

**КРЕАТИВНАЯ  
ХИРУРГИЯ *и*  
ОНКОЛОГИЯ**

**CREATIVE  
SURGERY *and*  
ONCOLOGY**

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

**Том 9, № 4, 2019**  
**Vol. 9, No. 4, 2019**

**16+**

[HTTP://SURGONCO.RU](http://SURGONCO.RU)



# КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 9, № 4, 2019

ISSN 2076-3093 (Print)  
ISSN 2307-0501 (Online)

## Главный редактор

**Павлов Валентин Николаевич,**

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума РОО «Российское общество урологов», председатель Башкортостанского отделения РОО «Российское общество урологов», член Европейской ассоциации урологов

## Заместители главного редактора

**Ганцев Шамиль Ханафиевич,**

член-корреспондент АН РБ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

**Плечев Владимир Вячеславович,**

член-корреспондент АН РБ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

## Ответственный секретарь

**Ишметов Владимир Шамильевич,**

д.м.н., проректор по воспитательной и социальной работе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии

## Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)  
В.А. Вишневецкий — д.м.н., профессор (Москва)  
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)  
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)  
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара)  
О.Н. Липатов — д.м.н., профессор (Уфа)  
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)  
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа)  
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа)  
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск)  
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)  
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — д.м.н., профессор (Регенсбург, Германия)  
Казуо Умегава (Kazuо Umezawa) — профессор (Нагакуте, Япония)  
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — д.м.н., профессор (Гейдельберг, Германия)  
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — д.м.н., профессор (Лейпциг, Германия)  
Стефан Пост (Stefan Post) — д.м.н., профессор (Гейдельберг, Германия)  
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — д.м.н., профессор (Регенсбург, Германия)

## Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск А.В. Самородов

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка О.А. Юнина

## Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Адрес редакции и издателя:

450008, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, оф. 625  
тел./факс: +7 (347) 273-56 -97  
<http://surgonco.ru>  
e-mail: [csurgonco@mail.ru](mailto:csurgonco@mail.ru)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России  
г. Уфа, 2009

# CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 9, No. 4, 2019

ISSN 2076-3093 (Print)  
ISSN 2307-0501 (Online)

## Editor in Chief

**Valentin N. Pavlov,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

## Deputy Chief Editor

**Shamil Kh. Gantsev,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Scientific Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education of Bashkir State Medical University

**Vladimir V. Plechev,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

## Executive Editor

**Vladimir Sh. Ishmetov,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Educational and Social Work of Bashkir State Medical University, Professor of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Cardiovascular and Roentgenosurgery and the Interventional Radiology Department

## Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)

Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshkin — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara, Russia)

Oleg N. Lipatov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)

Fedor V. Moiseenko — Doctor of Medical Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Makhmud V. Timerbulatov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)

Aleksey A. Fokin — Doctor of Medical Sciences, Professor (Chelyabinsk, Russia)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Tomsk, Russia)

Wolf F. Wieland — Doctor med., Professor (Regensburg, Germany)

Kazuo Umezawa — Professor (Nakagute, Japan)

Lucas M. Wessel — Doctor med., Professor (Heidelberg, Germany)

Sergey A. Leontyev — Doctor med., Professor (Leipzig, Germany)

Stefan Post — Doctor med., Professor (Heidelberg, Germany)

Hans J. Schlitt — Doctor med., Professor (Regensburg, Germany)

## Editorial office

**Managing editor** Natalya R. Kobzeva

**Issuing editor** Aleksandr V. Samorodov

**Translator** Yuliana K. Ksenofontova

**Secretary** Natalya V. Ponkratova

**Design and Artwork** Olga A. Yunina

## Founder of the journal

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

## Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., of. 625, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan  
Tel./fax: +7 (347) 273-56-97  
<http://surgonco.ru>  
e-mail: [csurgonco@mail.ru](mailto:csurgonco@mail.ru)

The journal is registered by the Federal service for supervision in the sphere of communication, information technologies and mass communications on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 from 29.05.2017 — print edition)

© Bashkir State Medical University  
Ufa, 2009

# КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 9, № 4, 2019

Содержание

## ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- В.В. Гайнуллин, Т.Б. Минасов, М.М. Багаутдинов, А.А. Ахмельдинова, Е.Р. Якупова, Э.И. Мухаметзянова, Д.Р. Ахмельдинов, Р.Д. Кабиров**  
Морфологические аспекты повреждений проксимального отдела плечевой кости у разных возрастных групп.....247
- Р.Ф. Шавалиев, М.М. Миннуллин, Р.А. Зефиоров, Р.Н. Ахундов, А.Ж. Баялиева, Ш.Д. Гарданов**  
Клиническая эффективность применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита.....254
- Э.И. Канкумашева, Ч.Х. Валиахметова**  
Лимфомы клеток мантийной зоны. Новые возможности диагностики и лечения (эпидемиологическое исследование).....261
- Ш.Х. Ганцев, Р.А. Рустамханов, Ш.Р. Кзыргалин, Д.С. Турсуметов**  
Неолимфогенез и иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов при раке молочной железы.....266
- И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, А.Е. Визгалова**  
Компьютерная томография всего тела в диагностике политравмы. Анализ десятилетнего опыта.....273

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- А.В. Яриков, А.П. Фраерман, В.А. Леонов, О.А. Перльмуттер, С.Е. Тихомиров, А.В. Яксаргин, П.В. Смирнов**  
Краниопластика: обзор материалов и методик.....278
- К.С. Гумерова, Г.М. Сахаутдинова, И.М. Полякова**  
Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований.....285
- Р.А. Рустамханов, К.Ш. Ганцев, Д.С. Турсуметов**  
Третичные лимфоидные структуры и прогноз при раке (краткий обзор).....293
- О.А. Бейлерли, И.Ф. Гареев, В.Н. Павлов, Shiguang Zhao, Xin Chen, В.В. Кудряшов**  
Экзосомальные длинные некодирующие РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при раке.....297

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- С.П. Мужиков, М.Ю. Еременко, Ю.С. Кузнецов**  
Удаление десмоида прямой мышцы живота с укреплением мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом.....305

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- О.А. Бейлерли, Shiguang Zhao, И.Ф. Гареев, Xin Chen**  
Диагностика и терапия аденом гипофиза.....311
- О.В. Галимов, В.О. Ханов, Р.Р. Сайфуллин, Д.О. Галимов, М.А. Каримов**  
Измерение анатомических структур во время лапароскопических вмешательств.....317

## ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- Ш.Х. Ганцев**  
Кафедра онкологии Башкирского государственного медицинского университета: от становления к новым горизонтам.....320

