Исследования фазы III показали, что эпидермальный фактор роста (EGFR) является наиболее важным фактором в лечении. В этих исследованиях комбинированные схемы с ингибиторами EGFR и VEGF показали лучшую ОВ и безрецидивную выживаемость у пациентов с метастатическим КРР. Однако остаются нерешенными преимущества и недостатки отдельных схем лечения при их использовании: например, важные изменения в развитии КРР происходят в каскаде определенных клеточных сигналов. Генами сигнального каскада являются протоонкогены: EGFR, HER2/neu, VEGFR, BRAF, KRAS, NRAS, и противоопухолевые гены: p53, BRCA1/2, ER [4]. У большинства пациентов с раком прямой и толстой кишки наблюдается повышенный уровень маркера EGFR в 70% случаев. Когда специфические лиганды, такие как TGF-а и EGF, связываются с внеклеточной областью рецепторов EGFR, запускаются два сигнальных пути внутри клетки: RAS-RAF-MAPK-МЕК, который регулирует рост опухоли, инвазию и метастазы, и PI3K-AKT, который снижает апоптоз опухолевых клеток. Каскад молекулярных процессов, запускающий EGFR, является наиболее важным, так как он участвует в регуляции клеточного роста, дифференцировки, пролиферации и апоптоза. Гуманизированные моноклональные антитела, такие как авастин и бевацизумаб, ингибируют VEGF, что может улучшить терапевтический эффект у пациентов с мутациями в BRAF или KRAS. Препарат вемурафениб применяется у больных, имеющих мутации в гене BRAF [4,21,25].

В другом исследовании было показано, что у больных, получавших атезолизумаб, бевацизумаб и FOLFOX в качестве терапии первой линии, ЧОО составила 52%, а медиана ВБП составила 14,1 мес. Наконец, недавнее клиническое исследование фазы II комбинации бевацизумаба с капецитабином и атезолизумабином при метастатическом рефрактерном КРР показало многообещающую клиническую активность. ЧОО 8,54% и медиана ВБП 4,4 месяца, были зарегистрированы в группе с тремя препаратами по сравнению с 4,35% и 3,3 месяца в группе бевацизумаб + капецитабин. Однако отсутствие контрольной группы затрудняет выводы из этого исследования, особенно в свете активности только капецитабина + бевацизумаба, о которой сообщалось в исследовании VACCI [3,23].

Недавнее исследование фазы I в Японии показало ЧОО 33% и медиану ВБП 7,9 месяца у 24 пациентов с метастатическим КРР, получавших мультикиназный ингибитор регорафениб и ниволумаб (REGONIVO) после перехода на стандартную ХТ. Многообещающая клиническая активность в этом исследовании привела к многочисленным последу-

ющим испытаниям, оценивающим комбинацию ингибиторов тирозинкиназы и ингибирования PD-1 при метастатическом КРР. Однако первоначальные многообещающие результаты исследования REGONIVO не были воспроизведены в клинической практике. Причина расхождений между японским исследованием REGONIVO и другими исследованиями может быть связана с отбором пациентов: так, японское исследование REGONIVO было дополнено пациентами с метастатическим поражением легких и без поражения печени [14,19].

Точно так же не наблюдалось ответа в исследовании II фазы по оценке комбинации регорафениба и авелумаба у пациентов с метастатическим КРР. Комбинация регорафениба и ингибитора PD-1 торипалимаба продемонстрировала ЧОО 13,9% в клинических испытаниях фазы Ib/II у пациентов с метастатическим КРР [36]. Ленватиниб является еще одним ингибитором мультитирозинкиназы, который воздействует на VEGFR, рецептор фактора роста тромбоцитов, рецептор фактора роста фибробластов и другие тирозинкиназы. Ленватиниб в качестве монотерапии показал многообещающую клиническую активность у пациентов с метастатическим КРР, прогрессирующим на стандартной системной терапии. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба позволила достичь ЧОО 22% у 32 больных с распространенным метастатическим КРР [20].

Камрелизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против PD-1. Апатиниб является ингибитором тирозинкиназы, который воздействует на VEGFR-2 и другие тирозинкиназы. Комбинация камрелизумаба и апатиниба привела к ЧОО 30% у 30 пациентов с распространенным метастатическим КРР. Клиническая активность, наблюдаемая в этих исследованиях, требует проведения рандомизированных исследований для дальнейшего подтверждения эффективности этой комбинации. Неоднородность ответа в исследованиях может отражать различия в эффективности между различными ингибиторами контрольных точек. Что еще более важно, варибельность ответа, вероятно, отражает гетерогенность опухоли и различия в характеристиках пациентов [38].

В исследовании фазы I/II (C-TASK FORCE) оценивали комбинацию трифуридин-типипирацила и бевацизумаба при рефрактерном КРР с метастазами в печени, где была показана многообещающая противоопухолевая активность с контролируемой токсичностью. Эти результаты привели к планированию двух различных рандомизированных испытаний фазы II для дальнейшего изучения активности комбинации. В первом исследовании (TASCO1) сравнивали комбинацию трифуридин-типипирацила и бевацизумаба с комбинацией капецитабина и бевацизумаба у пациентов, ранее не получавших ХТ, которым не подходила интенсивная ХТ на основе оксалиплатина или иринотекана [10]. Комбинация на основе трифуриди-

на и типипирацила показала многообещающую активность и переносимую токсичность, что согласуется с результатами аналогичного исследования фазы III, недавно представленного на виртуальном пленарном заседании ESMO. Во втором исследовании сравнивали комбинацию трифуридина-типипирацила и бевацизумаба с монотерапией трифуридином-типипирацилом у рефрактерных пациентов, где было показано значительное увеличение ВВП с управляемой токсичностью. В настоящее время проводится исследование фазы III в тех же условиях для подтверждения этих результатов [26].

Апостериорный анализ расширенного исследования RAS в клиническом исследовании FIRE-3 показал, что цетуксимаб + FOLFIRI показали значительно более высокую ОВ по сравнению с сочетанием бевацизумаба + FOLFIRI в популяции RAS дикого типа. Разница в общей выживаемости может быть связана с сильным уменьшением размера опухоли на ранних стадиях и большей глубиной ответа на цетуксимаб в расширенной популяции RAS дикого типа. Однако до сих пор неясно, улучшает ли паллиативная ХТ на основе цетуксимаба резектабельность и долгосрочные клинические исходы у этих пациентов [33].

В исследовании CELIM изучалась роль цетуксимаба в конверсионной хирургии. В этом исследовании цетуксимаб в сочетании с ХТ FOLFOX или FOLFIRI приводил к высокой частоте ЧОО по сравнению с архивным контролем и повышенной резектабельности у пациентов с исходно нерезектабельными метастазами, ограниченными печенью. Однако существенной разницы в ЧОО, ВВП и ОВ между схемами FOLFOX и FOLFIRI, не было обнаружено. Коэффициент конверсии составил 38% в группе цетуксимаб + FOLFOX и 30% в группе цетуксимаб + FOLFIRI. В других предыдущих исследованиях сообщалось, что частота конверсионных операций по поводу метастазов, ограниченных печенью, составляла примерно 25-60% после применения цетуксимаба в сочетании с двойной ХТ [18].

В исследовании PRISMA, которое включало 1539 пациентов из 4 рандомизированных контролируемых исследований цетуксимаба в комбинации с иринотеканом в качестве терапии первой линии метастатического КРР (CRYSTAL). Рандомизированное исследование показало, что существуют значительные преимущества цетуксимаба или панитумумаба при левосторонних, но не правосторонних опухолях, и что добавление цетуксимаба или панитумумаба на фоне ХТ значительно улучшает ВВП и ЧОО как при левосторонних, так и при правосторонних опухолях. Дополнительный метаанализ показал, что цетуксимаб был связан с большей ОВ, более высоким общим ответом и большей медианой длительности ответа, чем у бевацизумаба. Тем не менее, не было никаких существенных различий между группами цетуксимаба и бевацизумаба с точки зрения ВВП, частичного ответа, прогрессирования заболевания и результата-

ми выживаемости при радикальной метастазэктомии [17]. Остается неопределенность в отношении оптимального выбора ХТ в сочетании с EGFR по сравнению с ХТ только и долгосрочной выживаемости после успешной радикальной резекции метастазов в печени у пациентов с мутациями KPP дикого типа. Пациенты с KPP с метастазами в печени, которые являются кандидатами на резекцию/абляционное лечение метастазов, могут иметь 5-летнюю выживаемость 45-60%. Первоначально нерезектабельные пациенты могут трансформироваться в операбельные при использовании системной терапии с более высокими показателями 5-летней выживаемости по сравнению с пациентами без операции (32% против 9% соответственно) [22].

