

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 11 (320) Ноябрь 2021

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (320) 2021

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Международной академии наук, индустрии, образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Георгий Асатиани,  
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,  
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания,  
Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,  
Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,  
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,  
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408  
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@geomednews.com](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto:nikopir@geomednews.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).  
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **EDITOR IN CHIEF**

Nicholas Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),  
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),  
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),  
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Konstantin Kipiani - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,  
Giorgi Asatiani, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria,  
Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili,  
Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili,  
Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani,  
Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirvelia, Teymuraz Lezhava,  
Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,  
Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia,  
Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.  
3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.com](http://www.geomednews.com)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

<b>Солдатов Д.В., Староверов И.Н., Сорогин А.Б., Рязанцева Е.В., Лончакова О.М.</b> ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	7
<b>Чернооков А.И., Рамишвили В.Ш., Кандыба С.И., Долгов С.И., Атаян А.А., Хачатрян Э.О.</b> ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ASVAL.....	13
<b>Коломаченко В.И.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ PERICAPSULAR NERVE GROUP БЛОКА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА.....	18
<b>Хоробрых Т.В., Воеводина А.А., Короткий В.И., Гогохия Т.Р., Паталова А.Р., Клаушук А.Е.</b> АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ.....	22
<b>Vorontsova L., Kozachuk A., Kovalenko V.</b> FEATURES OF EJACULATE MICROBIocenosis IN MEN WITH IMPAIRED FERTILITY, DEPENDING ON THE TYPE OF CONSUMED ALCOHOLIC BEVERAGES .....	27
<b>Bondar O., Rybin A., Patskov A., Varabina A.</b> THE QUALITY OF LIFE OF OVARIAN CANCER PATIENTS AS AN INDICATION OF THE EFFECTIVENESS OF PLATINUM-BASED ADJUVANT CHEMOTHERAPY.....	32
<b>Chetverikov S., Maksymovskiy V., Atanasov D., Chetverikov M., Chetverikova-Ovchynnyk V.</b> MULTIPLE INTERVAL DEBULKING SURGERY IN RECURRENT UTERINE SARCOMA (CASE REPORT).....	37
<b>Dvalishvili A., Khinikadze M., Gegia G., Orlov M.</b> COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROSURGICAL ASPECTS OF NEONATAL INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE TREATMENT.....	41
<b>Данилов А.А., Шульга А.В., Горелик В.В.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РИГИДНЫМ ПЛОСКОСТОПИЕМ И ДИСФУНКЦИЕЙ СУХОЖИЛИЯ ЗАДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ .....	46
<b>Вакушина Е.А., Хаджаева П.Г., Григоренко М.П., Григоренко П.А., Картон Е.А., Зарецкая Э.Г.</b> АНАЛИЗ СОРАЗМЕРНОСТИ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН ЛИЦА И ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЧЕЛЮСТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОЙ ОККЛЮЗИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ.....	52
<b>Matsyura O., Besh L., Zubchenko S., Zarembo N., Slaba O.</b> ANALYSIS OF CAUSATIVE FACTORS OF RECURRENT BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN YOUNG CHILDREN .....	59
<b>Клименко Т.М., Сороколат Ю.В., Сердцева Е.А.</b> АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ .....	64
<b>Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z.</b> FEATURES OF THE RESISTANT FORMS OF A SPECIFIC PROCESS AMONG CHILDREN AND TEENAGERS FROM THE MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOUS INFECTION FOCI: CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS .....	70
<b>Yakimenko O., Chernyshova K., Bondar V., Klochko V., Kolomiets S., Tbilveli V.</b> ALDOSTERONE SYNTHASE GENE C-344T POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR OF EARLY LEFT VENTRICULAR REMODELING IN YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY.....	77
<b>Maslovskiy V., Mezhiievskaya I.</b> FEATURES OF THE CORONARY ARTERIES ANATOMICAL LESIONS IN NSTEMI PATIENTS DEPENDING ON THE ASSOCIATION WITH THE INITIAL CLINICAL CHARACTERISTICS.....	85