### ORIGINAL STUDIES

- Vadim V. Gainullin, Timur B. Minasov, Mirzagit M. Bagautdinov, Aigul A. Akhmeldinova, Ekaterina R. Yakupova, Elvina I. Mukhametzhanova, Damir R. Akhmeldinov, Rakhimbai D. Kabirov**  
247..... Morphological Aspects of Proximal Humerus Fractures in Different Age Groups
- Rafajel' F. Shavaliyev, Marsel' M. Minnullin, Ruslan A. Zefirov, Rustam N. Akhundov, Ainagul Zh. Bayalieva, Shamil' D. Gardanov**  
254..... Clinical Efficacy of Enteral Saline Solution When Used as Part of Combined Treatment for Various Forms of Acute Pancreatitis
- Elza I. Kankumasheva, Chulpan Kh. Valiakhmetova**  
261..... Mantle Zone Cell Lymphomas. New Opportunities for Diagnosis and Treatment (Epidemiological Research)
- Shamil Kh. Gantsev, Rasul A. Rustamkhanov, Shamil R. Kzyrgalin, Davlat S. Tursumetov**  
266..... Neolymphogenesis and Immunohistochemical Study of Lymph Nodes in Breast Cancer
- Ilgiz F. Gareev, Ozal A. Beylerli, Alisa E. Vizgalova**  
273..... Full-body CT scan in Polytrauma Diagnosis. Analysis of Ten Years' Experience

### LITERATURE REVIEW

- Anton V. Yarikov, Aleksandr P. Fraerman, Vasiliy A. Leonov, Olga A. Perlmutter, Sergey E. Tikhomirov, Aleksey V. Yaksargin, Petr V. Smirnov**  
278..... Cranioplasty: Materials and Methods Review
- Kamila S. Gumerova, Gyulnar M. Sakhautdinova, Irina M. Polyakova**  
285..... Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods
- Rasul A. Rustamkhanov, Kamil Sh. Gantsev, Davlat S. Tursumetov**  
293..... Tertiary Lymphoid Structures and Cancer Prognosis (Brief Review)
- Ozal A. Beylerli, Ilgiz F. Gareev, Valentin N. Pavlov, Shiguang Zhao, Xin Chen, Valentin V. Kudriashov**  
297..... Exosomal Long Non-Coding Rnas as Cancer Biomarkers and Therapeutic Targets

### CLINICAL CASE

- Stanislav P. Muzhikov, Marina Yu. Eremenko, Yuriy S. Kuznetsov**  
305..... Removing Rectus Abdominis Muscle Desmoid Tumour with Mesh Implant Reinforcement of Musculoaponeurotic Layer

### BRIEF COMMUNICATIONS

- Ozal A. Beylerli, Shiguang Zhao, Ilgiz F. Gareev, Xin Chen**  
311..... Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas
- Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Rustam R. Saifullin, Dmitry O. Galimov, Marat A. Karimov**  
317..... Anatomical Changes During Laparoscopic Procedures

### LETTER TO THE EDITORIAL OFFICE

- Shamil Kh. Gantsev**  
320..... Department of Oncology of Bashkir State Medical University: from Early Days to New Horizons

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-247-253>



# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ У РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

В.В. Гайнуллин<sup>1</sup>, Т.Б. Минасов<sup>2</sup>, М.М. Багаутдинов<sup>1</sup>, А.А. Ахмельдинова<sup>2</sup>, Е.Р. Якупова<sup>2</sup>, Э.И. Мухаметзянова<sup>2</sup>,  
Д.Р. Ахмельдинов<sup>2</sup>, Р.Д. Кабиров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городская больница № 1, Россия, 452616, г. Октябрьский, ул. Кувыкина, 30

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Минасов Тимур Булатович, e-mail: m004@yandex.ru

**Введение.** Переломы проксимальной части плечевой кости — это травма, которая составляет до 12% от числа всех переломов костей скелета и до 65% от переломов плечевой кости. От 13 до 16% переломов в данном сегменте имеют многооскольчатый характер с импрессиией костной ткани, что значительно усложняет задачу внутренней фиксации. Цель данного исследования — проанализировать гендерную и возрастную структуру пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости, а также морфологические особенности данных повреждений.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ эпидемиологических и морфологических параметров пациентов, прооперированных по поводу повреждений проксимального отдела плечевой кости на базе отделения травматологии и ортопедии ГБУЗ РБ ГБ № 1 г. Октябрьский за период с ноября 2010 по ноябрь 2016 г.

**Результаты и обсуждение.** Значительное увеличение количества переломов проксимального отдела плечевой кости (более чем в 3 раза) регистрируется у женщин в возрастной группе 50–65 лет, у мужчин в возрастной категории 55–60 лет. Увеличение количества повреждений у женщин, несомненно, обусловлено перименопаузальными изменениями костного метаболизма. Анализ характера и морфологических особенностей переломов у женщин старших возрастных групп свидетельствует о большей распространенности нестабильных повреждений типа I.1.B и I.1.C по классификации АО/ASIF, что опять-таки обусловлено деминерализацией сегмента на фоне сопутствующих обменно-метаболических нарушений системного характера. Выявленные особенности свидетельствуют о необходимости периоперационного мониторинга параметров костного метаболизма.

**Заключение.** Морфология и типы переломов зависят от возраста пациента и качества кости. Значительный рост данной патологии у женщин перименопаузального возраста говорит об изменениях метаболизма в костях, вследствие чего необходим мониторинг костного метаболизма в периоперационный период.

**Ключевые слова:** плечевая кость, перелом, возрастные факторы, половые факторы, перименопауза, костный метаболизм, периоперационный период, перелома иммобилизация

**Для цитирования:** Гайнуллин В.В., Минасов Т.Б., Багаутдинов М.М., Ахмельдинова А.А., Якупова Е.Р., Мухаметзянова Э.И., Ахмельдинов Д.Р., Кабиров Р.Д. Морфологические аспекты повреждений проксимального отдела плечевой кости у разных возрастных групп. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):247–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-247-253>