Добавление таргетного агента (антитела к VEGF или к EGFR) к ХТ, приводило к увеличению частоты ответа примерно до 60% [10]. Эти комбинированные схемы в настоящее время рекомендуются в качестве системной конверсионной терапии для пациентов с KPP с метастазами в печени. В то же время, ни один из режимов не является предпочтительным, за исключением того, что анти-EGFR терапия ограничена пациентами с левосторонними первичными опухолями RAS/BRAFV600E дикого типа. Более свежие данные показывают более высокую частоту ответа на тройную ХТ (FOLFOXIRI) + бевацизумаб, чем на цитотоксическую двойную терапию бевацизумабом. Схема FOLFOXIRI в сочетании с анти-EGFR терапией, в основном изученная в исследованиях II фазы с одной группой, также эффективна (частота ответа 70–86%), но ценой значительно большей токсичности. Для дальнейшего изучения этой комбинации в настоящее время проводится рандомизированное исследование фазы III, сравнивающее FOLFOXIRI + панитумумаб с FOLFOX + панитумумаб [35].

Побочные эффекты сочетанной химиотерапии с таргетными препаратами. Несмотря на то, что дооперационная ХТ имеет много преимуществ, возникает все больше опасений относительно ее потенциала вызывать гепатотоксичность. Типы повреждений, которые наблюдались в образцах печени, полученных от пациентов, получивших перед операцией курс ХТ, включают стеатоз, стеатогепатит и синусоидальные повреждения. Было продемонстрировано, что эти патологические изменения являются специфическими для определенных препаратов, а также связаны с продолжительностью ХТ. Было засвидетельствовано, что повреждение печени после ХТ является специфическим для определенных препаратов, а также связано с продолжительностью курса ХТ. Были сообщения о том, что 5-ФУ может ассоциироваться с повышенным риском развития тяжелого стеатоза. Комбинированные схемы на основе оксалиплатина ассоциируются с повышенным риском развития сосудистых повреждений печени. В соответствии с другими сообщениями, схемы ХТ на основе иринотекана ассоциировались с повышенным риском развития

стеатоза и стеатогепатита [37].

Изучение активности ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении пациентов с микросателлитной нестабильностью на поздних стадиях, привела к активной программе клинических испытаний, оценивающих эти агенты на начальных этапах лечения. Точно так же, доказуемая активность ингибиторов BRAF и агентов, направленных на Her-2, на более поздних линиях лечения среди пациентов с мутацией BRAF V600 или сверхэкспрессией Her-2 (соответственно), привела к интенсивной программе исследований этих агентов на начальных этапах противоопухолевой терапии. Побочные эффекты традиционных цитотоксических агентов, а также новые таргетные методы, также играют роль в принятии решений о лечении этой категории больных [28,37].

В общем случае стандартная системная ХТ для KPP включает комбинированное лечение из трех цитотоксических агентов (фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана), а также двух таргетных агентов: бевацизумаба и либо цетуксимаба, либо панитумумаба, направленных на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Тем не менее, регорафениб или трифлуридин/типирацил (TAS-102), могут быть предложены в качестве третьей линии терапии, хотя тяжелые побочные явления ограничивают возможности использования этих препаратов у больных, на которых стандартная терапия не действует. Для пациентов с прогрессирующим KPP, не реагирующих на стандартную терапию, может быть рассмотрено лечение альтернативными методами, особенно если они находятся в хорошем функциональном состоянии. Один из многообещающих методов лечения – инфузионная ХТ в печеночную артерию, которая может использоваться у пациентов с нерезектабельными метастазами в печени [28].