<b>Manasova G., Golubenko M., Didenkul N., Radchenko Ya., Gladchuk I.</b> CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 COURSE IN PREGNANT WOMEN .....	90
<b>Prokopiv M., Fartushna O.</b> MODERN CLASSIFICATION OF POSTERIOR CIRCULATION STROKE: CLINICAL DECISION MAKING AND DIAGNOSIS (REVIEW).....	96
<b>Tarianyk K., Shkodina A., Lytvynenko N.</b> CIRCADIAN RHYTHM DISORDERS AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN DIFFERENT MOTOR SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE.....	100
<b>Gigiadze E., Jaoshvili T., Sainishvili N.</b> COMPARISON OF THE ASPECT SCORING SYSTEM ON NONCONTRAST CT AND ON BRAIN CT ANGIOGRAPHY IN ISCHEMIC STROKE.....	106
<b>Petkovska L., Babulovska A., Simonovska N., Kostadinovski K., Brezovska J., Zafirova B.</b> FATAL ACUTE ALUMINIUM PHOSPHIDE POISONING - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW WITH REFERENCE TO CURRENT TREATMENT PROTOCOLS AND OUTCOME .....	111
<b>Самсония М.Д., Канделаки М.А., Гибрадзе О.Т., Цанава Т.У., Гварамия Л.Г.</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА OPDIVO (НИВОЛУМАБ) У ИНОПЕРАБЕЛЬНОЙ ПАЦИЕНТКИ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ НОДУЛЯРНОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	116
<b>Зорин Н.А., Казанцева В.А.</b> ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	120
<b>Удовиченко М.М., Рудык Ю.С.</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР).....	126
<b>Pachuashvili T., Maskhulia L., Chutkerashvili T., Akhalkatsi V., Didebeli N.</b> PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC VENTRICULAR PREEXCITATION AMONG GEORGIAN ATHLETES .....	134
<b>Zurabashvili M., Kvanchakhadze R.</b> EVALUATION OF THYROID DISEASE DETECTION AMONG FEMALE POPULATION WITH BREAST PATHOLOGIES IN KVEMO KARTLI REGION (GEORGIA).....	138
<b>Сергеев А.А., Жоржоллиани Ш.Т., Цыганков Ю.М., Агафонов А.В., Городков А.Ю., Бокерия Л.А.</b> СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА МАТЕРИАЛОВ НА ТРОМБОГЕННОСТЬ ПО КОЛИЧЕСТВУ АДГЕЗИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КОНТАКТЕ С НАТИВНОЙ КРОВЬЮ .....	143
<b>Tsagareli M., Kvachadze I., Simone D.</b> ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO CANNABINOIDS IN ADULT MALE MICE: A PILOT STUDY .....	148
<b>Chkadua G., Tsakadze L., Shioshvili L., Nozadze E.</b> Na, K-ATPase AND Cl-ATPase REGULATION BY DOPAMINE .....	153
<b>Mikhaylusov R., Negoduyko V., Pavlov S., Oklei D., Svyrydenko L.</b> DYNAMICS OF ULTRASTRUCTURAL REARRANGEMENTS OF SKELETAL MUSCLE FIBROBLASTS AFTER SIMULATED GUNSHOT SHRAPNEL WOUNDS .....	157
<b>Bezarashvili S.</b> COMPARATIVE HYGIENIC CHARACTERIZATION OF AIR POLLUTION AND ITS IMPACT ON THE TBILISI POPULATION'S HEALTH .....	162
<b>Nikolaishvili N., Chichua G., Muzashvili T., Burkadze G.</b> MOLECULAR MARKERS OF THE PROGRESSION OF CONJUNCTIVAL NEOPLASTIC EPITHELIAL LESIONS .....	167
<b>Вачнадзе В.Ю., Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж., Джохадзе М.С., Мшвилдадзе В.Д.</b> ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ VINCA ROSEA L., ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ .....	172
<b>Gogokhia N., Pochkhidze N., Japaridze N., Bikashvili T., Zhvania M.</b> THE EFFECT OF HIGH INTENSITY WHITE NOISE ON THE ULTRASTRUCTURE OF AXO-DENDRITIC SYNAPSES IN COLLICULUS INFERIOR OF ADULT MALE CATS. QUANTITATIVE ELECTRON MICROSCOPIC STUDY.....	178

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА OPDIVO (НИВОЛУМАБ) У ИНОПЕРАБЕЛЬНОЙ ПАЦИЕНТКИ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ НОДУЛЯРНОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

<sup>1,2</sup>Самсония М.Д., <sup>1,2</sup>Канделаки М.А., <sup>1</sup>Гибрадзе О.Т., <sup>1</sup>Цанава Т.У., <sup>1</sup>Гварамия Л.Г.