Гайнуллин  
Вадим Владимирович —  
врач—травматолог-ортопед  
отделения травматологии  
и ортопедии, e-mail:  
Vadimgainullin@mail.ru, тел.:  
89273157578, orcid.org/0000-  
0003-1425-1380  
Минасов  
Тимур Булатович —  
д.м.н., профессор кафедры  
травматологии и ортопедии  
с курсом ИДПО, e-mail:  
m004@yandex.ru, orcid.  
org/0000-0003-1916-3830  
Багаутдинов  
Миразигит Мусавирович —  
зав. отделением травматологии  
и ортопедии,  
e-mail: mirzagit.bagautdinov@  
yandex.ru, orcid.org/0000-  
0002-5766-1390  
Ахмельдинова  
Айгуль Абузаровна —  
аспирант кафедры травма-  
тологии и ортопедии с  
курсом ИДПО, e-mail: aigul.  
ahmeldinova@yandex.ru, orcid.  
org/0000-0002-7536-2554  
Якупова  
Екатерина Ришатовна —  
студент 5-го курса лечеб-  
ного факультета, e-mail: katu-  
yakupova1@yandex.ru, orcid.  
org/0000-0002-5496-0766  
Мухаметзянова  
Эльвина Ильшатовна —  
студент 6 курса лечебного  
факультета, e-mail: elvina-  
muhametzyanova@mail.ru,  
orcid.org/0000-0002-9642-8882  
Ахмельдинов  
Дамир Римович —  
аспирант кафедры травма-  
тологии и ортопедии с  
курсом ИДПО, orcid.org/0000-  
0003-2357-2813  
Кабиров  
Рахимбай Джалолович —  
ординатор кафедры травма-  
тологии и ортопедии  
с курсом ИДПО, e-mail:  
rakhimbai.kabirov.96@inbox.  
ru, orcid.org/0000-0002-8886-  
3390

## MORPHOLOGICAL ASPECTS OF PROXIMAL HUMERUS FRACTURES IN DIFFERENT AGE GROUPS

**Gainullin Vadim**

**Vladimirovich** —  
Orthopaedic Traumatologist  
of the Department of  
Traumatology and  
Orthopedics, e-mail:  
Vadimgainullin@mail.ru, tel.:  
89273157578, orcid.org/0000-  
0003-1425-1380

**Minasov Timur Bulatovich** —

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of the Department of  
Traumatology and Orthopedics  
with the Course of Additional  
Professional Education, e-mail:  
m004@yandex.ru, orcid.  
org/0000-0003-1916-3830

**Bagautdinov Mirzagit**

**Musavirovich** —  
Head of the Department  
of Traumatology and  
Orthopedics, e-mail: mirzagit.  
bagautdinov@yandex.ru, orcid.  
org/0000-0002-5766-1390

**Akhmeldinova Aigul**

**Abuzarovna** —  
Post-graduate student of the  
Department of Traumatology  
and Orthopedics with  
the Course of Additional  
Professional Education, e-mail:  
aigul.ahmeldinova@yandex.  
ru, orcid.org/0000-0002-7536-  
2554

**Yakupova Ekaterina**

**Rishatovna** —  
Fifth-year-student of the  
Faculty of General Medicine,  
e-mail: katya.yakupova1@  
yandex.ru, orcid.org/0000-  
0002-5496-0766

**Mukhametzhanova Elvina**

**Ishatovna** —  
Sixth-year-student of  
the Faculty of General  
Medicine, e-mail: elvina-  
muhametzhanova@mail.ru,  
orcid.org/0000-0002-9642-8882

**Akhmeldinov Damir**

**Rimovich** —  
Post-graduate student of the  
Department of Traumatology  
and Orthopedics with  
the Course of Additional  
Professional Education, orcid.  
org/0000-0003-2357-2813

**Kabirov Rakhimbai**

**Dzhalolovich** —  
Resident of the Department of  
Traumatology and Orthopedics  
with the Course of Additional  
Professional Education, e-mail:  
rakhimbai.kabirov.96@inbox.  
ru, orcid.org/0000-0002-8886-  
3390

Vadim V. Gainullin<sup>1</sup>, Timur B. Minasov<sup>2</sup>, Mirzagit M. Bagautdinov<sup>1</sup>, Aigul A. Akhmeldinova<sup>2</sup>, Ekaterina R. Yakupova<sup>2</sup>, Elvina I. Mukhametzhanova<sup>2</sup>, Damir R. Akhmeldinov<sup>2</sup>, Rakhimbai D. Kabirov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City hospital No. 1, 30 Kuvatov str., Oktyabrsky, 452616, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

**Contacts:** Minasov Timur Bulatovich, e-mail: m004@yandex.ru

**Introduction.** Fracture of the proximal humerus is a common injury that accounts for up to 12 % of all bone fractures and up to 65 % of humeral fractures. 13 % to 16 % of fractures in this segment are multi-fragment with bone impaction. This significantly complicates the task of internal fixation. This study aims to analyze the gender and age group distribution of patients with proximal humerus fractures, and morphological aspects of these injuries.

**Materials and methods.** This paper presents a retrospective analysis of the epidemiological and morphological parameters of patients treated surgically for proximal humerus injuries at the Department of Traumatology and Orthopedics of the State Regional Clinical Hospital of the Republic of Bashkortostan № 1 in the city of Oktyabrsky in 2010–2016. The total of 191 patients were included in the study, 121 (63.35 %) females and 70 (36.65 %) males.

**Results and discussions.** A significant increase (more than three times) in the number of proximal humerus fractures was recorded in women in the 50–65 age group and in men in the 55–60 age group. The increase in the incidence of this type of injury does not exceed 22.4 % in comparison to the younger age groups. The increase in the number of injuries in question is undoubtedly due to changes in the bone metabolism in women. The analysis of character and morphology of fractures in women of older age groups indicates a greater prevalence of unstable injury of type 1.1.B and 1.1.C according to AO/ASIF classification, which, again, is due to the demineralization of the segment determined by systemic metabolic abnormalities. The findings indicate the need for perioperative monitoring of the bone metabolism parameters.

**Conclusion.** The morphology and types of fractures depend on a patient's age and bone quality. A significant increase in this pathology in women of perimenopausal age reflects changes in bone metabolism.