Многие используемые в ХТ схемы для метастатического KPP, включая оксалиплатин, иринотекан и 5-фторурацил, могут вызывать химиотерапевтическое повреждение печени. Эти поражения могут проявляться в виде синдрома синусной обструкции (ССО), узловой регенеративной гиперплазии (УРГ) и стеатогепатита, что может повлиять на возможность проведения хирургического удаления метастазов печени и увеличить риск развития печеночной недостаточности. Иринотекан может вызывать стеатогепатит и стеатоз, в то время как оксалиплатин может вызвать ССО, что в целом было замечено у 9,4% и 37,8% пациентов соответственно [16].

ССО может вызвать гипертензию, ведущую к асциты и спленомегалии. Однако не было обнаружено, что эти изменения существенно влияют на общую выживаемость пациентов. С другой стороны, систематический обзор и метаанализ показали, что развитие ассоциированной с ХТ синусоидальной дилатации у пациентов с лейкоцитарным раком почки, получающих неoadъювантную ХТ, впоследствии было связано с более высокими показателями после-

операционных осложнений. Кроме того, у пациентов с выраженной синусоидальной дилатацией чаще развивалась послеоперационная печеночная недостаточность. Однако эти изменения не были связаны с более высокой послеоперационной летальностью. Тот же метаанализ показал, что бевацизумаб был связан с более низкой частотой синусоидальной дилатации, в то время как оксалиплатин значительно увеличивал её риск [28].

Исследование пациентов с КРР с метастазами в печени, получавших FOLFOX, показало, что добавление бевацизумаба к этой схеме было связано со значительным снижением частоты ССО, УРГ и послеоперационной печеночной недостаточности, в то время как добавление цетуксимаба существенно не изменило эти показатели. Это исследование также показало, что ССО и УРГ были связаны с более высоким риском послеоперационной печеночной недостаточности, но не с послеоперационной смертностью. Согласно другому исследованию, УРГ связан со значительно более высокой частотой печеночной недостаточности, но ни одно из этих осложнений не было связано с послеоперационной смертностью. Кроме того, ассоциированные с ХТ стеатогепатит и стеатоз, развивающиеся у пациентов с КРР, сохраняются длительное время даже после прекращения ХТ. При этом УРГ и ССО могут регрессировать через 9 месяцев после прекращения лечения [13,37].

Сообщалось и о других нежелательных явлениях при применении некоторых химиотерапевтических средств при лечении КРР с метастазами в печени. Исследование EORTC показало, что предоперационное использование FOLFOX впоследствии было связано с более высокой частотой обратимых послеоперационных осложнений (25% против 16%). Оксалиплатин печально известен своей связью с периферической невропатией: было обнаружено, что использование FOLFOX4 вызывает периферическую сенсорную нейропатию 3 степени у 12,5% пациентов. Несмотря на свой защитный эффект в отношении ряда осложнений, бевацизумаб был связан с нарушением заживления ран и кровотечением, что привело к рекомендации прекратить его использование по крайней мере за 6–8 недель до операции [12].

Бевацизумаб также ассоциирован с развитием протеинурии, артериальной гипертензии и тромбоза. Эти нежелательные явления после добавления бевацизумаба были дополнительно подтверждены метаанализом семи рандомизированных исследований. Однако не было обнаружено, что эти побочные эффекты бевацизумаба увеличивают риск послеоперационных осложнений. Моноклональные антитела против EGFR (например, цетуксимаб или панитумумаб) также связаны со значительной дерматологической токсичностью, а также электролитными нарушениями, которые требуют тщательного мониторинга во время лечения этими агентами [15].