<sup>1</sup>Кутаисский государственный университет им. Ак. Церетели, медицинский факультет;

<sup>2</sup>Фармацевтическая компания – Legion “Provisus”, Кутаиси, Грузия

Меланома – одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека, которая рано метастазирует лимфогенным и гематогенным путем и устойчива к системной полихимиотерапии [1]. Нодулярная (узловая) меланома составляет около 30% всех меланом кожи и наиболее часто локализуется на неизмененной (внешне здоровой) коже конечностей, спины, шеи и головы [2]. Обычно, нодулярная меланома представляет собой небольшой, безболезненный узел плотной консистенции, однако по мере экзофитного роста, объем новообразования резко увеличивается, появляются метастазы в регионарных лимфатических узлах, опухоль изъязвляется и кровоточит [7,13].

В настоящее время, основным методом лечения нодулярной меланомы является хирургическое вмешательство – иссечение опухоли в едином блоке с окружающей кожей, подкожной клетчаткой и подлежащей фасцией с одновременной биопсией сигнальных лимфатических узлов [2,6,8,9]. В плане прогноза, важное значение имеет анатомическая локализация меланомы кожи, в частности установлено, что новообразования, расположенные в области головы и шеи, имеют более неблагоприятный прогноз в сравнении с опухолями, расположенными на конечностях [6,8]. Однако, даже своевременное радикальное лечение больных с первичной меланомой кожи не всегда может предотвратить возникновение рецидива болезни, и с учетом низкой эффективности химиотерапии с дакарбазином, темозоломидом и ломустиним, прогноз остается неблагоприятным [1,2,6,8]. Следует подчеркнуть, что биологическое поведение опухолевых клеток в организме - опухоленосителя, в основном, определяется точковыми мутациями в ключевом онкогене BRAF. В результате вышеуказанных изменений, у пациентов с положительной BRAF-мутацией, имеет место активация митогенного сигнала по пути MAPK/ERK [3-5,10,12,14] и быстрое прогрессирование болезни. Благодаря идентификации спектра мутаций в клетках меланомы, стало возможным создание низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента BRAF (вемурафениб, дабрафениб). Однако, применение препаратов этой группы (в отличие от блокаторов иммунных контрольных точек), у пациентов с нормальным статусом гена BRAF может сопровождаться усилением инвазивного роста новообразования, что чревато труднопрогнозируемыми последствиями [5,10,12,14,18]. Поэтому весьма актуально, еще до начала лечения, четко определить молекулярно-генетические подтипы опухоли.

Внедрение в клиническую онкологию моноклональных антител – ингибиторов блокаторов иммунного ответа (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб и т.д.) совершило революционный прорыв в области лечения иноперабельных больных [11,15,20-21]. Эти гуманизированные моноклональные антитела (особенно после замены Fc и Fv фрагментов мышинных антител человеческими) селективно блокируют взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) и активируют пролиферацию

T-клеток с развитием полноценного иммунного ответа на все субклоны неопластически трансформированных клеток (с учетом генетической гетерогенности), в результате чего наблюдается быстрый регресс опухоли даже на стадии клинической манифестации процесса [15,18,21].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности ниволумаба (Opdivo) в монорежиме, у неоперабельной пациентки с местным рецидивом нодулярной меланомы (10х6х6 см), с положительной BRAF мутацией и многочисленными очаговыми изменениями в легких, которые образовались после хирургического вмешательства и шести циклов адьювантной полихимиотерапии по схеме - цисплатин, винбластин, дакарбазин.