**Keywords:** humerus, fracture, age factors, gender factors, perimenopause, bone metabolism, perioperative period, fracture fixation

**For citation:** Gainullin V.V., Minasov T.B., Bagautdinov M.M., Akhmeldinova A.A., Yakupova E.R., Mukhametzhanova E.I., Akhmeldinov D.R., Kabirov R.D. Morphological Aspects of Proximal Humerus Fractures in Different Age Groups. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):247–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-247-253>

## Введение

12 % от числа всех переломов костей скелета и до 65 % от переломов плечевой кости составляют переломы проксимального отдела плечевой кости, среди них частота переломовывихов плечевой кости составляет от 2,2 до 14 % [1–3]. При этом смертность от данных повреждений, по материалам европейских авторов, составляет до 10 % [4]. Молодые пациенты чаще всего получают такие повреждения после высокоэнергетических воздействий [5]. Частота данных переломов увеличивается с возрастом пациентов в связи с нарушением костного метаболизма, развитием артериосклероза и атериосклероза [6]. Данные радиационного мониторинга в группе больных возрастом 50 лет и более отражают деминерализацию костного матрикса [7]. Особую значимость в периоперационном периоде имеют параметры костного метаболизма. Периоперационный период неизбежно сопряжен с гиподинамией, гипоперфузией тканей, а также неэффективностью ферментных систем, что приводит к перераспределению минеральных и органических субстратов как в пределах конечности, так и организма в целом. Поэтому большое значение имеет реабилитационная составляющая, обеспечивающая перманентное восстановление мышечного тонуса конечности [8]. В русской литературе описаны различные подходы к послеоперационному ведению больных на фоне субкомпенсированного метаболизма кости; некоторые авторы приводят доводы в пользу мониторинга метаболизма костей и последующего сочетания профилактической антирезорбтивной терапии с добавками кальция, витамина D<sub>3</sub>, бисфосфонатов или ранелата стронция, что, по их мнению, значительно снижает риск асептического некроза; другие авторы считают, что необходимость в такой терапии в начале послеоперационного периода играет главную роль в краткосрочной и среднесрочной перспективе первичной стабильности, достигнутой в костном имплантате интраоперационно [9, 10]. От 13 до 16 % переломов в данном сегменте имеют многооскольчатый характер с импрессией костной ткани, что значительно усложняет задачу внутренней фиксации [11].

Существует множество способов оперативного и консервативного лечения переломов проксимального отдела плечевой кости, но ни одна из методик не может быть признана универсальной [12, 13]. При этом современные виды лечения исследуемых повреждений приводят во многих случаях к нежелательным последствиям, к которым относятся постоянные боли, нарушение функции конечности [14]. То есть выбор оптимального лечения остается противоречивым вопросом в нашей стране [15].

Выраженное нарушение движения в плечевом суставе при исследуемых переломах происходит из-за развития контрактуры плечевого сустава, повреждения ротаторной манжеты, повреждений типа Хилл-Сакса и Банкарта, что приводит к длительному болево-му синдрому, который крайне затрудняет жизнь пациента, снижая его трудоспособность [16, 17].

Цель данного исследования — проанализировать гендерную и возрастную структуру пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости, а также морфологические особенности повреждений данной локализации.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ эпидемиологических и морфологических параметров пациентов, прооперированных по поводу повреждений проксимального отдела плечевой кости на базе отделения травматологии и ортопедии ГБУЗ РБ ГБ № 1 г. Октябрьский за период с ноября 2010 по ноябрь 2016 г.

В наблюдении участвовал 191 пациент, среди которых 121 (63,35 %) женщина и 70 (36,65 %) мужчин.

Механизмы повреждений включали низкоэнергетический компонент, в том числе у лиц старше 45 лет, что составило более 74,2 %, высокоэнергетический характер травм у лиц моложе 45 лет отмечен у 25,8 % пациентов. При изучении случаев переломов проводилось тщательное ретроспективное исследование клинических, рентгенологических (в передне-задней и аксиальной проекциях), КТ, МРТ и лабораторных обследований.

Клинические исследования включали изучение данных анамнеза получения травмы, жалоб, физикальных данных. Пациенты обращались с признаками припухлости в области плечевого сустава. Активные движения в суставе на момент обращения отсутствовали. По данным пальпации выявлялась болезненность в проксимальном отделе плечевой кости. Болезненность при пальпации также сохранялась при осевой нагрузке. Компьютерная томография проводилась пациентам с четырехфрагментарным переломом.

Для оперативной стабилизации переломов проксимального отдела плечевой кости применялись следующие методы: открытая репозиция, закрытая репозиция, чрескожная фиксация, чрескостная фиксация спицами, остеосинтез LCP-пластинами, остеосинтез L-образными пластинами, остеосинтез T-образными пластинами.

## Результаты

Переломы проксимального отдела плечевой кости часто являются следствием не прямой травмы или в результате падения на вытянутую руку. Пациенты в возрасте 60 лет и более имеют переломы проксимального отдела плечевой кости, которые составляют 18 % от всех переломов и возникают чаще всего на фоне явлений остеопороза.

В процессе проведенного анализа было выявлено, что средний возраст пациентов ( $N = 191$ ) составил  $59,5 \pm 16,06$  SD года.

Средний возраст женщин, прооперированных по поводу перелома проксимального отдела плечевой кости, составил  $64,5 \pm 14$  SD лет ( $N = 121$ ) (рис. 1.).

Средний возраст у мужчин ( $N = 70$ ) составил  $50,8 \pm 15,8$  SD года (рис. 2).

В нашем исследовании также использовалась классификация C.S. Neer (1970), в которой исследуемые повреждения классифицируются на следующие группы:

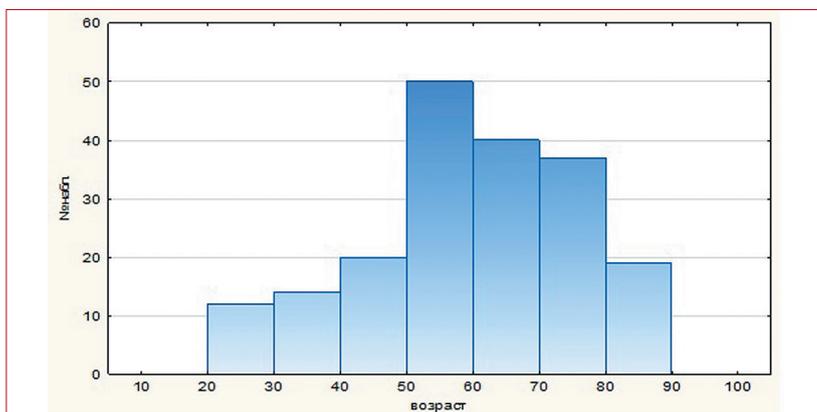


Рисунок 1. Распространенность повреждений типа 1.1 по AO/ASIF у женщин  
Figure 1. Incidence of AO/ASIF type 1.1 injuries in women

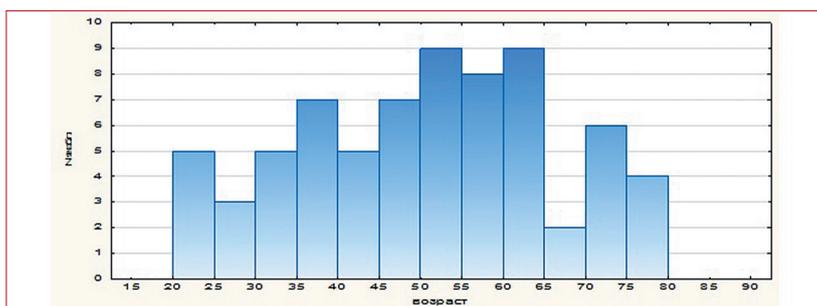


Рисунок 2. Распространенность повреждений типа 1.1 по AO /ASIF у мужчин  
Figure 2. Incidence of AO/ASIF type 1.1 injuries in men

к однокомпонентным переломам относятся переломы проксимального отдела плеча в любых сочетаниях и направлениях плоскостей переломов без смещения отломков, к двухкомпонентным — переломы со смещением одним отломком, к трехкомпонентным — со смещенными двумя отломками, к четырехкомпонентным — с тремя смещенными отломками. По Neer, фрагменты смещены тогда, когда наклон их составляет более чем 45 градусов или сдвиг более чем на 1 сантиметр.