Использование адьювантной системной химио-

терапии (АСХТ) было связано со значительно более низким риском системных нежелательных явлений. Однако оно все же связано с локальными рисками, такими как развитие билиарного склероза, что наблюдается примерно у 3% больных [36]. Язвы желудка, требующие применения рутинных ингибиторов протонной помпы, также наблюдались после АСХТ. Применение АСХТ на основе оксалиплатина также ассоциировалось с развитием кумулятивной периферической невропатии и абдоминальной боли, что приводит к прекращению АСХТ. Исследование фазы II показало, что добавление бевацизумаба в/в к АСХТ было связано в 11% случаев развитием билиарной токсичности. Такой высокий показатель даже привел к прекращению исследования. Использование бевацизумаба при АСХТ в более позднем исследовании фазы II, вызывало высокие показатели билиарной токсичности [32,37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые клинические исследования значительно улучшили результаты лечения метастатического КРР, но низкая предсказуемость эффективности ХТ все еще ограничивает существующие протоколы. Поэтому на данный момент особое внимание уделяется поиску новых препаратов, которые специфически направлены на борьбу с метастатическим КРР, с целью расширения возможностей медикаментозной терапии. Несмотря на определённые продвижения в этой области, остается актуальной задача выявления основных факторов, которые могут предсказать эффективность противоопухолевой терапии. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют единые стандарты и протоколы лечения пациентов с метастатическим КРР в печени, а также отсутствует единая стратегия использования таргетных препаратов для этой группы пациентов. Недостаточно изучено также влияние таргетных препаратов на развитие осложнений, связанных с влиянием ХТ. В связи этим, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на разработку более эффективных режимов ХТ в сочетании с таргетными препаратами. Назначение противоопухолевой терапии с учетом индивидуальных клинических и молекулярно-генетических факторов, будет способствовать более эффективному планированию медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А., Алиев Э.С. Колоректальный рак с метастазами в печени: мировые тенденции в эпидемиологии, современные возможности лечения // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т.10. – № 3. – С. 60-68.
2. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли молекулярно-биологических маркеров опухоли в выборе метода иммунотерапии в сопроводительном лечении рака яичников и рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал. – 2015. – Т.5. – №2. – С.53-60.

3. Костромицкий Д.Н., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г. и др. Эффективность неоадъювантной химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком с изолированным поражением печени // Вопросы онкологии. – 2022. – Т.68. – №S3. – С.17-18.
4. Любимцева Е.С. Эффективное применение таргетных препаратов в терапии метастатического колоректального рака // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – №3(35). – С.11-15.
5. Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю., Кобилев О.Р. Протоонкогены как предиктивные факторы эффективности противоопухолевой терапии метастатического колоректального рака // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2022. – №1. – С.30-33.
6. Смагулова К. Эффективность таргетной терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком // Успехи современной науки. – 2017. – Т.1. – №6. – С.97-99.
7. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2022 году. – Ташкент: Халк, 2023. – 182 с.
8. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности гуморального статуса иммунитета у больных раком шейки матки // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. – Boston, USA. June 24-25, 2018. – С.84-87.
9. Черноглазова Е.В. Предоперационная химиотерапия при резектабельных метастазах колоректального рака в печени // Фарматека. –2014. – №8(281). –С.71-74.
10. Arrichiello G., Perrone A., Napolitano S. et al. Real-World Activity and Safety of Trifluridine-Tipiracil Plus Bevacizumab Therapy in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer // *Targ Oncol.* – 2022. – V.17. – P.635-642.
11. Buisman F.E., Gruñhagen D.J., Homs M.Y.V. et al. Adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy after resection of colorectal liver metastases: results of a safety and feasibility study in The Netherlands // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – V.26. – P.4599-4607.
12. Chu X., Xue P., Zhu S. Management of chemotherapy dose intensity for metastatic colorectal cancer // *Oncol Lett.* –2022. – V.23(5). – P.141.
13. Dzunic M., Andjelkovic-Apostolovic M., Vrbic S. et al. Survival of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with bevacizumab and FOLFOX4 // *J BUON.* – 2020. – V.25(1). – P.212-219.
14. Fakih M., Raghav K.P.S., Chang D.Z. et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study // *EClinicalMedicine.* –2023. – V.58. – P.101917.
15. Feliu J., Salud A., Safont M.J. et al. Correlation of hypertension and proteinuria with outcome in elderly bevacizumab-treated patients with metastatic colorectal cancer // *PLoS One.* – 2015. – V.10(1). – P.e0116527.
16. Fernandez F.G., Ritter J., Goodwin J.W. et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases // *J Am Coll Surg.* – 2005. – V.200(6). – P.845-853.
17. Filoni E., Musci V., Di Rito A. et al. Multimodal Management of Colorectal Liver Metastases: State of the Art // *Oncol Rev.* – 2024. – V.17. – P.11799.
18. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study) // *Ann Oncol.* – 2014. – V.25(5). – P.1018-1025.
19. Fukuoka S., Hara H., Takahashi N. et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion Phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603) // *J Clin Oncol.* –2020. – V.38(18). – P.2053-2061.
20. Iwasa S., Okita N., Kuchiba A. et al. Phase II study of lenvatinib for metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: the LEMON study (NCCH1503) // *ESMO Open.* – 2020. – V.5(4). – P.e000776.
21. Jacobs S.A., Lee J.J., George T.J. et al. Neratinib-plus-cetuximab in quadruple- WT (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA) metastatic colorectal cancer resistant to cetuximab or panitumumab: NSABP FC-7, a phase Ib study // *Clinical Cancer Research.* – 2021. – V.27(6). –P.1612-1622.
22. Kanemitsu Y., Shitara K., Mizusawa J. et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial // *J Clin Oncol.* – 2021. – V.39(10). – P.1098-1107.
23. Kim D.D., Eng C. The current state of targeted agents in rectal cancer // *Int J Surg Oncol.* –2012. – V.20. – P.406-830.
24. Koerkamp B.G., Sadot E., Kemeny N.E. et al. Perioperative hepatic arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: a propensity score analysis // *J Clin Oncol.* – 2017. –V.35. –P.1938-1944.
25. Kopetz S., McDonough S.L., Morris V.K. et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406) [Abst.520] // *J Clin Oncol.* – 2017. – V.35(4 Suppl). – P.520.