**Случай из практики.** Больная Т., 1952 г.р. Возраст на момент постановки диагноза - 66 лет. Анамнез заболевания: 01.10.2018. При обследовании у онколога (в частной клинике) обнаружено малосмещаемое, опухолевое образование на коже (4х4х3 см), плотной консистенции, в области шеи справа (рядом с околоушной слюнной железой). Произведена биопсия. В материале морфологически диагностирована меланома. 15.10.2018. выполнено КТ исследование органов грудной клетки и брюшной полости с контрастом, выявлены многочисленные метастазы в легких. Клинический диагноз – нодулярная меланома (T<sub>4b</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1c</sub>). 26.10.2018 проведено широкое иссечение опухоли (в едином блоке с окружающей кожей, подкожной клетчаткой), лимфодиссекция и правосторонняя паротидэктомия. на разную глубину дермы и подкожной жировой клетчатки), метастатическое поражение лимфатических узлов шеи и правой околоушной слюнной железы, (ИГХ: Гистологическое заключение: меланома (выявлена инвазия атипичных меланоцитов S100+, Melan A +, HMB45 +, AE1/AE3 -, p53 +, vim +, a sma – слабо позитивный, Ki67+), BRAFmut, функциональный статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - 1320 Ед/л (N <308 Ед/л). С 11.2018 по 05.2019 г. назначена адьювантная полихимиотерапия по схеме - цисплатин, винбластин, дакарбазин (CVD), всего 6 циклов. 10.08.2019 – выполнено КТ-исследование органов грудной клетки и брюшной полости с контрастом, что подтвердило прогрессирование заболевания в динамике: местный рецидив (7х6х6 см) в послеоперационном рубце, увеличение лимфатических узлов средостения, появление новых очаговых образований в легких, снижение массы тела и резкое усиление болевого синдрома. Назначена паллиативная терапия.

Спустя месяц после начала паллиативной терапии пациентка в очень тяжелом состоянии переведена в турецкую клинику (Acibadem Maslak Hospital), где выполнена позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой в режиме “все тело” (рис. 1) и рекомендовано применение препарата опдиво (ниволумаб) в дозе 240 мг (в/в), с интервалом 14 дней. Всего назначено 5 курсов.

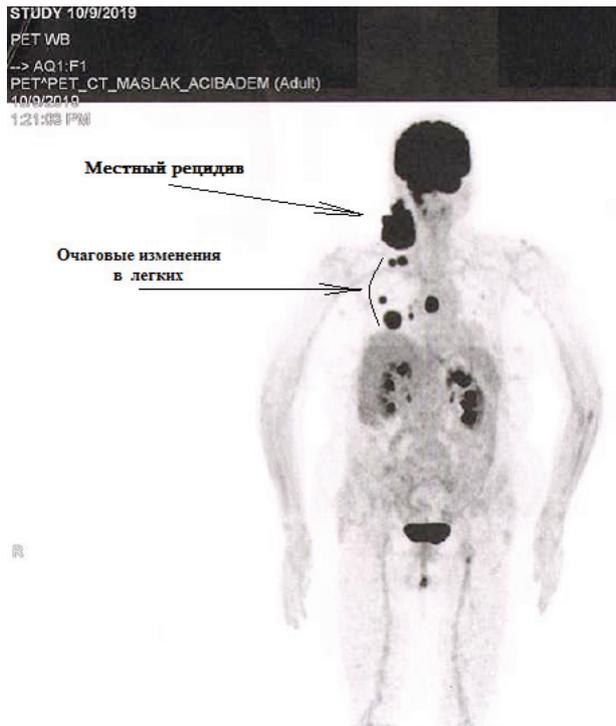


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ФДГ18 исследование в режиме “все тело” - местный рецидив (10х6х6 см) в послеоперационном рубце и очаговые образования в легких (после оперативного вмешательства и 6 циклов полихимиотерапии)

В результате трех курсов анти-PD1 терапии местный рецидив начал резко уменьшаться в размерах, а через 5 курсов вовсе наблюдался полный регресс как местного рецидива, так и многочисленных метастазов в легких. 07.10.2020 – выполнено МРТ области шеи - местный рецидив не обнаружен (рис. 2). Состояние больной удовлетворительное. На фоне применения ниволумаба (в дозе 240 мг с интервалом 14 дней) развитие иммуноопосредованных побочных эффектов не наблюдалось. Пациентка чувствует себя хорошо, боль не испытывает, однако отмечает слабость в верхних конечностях. Больная отказалась от приема анальгетиков и ведет активный образ жизни