В структуре повреждений преобладают двух- и трехфрагментарные переломы 32 и 39 % соответственно, четырехфрагментарные переломы — 20 %, переломовывихи — 9 % (рис. 3, 4).

Если у пациента имеется трех-, четырехфрагментарный перелом и в анамнезе остеопороз, то прямым показанием является остеосинтез проксимальными плечевыми пластинами с угловой стабильностью (LCP). Происходит стабильная фиксация перелома, уменьшение процента случаев вторичного смещения отломков вследствие лизиса фрагментов. Пластины с угловой стабильностью достоверно показывают результаты наиболее стабильной фиксации по сравнению с другими методами.

На рисунке 5 представлен клинический пример пациентки 63 лет с повреждением типа 1.1.B.2 по AO/ASIF. Через передний дельтовидно-пекторальный доступ выполнена открытая репозиция, накостный остеосинтез фиксатором с угловой стабильностью, далее интраоперационно ревизия компонентов вращательной манжеты, выявлен отрыв надостной мышцы от места прикрепления, выполнена рефиксация. На компьютерной томографии определяется многофрагментарный характер разрушения и дефицит костной ткани (рис. 5). После оперативного вмешательства проводилось антибактериальное и анальгетическое лечение. На второй день проводилась рентгенография оперированного плечевого сустава. На вторые сутки разрешены движения пальцев, движения в локтевом, а также в лучезапястном суставе. Пациентам накладывали отводящую шину.

### Обсуждение

В результате проведенного анализа было выявлено, что значительное увеличение количества переломов проксимального отдела плечевой кости (более чем в 3 раза) регистрируется у женщин в возрастной группе 50–65 лет. Повреждение аналогичной локализации, требующее хирургического лечения, встречается

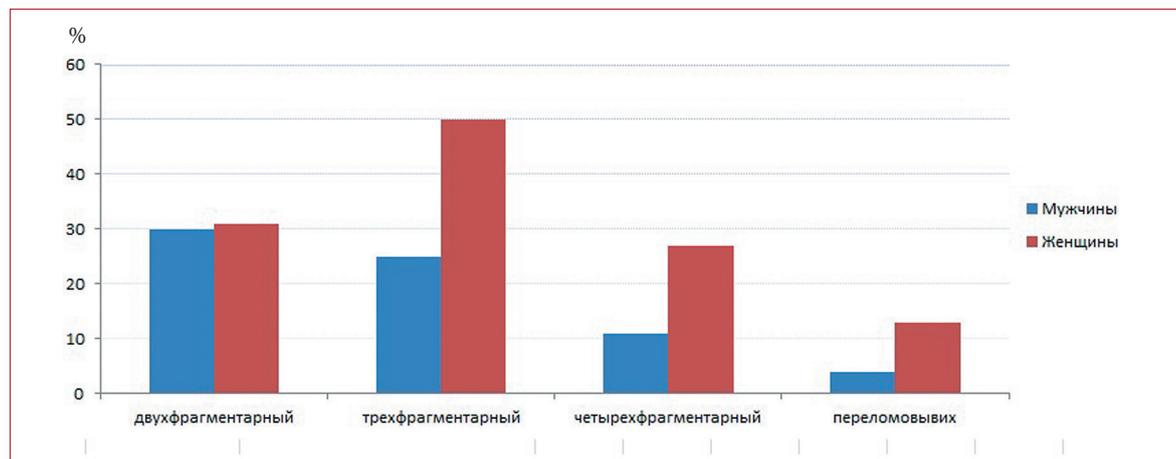
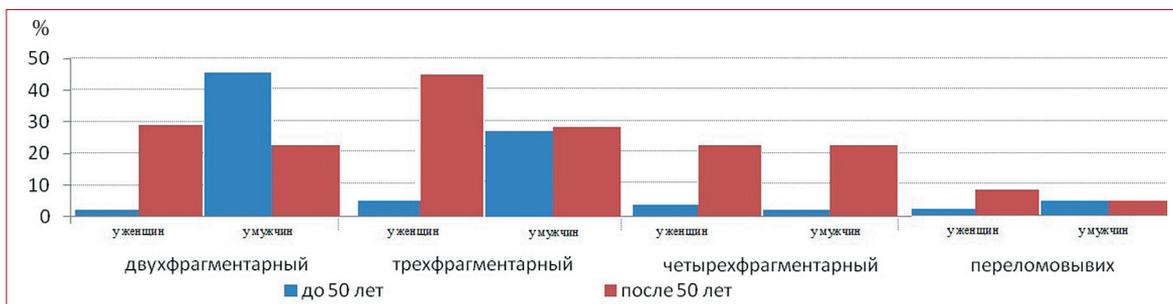


Рисунок 3. Тип перелома по классификации Neer  
Figure 3. Neer classification fracture type



**Рисунок 4.** Результаты анализа морфологии повреждений у женщин и мужчин  
**Figure 4.** Injury morphology analysis in women and men



**Рисунок 5.** Этапы хирургического лечения и функциональный результат через 3 месяца после внутренней фиксации  
**Figure 5.** Internal fixation treatment stages and functional result three months postop

и у мужчин в возрастной категории 55–60 лет, однако увеличение частоты встречаемости данного вида повреждения не превышает 22,4 % по сравнению с возрастными группами более молодого возраста.

У пациентов обоего пола старше 70 лет общее количество повреждений снижается по сравнению с возрастным диапазоном 55–65 лет.

Многokrатное увеличение числа повреждений рассматриваемой локализации у женщин, несомненно, обусловлено перименопаузальными изменениями костного метаболизма. Анализ характера и морфологических особенностей переломов у женщин старших возрастных групп свидетельствует о большей распространенности нестабильных повреждений типа 1.1.B и 1.1.C по классификации AO/ASIF, что опять-таки обусловлено деминерализацией сегмента на фоне сопутствующих обменно-метаболических нарушений системного характера.