26. Kuboki Y., Terazawa T., Masuishi T. et al. Trifluridine / tipiracil + bevacizumab (BEV) vs. fluoropyrimidine-irinotecan + BEV as second-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomised noninferiority trial // *Br J Cancer*. –2023. – V.128(10). – P.1897-1905.
 27. Leowattana W., Leowattana P., Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer // *World J Gastroenterol*. – 2023. – V.29(10). –P.1569-1588.
 28. Moehler M., Michel M., Stein A. et al. A Phase I dose-escalation study of third-line regorafenib with trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer // *Future Oncol*. – 2021. – V.17(25). – P.3309-3319.
 29. Niyozova Sh.Kh., Kamishov S.V., Balenkov O.Yu. Studying the possibilities of individualization of targeted therapy tactics in colorectal cancer patients with metastatic liver lesion // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. –2022. – V.12. – N.11. – P.1162-1165.
 30. Pak L.M., Kemeny N.E., Capanu M. et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: long term results and curative potential // *J Surg Oncol*. – 2018. – V.117. – P.634-643.
 31. Seeber A., Gastl G. Targeted Therapy of Colorectal Cancer // *Oncol Res Treat*. – 2016. – V.39(12). – P.796-802.
 32. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) // *J Clin Oncol*. – 2015. – V.33(1). – P.13-21.
 33. Stintzing S., Modest D.P., Rossius L. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2016. – V.17(10). – P.1426-1434.
 34. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer // *Ann Oncol*. – 2016. – V.27. – P.1386-1422.
 35. Van Cutsem E., Cuyle P., Huijberts S. et al. BEACON CRC study safety lead-in (SLI) in patients with BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC): efficacy and tumor markers [Abst.627] // *J Clin Oncol*. – 2018. – V.36. – P.627.
 36. Wang F., He M.M., Yao Y.C. et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis // *Cell Rep Med*. – 2021. – V.2(9). – P.100383.
 37. Wolf P.S., Park J.O., Bao F. et al. Preoperative chemotherapy and the risk of hepatotoxicity and morbidity after liver resection for metastatic colorectal cancer: a single institution experience // *J Am Coll Surg*. – 2013. – V.216(1). – P.41-49.
 38. Zhang B., Qi L., Wang X. et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma // *Cancer Commun (Lond)*. – 2020. – V. 40(12). – V.711-720.
-