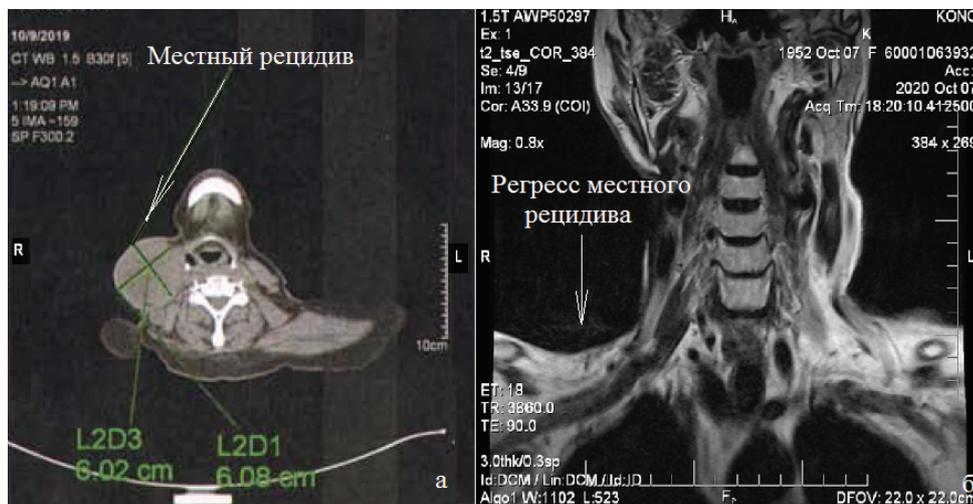


Рис. 2. Регресс местного рецидива по данным КТ и МРТ исследования области шеи).  
а - местный рецидив до лечения; б - после применения ниволумаба

(ECOG 0). Содержание ЛДГ в пределах нормы (220 Ед/л).

Из приведенного клинического случая очевидно, что назначение ингибитора блокаторов иммунного ответа - ниволумаба для лечения рецидивной меланомы, показало высокую эффективность даже в режиме монотерапии, без использования низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента BRAF. На основании клинического фармакологического анализа и оценок безопасности ниволумаба рекомендована схема приема - 240 мг каждые две недели (в качестве адъювантной терапии), указанный режим дозирования часто используется во многих передовых профильных учреждениях [10-11,19].

Как известно, иммунологические контрольные точки – это система ингибиторных механизмов, которые с одной стороны, участвуют в регуляции активации иммунного ответа и модулируют его (препятствуют запуску аутоиммунных реакций), а с другой стороны, при развитии злокачественной опухоли блокируют противоопухолевую активность лимфоцитов, что позволяет неопластически трансформированным клеткам ускользать из-под надзора иммунной системы организма-опухоленосителя [11,15-18,21].

На клетках многих типов злокачественных опухолей (меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника) и опухолевого микроокружения, а также на активированных макрофагах и дендритных клетках интенсивно экспрессируются определенные лиганды (PDL1, PDL2), которые, взаимодействуя с рецепторами PD1 и CTLA4, играют значимую роль в иммунном гомеостазе. В организме здорового человека они предотвращают запуск аутоиммунных заболеваний (чрезмерное повреждение клеток при активации иммунной системы), а во время беременности подавляют иммунную систему матери, обеспечивая выживание плода - аллотрансплантата. При онкопатологиях в результате PD1/PDL1/PDL2 взаимодействия, происходит блокада активации и пролиферации Т-лимфоцитов, продукции ими цитокинов и хемокинов, направленных против неопластически трансформированных клеток, и иммунная система не может воспрепятствовать росту опухоли. В связи с этим, активация PD1/PDL1/PDL2 путей считается одним из ключевых механизмов развития иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях и поэтому, рецептор PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2 являются перспективными терапевтическими мишенями [5,10,12,14,18].

Специфика действия ингибиторов блокаторов иммунного ответа состоит в том, что эти гуманизированные моноклональные антитела блокируют взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PDL1 и PDL2) на поверхности иммунокомпетентных клеток. В результате такого взаимодействия активируется пролиферация Т-клеток, секреция цитокинов и прекращается ускользание опухоли из-под иммунологического надзора. Клинические исследования показали, что диапазон действия ниволумаба и пембролизумаба весьма широк и не ограничивается только меланомой и немелкоклеточным раком легкого, что свидетельствует об единых механизмах развития иммуносупрессии при опухолевых процессах различного генеза и перспективности применения ингибиторов блокаторов иммунного ответа [11,14,18-21].

На основании клинического фармакологического анализа, во многих исследованиях подтверждена высокая эффективность анти-PD1 терапии при злокачественных новообразованиях, в отличие от полихимиотерапии, однако развитие иммуноопосредованных побочных эффектов (пневмонит, гипофизит, недостаточность коры надпочечников) могут представлять реальную угрозу для жизни онкопациента [14-15,17,19-21] и потребовать от врача прекращения лечения.