Выявленные эпидемиологические особенности свидетельствуют о необходимости периоперационного мониторинга параметров костного метаболизма. Выбор оптимальной хирургической тактики должен учитывать ограниченные возможности как регенерации костной ткани, так и сопутствующие обменно-метаболические нарушения минерального обмена, которые значимо угнетаются после любого вида хирургического лечения по причине гиподинамии, болевого синдрома и нарушении кровоснабжения.

### Заключение

Таким образом, мы можем сделать вывод, что морфология и типы переломов зависят от возраста пациента и качества кости. Значительный рост данной патологии у женщин перименопаузального возраста говорит об изменениях метаболизма в костях, вследствие чего необходим мониторинг костного метаболизма в периоперационный период.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.  
**Информированное согласие.** Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась

### Список литературы

- 1 Коган П.Г., Тихилов Р.М., Ласунский С.А. Сравнительная оценка эффективности методов лечения свежих закрытых трехфрагментарных переломов проксимального отдела плечевой кости. Современные проблемы науки и образования. 2017;(5):83.
- 2 Дунай О.Г., Суворов О.Е., Маркин Г.А., Нечипоренко П.И. Лечение переломов проксимального отдела плечевой кости. Травма. 2014;15(4):108–10.
- 3 Bergdahl C., Ekholm C., Wennergren D., Nilsson F., Möller M. Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: data from the Swedish Fracture Register. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:159. DOI: 10.1186/s12891-016-1009-8
- 4 Park C., Jang S., Lee A., Kim H.Y., Lee Y.B., Kim T.Y., et al. Incidence and mortality after proximal humerus fractures over 50 years of age in South Korea: national claim data from 2008 to 2012. J Bone Metab. 2015;22(1):17. DOI: 10.11005/jbm.2015.22.1.17
- 5 Egol K.A., Koval K.J., Zuckerman J.D. Handbook of Fractures. 5rd ed. Wolters Kluwer Health. 2014;768.
- 6 Гольназарова С.В., Мамаев В.И., Зубарева Т.В. Осложнения при эндопротезировании плечевого сустава у пациентов с застарелыми переломами и переломовывихами проксимального отдела плечевой кости. Гений ортопедии. 2016;(1):48–51. DOI: 10.18019/1028-4427-2016-1-48-51

- 7 Minasov T.B., Karimov K.K., Aslamov N.N., Gafarov I.R., Minasov I.B. Morphological features of the proximal hip in women of different age groups according to the X-ray population research. IOSR J Dent Med Sci. 2014;13(1):59–63.
- 8 Ginoyan A.O., Minasov T.B., Yakupova E.R., Mukhametzyanova E.I., Aslyamov N.N., Khairutdinov R.F., et al. Possibilities of arthroplasty in bilateral knee OA. IOSR J Dent Med Sci. 2019;18(10):1–5. DOI: 10.9790/0853-1810150105
- 9 Minasov T.B., Gasser J.A., Matveev A.L., Trubin A.R., Gafarov I.R., Minasov I.B., et al. Possibilities of hip arthroplasty on the background of impaired bone metabolism. IOSR J Dent Med Sci. 2015;14(6):53–7. DOI: 10.9790/0853-14635357
- 10 Родионова С.С. Консервативная терапия как часть комплексного лечения пациентов с переломами и нарушенным метаболизмом костной ткани. Эффективная фармакотерапия. 2017;(12):52–4.
- 11 Minasov T.B., Minasov B.Ш. Эффективность комбинированной терапии постменопаузального остеопороза с использованием препаратов двойного действия. Травматология и ортопедия России. 2011;(4):92–4. DOI: 10.21823/2311-2905-2011-4-92-94
- 12 Minasov T.B., Аслямов Н.Н., Мавлютов Т.Р., Филатова Л.Р. Распространенность остеопенического синдрома у жителей г. Уфы по данным скрининговых популяционных исследований. Медицинский вестник Башкортостана. 2012;7(2):40–4.
- 13 Бондаренко П.В., Загородний Н.В., Гильфанов С.И., Семенистый А.Ю., Семенистый А.А., Логвинов А.Н. Хирургическое лечение переломов проксимального отдела плечевой кости коротким прямым интрамедуллярным гвоздем. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2015;(4):17–20.
- 14 Гражданов К.А., Барабаш А.П., Кауц О.А., Барабаш Ю.А., Русанов А.Г. Наш опыт лечения переломов проксимального отдела плечевой кости. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;(5-1):33–7.
- 15 Лазишвили Г.Д., Григорьев А.В., Кузин В.В., Гордиенко Д.И., Ратьев А.П., Семенов П.В. Хирургическое лечение переломов проксимального отдела плечевой кости. Московский хирургический журнал. 2016;(1):22–5.
- 16 Загородний Н.В., Федоров С.Е., Абакиров М.Д., Смирнов А.В., Аль Баварид О.А. Выбор оптимального метода хирургического лечения сложных переломов и переломовывихов проксимального отдела плечевой кости. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22(2):159–64. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-159-164
- 17 Chen L., Xing F., Xiang Z. Effectiveness and safety of interventions for treating adults with displaced proximal humeral fracture: a network meta-analysis and systematic review. Plos One. 2016;11:1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0166801

### References

- 1 Kogan P.G., Tikhilov R.M., Lasunsky S.A. Evaluation of effectiveness of different treatment options for acute closed three-fragment proximal humerus fractures. Modern problems of science and education. 2017;(5):83 (In Russ.).
- 2 Dunay O.G., Suvorov O.E., Markin G.A., Nечипоренко P.I. Treatment for proximal humeral fractures. Injury. 2014;15(4):108–10 (In Russ.).
- 3 Bergdahl C., Ekholm C., Wennergren D., Nilsson F., Möller M. Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: data from the Swedish Fracture Register. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:159. DOI: 10.1186/s12891-016-1009-8
- 4 Park C., Jang S., Lee A., Kim H.Y., Lee Y.B., Kim T.Y., et al. Incidence and mortality after proximal humerus fractures over 50 years of age in South Korea: national claim data from 2008 to 2012. J Bone Metab. 2015;22(1):17. DOI: 10.11005/jbm.2015.22.1.17
- 5 Egol K.A., Koval K.J., Zuckerman J.D. Handbook of Fractures. 5rd ed. Wolters Kluwer Health. 2014;768.
- 6 Giul'nazarova S.V., Mamaev V.I., Zubareva T.V. Complications of the shoulder arthroplasty in patients with inveterate fractures and fracturedislocations of the proximal humerus. Genij Ortopedii. 2016;(1):48–51 (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2016-1-48-51
- 7 Minasov T.B., Karimov K.K., Aslamov N.N., Gafarov I.R., Minasov I.B. Morphological features of the proximal hip in women of different age groups according to the X-ray population research. IOSR J Dent Med Sci. 2014;13(1):59–63.
- 8 Ginoyan A.O., Minasov T.B., Yakupova E.R., Mukhametzyanova E.I., Aslyamov N.N., Khairutdinov R.F., et al. Possibilities of arthroplasty in bilateral knee OA. IOSR J Dent Med Sci. 2019;18(10):1–5. DOI: 10.9790/0853-1810150105