Знание молекулярных основ механизмов развития иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях позволяет идентифицировать те терапевтические мишени, воздействие на которых блокирует процесс уклонения неопластически трансформированных клеток от распознавания иммунной системой организма-опухоленосителя. Применение ингибитора контрольных точек – ниволумаба в монорежиме у пациентки с местным рецидивом нодулярной меланомы, с положительной BRAF мутацией и многочисленными очаговыми изменениями в легких, даже в терминальной стадии, обеспечило полный регресс рецидива и существенно увеличило продолжительность жизни иноперабельной онкопациентки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Blank CU, Reijers ILM, Pennington T, et al. First safety and efficacy results of PRADO: A phase II study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38; 15S.
- Corrie PG, Marshall A, Nathan PD, et al. Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: survival analysis of the AVAST-M trial. *Ann Oncol* 2018; 29:1843.
- Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T.N. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2135-47.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949-54.
- Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:358.
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. *J Clin Oncol* 2020; 38;15S.
- Haydu LE, Lo SN, McQuade JL, et al. Cumulative Incidence and Predictors of CNS Metastasis for Patients With American Joint Committee on Cancer 8th Edition Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38:1429.
- Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:3441.
- Hauschild A, Dummer R, Santinami M, et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. *J Clin Oncol* 2020; 38;15S.
- Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 Receptor and Its Ligands PD-L1 and PD-L2 in Cancer Immunotherapy. *Onkopediatria.* 2017; 4(1):49–55. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1684)
- Lebbé C, Meyer N, Mortier L. et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:867.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813.
- Madu MF, Franke V, Van de Wiel BA, et al. External validation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition melanoma staging system: who needs adjuvant treatment? *Melanoma Res* 2020; 30:185.
- Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:510.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine* [early online publication]. November 16, 2014.
- Samsonia MD, Gibradze OT, Kandelaki MA, Chankseliani GS, Tevdoradze DI. Oncotropic viruses and antitumor autovaccines (review). *Georgian Med News*, 2011, 194: 19-23.
- Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu., Kaperko D.A., Kutekhova G.V. Immune Response Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumor Agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020; 8(1): 9-22.
- Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol* 2020; 38:567.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *Journal of Clinical Oncology* [early online publication]. March 3, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.
- Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395:1558.

SUMMARY

**EVALUATION OF THE EFFICACY OF THE DRUG OPDIVO (NIVOLUMAB)  
IN A PATIENT DIAGNOSED WITH UNRESECTABLE SKIN MELANOMA,  
POSITIVE BRAF MUTATION AND DISEASE DISSEMINATION (CASE REPORT)**

<sup>1,2</sup>Samsonia M., <sup>1,2</sup>Kandelaki M., <sup>1</sup>Gibradze O., <sup>1</sup>Tsanava T., <sup>1</sup>Gvaramia L.

<sup>1</sup>Akaki Tsereteli State University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, Kutaisi;

<sup>2</sup>Pharmaceutical company - Legion "Provisus", Kutaisi, Georgia

The case was analyzed for response to nivolumab (Opdivo) monotherapy in a patient with recurrent skin melanoma (10x6x6 cm) and disease dissemination (with multiple lung metastasis), positive for BRAF mutation that followed upon the local therapy (surgical excision) and 6 cycles of adjuvant chemotherapy (at CVD regimen - cisplatin, vinblastine, dacarbazine).

Histological results: melanoma. Immunohistochemical: S 100-positive; Melan A - positive; HMB45 - positive, AE1/AE3 - negative, p53 - positive in most cells, vim - positive,  $\alpha$  sma - weak in most cells, Ki67 - positive in 20%, BRAFmut, ECOG performance status 1, LDH - 1320 U/L (N <308 U/L). The effective treatment available for metastatic or unresectable melanoma, Opdivo (nivolumab) was given at a dose of 240 mg every two weeks. Overall, 5 courses were indicated.

Local recurrence of melanoma at the site of the primary excision began to resolve after 3 courses of immunotherapy with checkpoint inhibitor (nivolumab) which led to a significant decrease in the size of the cancer. And 5 courses of nivolumab therapy demonstrated complete regression of local recurrence

and multiple lung metastases. No locoregional recurrence was found on MRI of the neck area. The patient's condition is now satisfactory. She doesn't feel pain and refuses to take pain relievers, leads an active lifestyle (ECOG 0). Serum level of LDH is within normal limits.

Currently, the targeted therapy with low molecular weight selective inhibitors of mutant BRAF (vemurafenib, dabrafenib) and immune checkpoint blockers (nivolumab, pembrolizumab) is generally recommended for unresectable skin melanoma patients bearing BRAF mutations. Despite this dual treatment strategy, the use of even one nivolumab (in monoregimen), showed complete regression of both - the local recurrence and multiple lung metastases in the case of a positive BRAF mutation and substantially improved the survival of inoperable cancer patient.

**Keywords:** melanoma patients positive for BRAF mutation, polychemotherapy at CVD - regimen of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, local recurrence and multiple lung metastases, checkpoint inhibitors, nivolumab (Opdivo), survival.

РЕЗЮМЕ

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА OPDIVO (НИВОЛУМАБ) У ИНОПЕРАБЕЛЬНОЙ ПАЦИЕНТКИ  
С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ НОДУЛЯРНОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ  
И МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)**

<sup>1,2</sup>Самсония М.Д., <sup>1,2</sup>Канделаки М.А., <sup>1</sup>Гибрадзе О.Т., <sup>1</sup>Цанав Т.У., <sup>1</sup>Гварамия Л.Г.

<sup>1</sup>Кутаисский государственный университет им. Ак. Церетели, медицинский факультет;

<sup>2</sup>Фармацевтическая компания - Legion "Provisus", Кутаиси, Грузия

Описан случай применения ниволюмаба (Opdivo) в монорежиме у пациентки с местным рецидивом (10x6x6 см) нодулярной меланомы с положительной BRAF-мутацией и многочисленными очаговыми изменениями в легких, которые образовались после хирургического вмешательства и шести циклов адъювантной полихимиотерапии по схеме - CVD (цисплатин, винбластин, дакарбазин). Гистологическое заключение: меланома, ИГХ: S100+, Melan A +, HMB45 +, AE1/AE3 -, p53 +, vim +,  $\alpha$  sma - слабо позитивный, Ki67+, BRAFmut, функциональный статус по шкале ECOG 1, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - 1320 Ед/л (N <308 Ед/л). Для лечения неоперабельной формы меланомы препарат Opdivo (ниволумаб) применен в дозе 240 мг (в/в) с интервалом 14 дней. Всего назначено 5 курсов. В результате трех курсов иммунотерапии местный рецидив начал резко уменьшаться в размерах, а через 5 курсов наблюдался полный регресс как местного рецидива, так

и многочисленных метастазов в легких. После выполнения МРТ области шеи местный рецидив не обнаружен. Состояние больной удовлетворительное, чувствует себя хорошо, боли не испытывает, отказалась от приема анальгетиков и ведет активный образ жизни (ECOG 0). Содержание ЛДГ в пределах нормы.

Несмотря на то, что для лечения пациентов с неоперабельной меланомой кожи с положительной BRAF-мутацией рекомендуют использовать комбинацию низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента BRAF (вемурафениб, дабрафениб) и блокаторов контрольных сигнальных точек (ниволумаб, пембролизумаб), применение только ниволюмаба (в монорежиме) обеспечило полный регресс как местного рецидива, так и многочисленных метастазов в легких при меланоме с положительной BRAF-мутацией и увеличило продолжительность жизни иноперабельной онкопациентки.

## რეზიუმე

პრეპარატ ოპდივოს (ნივოლუმები) ეფექტურობის შეფასება ადგილობრივი რეციდივით და ფილტვებში მრავალრიცხოვანი მეტასტაზებით ინოპერაბელურ პაციენტში დიაგნოზით - BRAF-მუტაცია პოზიტიური კვანძოვანი მელანომა (კლინიკური შემთხვევა)

<sup>1</sup>მ. სამსონია, <sup>2</sup>მ. კანდელაკი, <sup>1</sup>ო. ღიბრაძე, <sup>1</sup>თ. ცანავა, <sup>1</sup>ლ. გვარამია

<sup>1</sup>აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ქუთაისი;  
<sup>2</sup>ფარმაცევტული კომპანია Legion "Provisus", ქუთაისი, საქართველო