- 9 Minasov T.B., Gasser J.A., Matveev A.L., Trubin A.R., Gafarov I.R., Minasov I.B., et al. Possibilities of hip arthroplasty on the background of impaired bone metabolism. *IOSR J Dent Med Sci.* 2015;14(6):53-7. DOI: 10.9790/0853-14635357
- 10 Rodionova S.S. Conservative therapy as part of a comprehensive treatment of patients with fractures and impaired bone metabolism. *Effective pharmacotherapy.* 2017;(12):52-4 (In Russ.).
- 11 Minasov T.B., Minasov B.Sh. The effectiveness of combined therapy of postmenopausal osteoporosis with dual action drugs. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2011;(4):92-4 (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2011--4-92-94
- 12 Minasov T.B., Aslyamov N.N., Mavlyutov T.R., Filatova L.R. The prevalence of osteopenic syndrome among residents of Ufa according to screening population studies. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2012;7(2):40-4 (In Russ.).
- 13 Bondarenko P.V., Zagorodniy N.V., Gil'fanov S.I., Semenisty A.Yu., Semenisty A.A., Loginov A.N. Surgical treatment of proximal humeral fractures with short straight intramedullary nail. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2015;(4):17-20 (In Russ.).
- 14 Grazhdanov K.A., Barabash A.P., Kauts O.A., Barabash Yu.A., Rusanov A.G. Our experience on proximal humerus fractures treatment. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016;(5-1):33-7 (In Russ.).
- 15 Lazishvili G.D., Grigoriev A.V., Kuzin V.V., Gordienko D.I., Ratev A.P., Semenov P.V. Surgical treatment of the proximal humeral fractures. *Moscow Surgical Journal.* 2016;(1):22-5 (In Russ.).
- 16 Zagorodniy N.V., Fedorov S.E., Abakirov M.D., Smirnov A.V., Al Bawareed O.A. Choice of the optimal method of surgical treatment of complex fractures and fracture-dislocations of the proximal humerus. *RUDN journal of Medicine.* 2018;22(2):159-64 (In Russ.). DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-159-164
- 17 Chen L., Xing F., Xiang Z. Effectiveness and safety of interventions for treating adults with displaced proximal humeral fracture: a network meta-analysis and systematic review. *Plos One.* 2016.;11:1-17. DOI: 10.1371/journal.pone.0166801



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-254-260>

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОЛЕВОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО РАСТВОРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Р.Ф. Шавалиев<sup>1</sup>, М.М. Миннуллин<sup>1</sup>, Р.А. Зефирова<sup>1,2</sup>, Р.Н. Ахундов<sup>1</sup>, А.Ж. Баялиева<sup>2</sup>, Ш.Д. Гарданов<sup>2</sup>

**Шавалиев Рафаэль Фир-  
налович** — к.м.н., главный  
врач, e-mail: mz.rkb@tatar.ru,  
тел.: (843) 231-65-95, orcid.  
org/0000-0002-0516-3293

**Миннуллин Марсель  
Мансурович** — к.м.н.,  
первый заместитель глав-  
ного врача по медицинской  
части, руководитель хи-  
рургической службы, e-mail:  
Marsel.Mansurovich@tatar.ru,  
тел.: 8 (843) 231-20-60, orcid.  
org/0000-0001-9761-003X

**Зефирова Руслан Андре-  
евич** — к.м.н., зав. отделени-  
ем абдоминальной хирургии,  
e-mail: abdominalsurgery@  
mail.ru, тел.: (843) 231-21-66,  
orcid.org/0000-0003-3599-  
3834

**Ахундов Рустам Нурад-  
динович** — к.м.н., зав.  
отделением реанимации  
и интенсивной терапии №1,  
e-mail: rust.90@mail.ru, тел.:  
(843) 231-21-77, orcid.org/  
0000-0002-0158-0188

**Баялиева Айнагуль Жол-  
дошевна** — д.м.н., профес-  
сор, зав. кафедрой анестези-  
ологии и реаниматологии,  
медицины катастроф,  
главный специалист — ане-  
стезиолог-реаниматолог  
Республики Татарстан,  
e-mail: bayaliev1@yandex.  
ru, тел.: 89600518304, orcid.  
org/0000-0001-7577-3284

**Гарданов Шамиль  
Дамирович** — ассистент  
кафедры анестезиологии-  
реаниматологии, медицины  
катастроф, e-mail: gordon-  
bumble@gmail.com, тел.:  
89061107263, orcid.org/0000-  
0002-6938-9646

<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница, Россия, 420064, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

**Контакты:** Баялиева Айнагуль Жолдошевна, e-mail: bayaliev1@yandex.ru

В статье представлены результаты ретроспективного исследования эффективности проведения кишечного лаважа солевым энтеральным раствором для лечения динамической кишечной непроходимости при острых формах панкреатита и панкреонекроза.

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения пациентов с парезом кишечника при различных формах острых панкреатитов с использованием внутрикишечного лаважа солевым энтеральным раствором.

**Материалы и методы.** В исследование вошел 81 пациент. Все пациенты были госпитализированы в разные сроки от начала заболевания: от 24 часов до 7 дней. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от госпитализации и до первой процедуры кишечного лаважа при отсутствии противопоказаний.

**Результаты и обсуждение.** Проведение кишечного лаважа с целью прокинетического эффекта при гастростазе и динамической непроходимости кишечника позволило улучшить качество консервативной тактики (до 78,3 % в 1-й группе и 37,1 % во 2-й группе); избежать открытых оперативных вмешательств (до 6,5 % у 1-й группы, до 37,1 % у 2-й группы), провести мининвазивные технологии дренирования ограниченных очагов (у 15,2 % пациентов 1-й группы, 42,9 % у 2-й группы); устранить явления гастростаза в течение 3 суток после КЛ у всех пациентов обеих групп. Уменьшение/устранение динамической кишечной непроходимости после КЛ в течение 24 часов (до 73,8 % в 1-й группе, до 97,1 % во 2-й группе), позволило начать раннее энтеральное питание в течение 48 часов (у 73,9 % пациентов 1-й группы, до 42,8 % пациентов 2-й группы).