აღწერილია ინოპერაბელურ ონკოპაციენტში პრეპარატის – ოპდივოს (ნივოლუმები) მონორეჟიმში გამოყენების კლინიკური შემთხვევა. პაციენტს დიაგნოზით - BRAF-მუტაცია პოზიტიური კვანძოვანი მელანომა, ქირურგიული ჩარევის და – ცისპლატინი, ვინბლასტინი, დაკარბაზინი 6 კურსის შემდეგ განუვითარდა ადგილობრივი რეციდივი (10x6x6 სმ) და მრავალრიცხოვანი მეტასტაზები ფილტვებში.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები: S100+, Melan A +, HMB45 +, AE1/AE3 -, p53 +, vim +, a sma – სუსტად დადებითი, Ki67+, BRAFmut. პაციენტის ფუნქციონალური სტატუსი - ECOG 1, LDH – 1320 ერთ/ლ (N <308 ერთ/ლ). ნივოლუმები გამოყენებული იყო დოზით 240 მგ ი/ვ, ინტერვალით 14 დღე. ჩატარდა 5 კურსი. იმუნოთერაპიის 3 კურსის შემდეგ ადგილობრივმა რეციდივმა დაიწყო ზომებში შემცირება, 5 კურსის ფონზე კი საერთოდ გაქრა ფილტვებში არსებულ მრავალრიცხოვან მეტასტაზებთან ერთად. მრტ კვ-

ლევის მონაცემებით ადგილობრივი რეციდივი არ დაფიქსირდა. პაციენტის მდგომარეობა დამაკმაყოფილებელია. ანალგეზიურ საშუალებების მიღების აუცილებლობა გამოირიცხა და პაციენტი დაუბრუნდა ცხოვრების ჩვეულ რიტმს (ECOG 0). ლაქტატდეჰიდროგენაზას შემცველობა სისხლში არის ნორმის ფარგლებში.

მიუხედავად იმისა, რომ ინოპერაბელური (BRAF-მუტაცია პოზიტიური), კანის მელანომის დროს რეკომენდებულია საკონტროლო სასიგნალო წერტილების ბლოკატორების (ნივოლუმები, პემბროლიზუმები) და მუტირებული ფერმენტის (BRAF) ინჰიბიტორების (გემურაფენიბი, დაბრაფენიბი) კომბინაციის გამოყენება, მხოლოდ ნივოლუმებმა მონორეჟიმში უზრუნველყო ადგილობრივი რეციდივის და ფილტვებში არსებული მრავალრიცხოვანი მეტასტაზების სრული რეგრესი, რაც დადებითად აისახა ინოპერაბელური პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე.

## ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Зорин Н.А., Казанцева В.А.

*Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина*

Данные литературы свидетельствуют о том, что от разрыва артериальных аневризм (АА) головного мозга погибают от 25 до 35% пациентов. При этом от повторного кровотечения (ПК) из АА, которое чаще случается в течение первых 2-3 недель после разрыва, погибает еще до 35%. Наиболее высокий риск ПК отмечается в первые 24 часа - 9-17% пациентов [8,9,11,12,23]. Чаще в литературе употребляется термин «повторный разрыв», однако на самом деле – это не новый разрыв в новом месте аневризматической стенки, а ПК из ранее образованного отверстия, прикрытого тромбом. В случаях, когда разрыв аневризмы не приводит к летальному исходу, кровотечение останавливается, как правило, спустя считанные секунды, реже может продолжаться несколько минут, что удается визуализировать при эндоваскулярном выключении АА, когда в ходе операции случается интраоперационный разрыв. На мониторе видно, как контраст выходит за границы АА, вначале стремительно, затем все мед-

леннее, и, наконец, спустя 2-3 минуты, выход контраста за пределы АА прекращается. В случаях, когда кровотечение продолжается более 10 минут, это, как правило, приводит к резкому повышению внутричерепного давления (ВЧД). Повышение ВЧД, в свою очередь, влечет резкое снижение перфузии мозга [4,5], что ангиографически проявляется феноменом «стоп-контраст» или иначе «псевдокаротидотромбозом», когда контраст, введенный во внутреннюю сонную артерию (ВСА), доходит только до основания черепа, не проникая в интракраниальные сосуды. Такая ситуация часто приводит к летальному исходу. В случаях, когда кровотечение из АА не является несовместимым с жизнью, оно останавливается в течение нескольких секунд, что происходит благодаря следующим факторам: ангиоспазм несущей артерии, повышение ВЧД, приводящее к снижению градиента давления внутри аневризмы и в окружающей аневризму цистерне, и, как следствие, замедление тока крови через