**Заключение.** Раннее применение кишечного лаважа при комплексной терапии острых форм панкреатита безопасно и эффективно, сокращает количество гнойно-септических осложнений, предотвращает развитие полиорганной недостаточности, снижает общую летальность, готовит кишечник к проведению раннего энтерального питания.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, панкреонекроз, кишечная непроходимость, острая кишечная недостаточность, кишечный лаваж, солевой энтеральный раствор

**Для цитирования:** Шавалиев Р.Ф., Миннуллин М.М., Зефирова Р.А., Ахундов Р.Н., Баялиева А.Ж., Гарданов Ш.Д. Клиническая эффективность применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):254–260. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-254-260>

# CLINICAL EFFICACY OF ENTERAL SALINE SOLUTION WHEN USED AS PART OF COMBINED TREATMENT FOR VARIOUS FORMS OF ACUTE PANCREATITIS

Rafajel' F. Shavaliev<sup>1</sup>, Marsel' M. Minnullin<sup>1</sup>, Ruslan A. Zefirov<sup>1,2</sup>, Rustam N. Akhundov<sup>1</sup>, Ainagul Zh. Bayalieva<sup>2</sup>, Shamil' D. Gardanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital, 138 Orenburg tract str., Kazan, 420064, Russian Federation

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Russia, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation

**Contacts:** Bayalieva Ainagul Zholdoshevna, e-mail: bayalieva1@yandex.ru

The article presents the results of a retrospective study of the effectiveness of intestinal lavage with enteral saline solution for the treatment of dynamic intestinal obstruction in acute forms of pancreatitis and pancreonecrosis. The objective of this study is to improve treatment results in patients with intestinal paresis with various forms of acute pancreatitis with the use of intestinal lavage with enteral saline solution.

**Materials and methods.** The study included 81 patients, 56 (69.1 %) males and 25 (30.9 %) females, the age averaging at 59.3 ± 13.4 years. These patients were hospitalized at different time intervals counting from the onset of the disorder, ranging from 24 hours to 7 days. Patients were divided in two groups depending on hospitalisation prior to the first procedure of intestinal lavage providing there was no counterindications.

**Results and discussion.** Prokinetic effect of intestinal lavage in patients with gastrostasis and dynamic bowel obstruction help improve the quality of conservative treatment (up to 78.3 % in 1<sup>st</sup> group and 37.1 % in 2<sup>nd</sup> group); avoid open surgical procedures (up to 6.5 % in 1<sup>st</sup> group, up to 37.1 % in 2<sup>nd</sup> group), perform minimally invasive procedures to drain confined lesions (15.2 % of patients in 1<sup>st</sup> group, 42.9 % in 2<sup>nd</sup> group); eliminate manifestations of gastrostasis within 3 days following IL in both groups. The reduction/elimination of dynamic intestinal obstruction within 24 hours following IL (up to 73.8 % in 1<sup>st</sup> group, up to 97.1 % in 2<sup>nd</sup> group) made it possible to start early enteral nutrition within 48 hours (73.9 % in 1<sup>st</sup> group, up to 42.8 % in 2<sup>nd</sup> group).

**Conclusions.** Early use of intestinal lavage in the complex therapy of acute forms of pancreatitis is safe and effective. It reduces the number of purulent-septic complications, prevents the development of multiple organ failure, reduces the overall mortality, prepares the intestine for early enteral nutrition.

**Keywords:** acute pancreatitis, pancreonecrosis, intestinal obstruction, acute intestinal failure, intestinal lavage, enteral saline solution

**For citation:** Shavaliev R.F., Minnullin M.M., Zefirov R.A., Akhundov R.N., Bayalieva A.Zh., Gardanov Sh.D. Clinical Efficacy of Enteral Saline Solution When Used as Part of Combined Treatment for Various Forms of Acute Pancreatitis. Creative surgery and oncology. 2019;9(4):254–260. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-254-260>

**Shavaliev Rafajel' Firnjalovich** — Candidate of Medical Sciences, Chief Medical Officer, mz.rkb@tatar.ru, (843) 231-65-95, [orcid.org/0000-0002-0516-3293](https://orcid.org/0000-0002-0516-3293)  
**Minnullin Marsel' Mansurovich** — Candidate of Medical Sciences, First Deputy Chief Medical Officer, Chief Surgeon, e-mail: Marsel.Mansurovich@tatar.ru, tel.: 8 (843) 231-20-60, [orcid.org/0000-0001-9761-003X](https://orcid.org/0000-0001-9761-003X)  
**Zefirov Ruslan Andreevich** — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Abdominal Surgery, e-mail: [abdominalsurgery@mail.ru](mailto:abdominalsurgery@mail.ru), tel.: (843) 231-21-66, [orcid.org/0000-0003-3599-3834](https://orcid.org/0000-0003-3599-3834)  
**Akhundov Rustam Nuraddinovich** — Candidate of Medical Sciences, Head of the Intensive Care Unit No.1, e-mail: [rust.90@mail.ru](mailto:rust.90@mail.ru), tel.: (843) 231-21-77, [orcid.org/0000-0002-0158-0188](https://orcid.org/0000-0002-0158-0188)  
**Bayalieva Ainagul Zholdoshevna** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Disaster Medicine, Chief Physician Anesthesiologist of the Republic of Tatarstan, e-mail: [bayalieva1@yandex.ru](mailto:bayalieva1@yandex.ru), [orcid.org/0000-0001-7577-3284](https://orcid.org/0000-0001-7577-3284)  
**Gardanov Shamil' Damirovich** — Assistant lecturer of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Disaster Medicine, e-mail: [gordonbumble@gmail.com](mailto:gordonbumble@gmail.com), 89061107263, [orcid.org/0000-0002-6938-9646](https://orcid.org/0000-0002-6938-9646)

## Введение

Согласно последним опубликованным клиническим рекомендациям по лечению острого панкреатита (ОП) распространенность данной патологии продолжает лидировать среди хирургических заболеваний и составляет 32–389 человек на 1 млн населения, смертность от этого заболевания колеблется от 6 до 12 человек на 1 млн населения [1, 2].

В настоящее время имеется ряд убедительных доказательств, что нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника является основной движущей силой развития транслокации кишечной флоры в кровоток и сепсиса [1–3]. Таким образом, развитие острой кишечной недостаточности (ОКН) является основным патогенетическим звеном осложнений острого панкреатита и панкреонекроза.

Энтеральное питание рекомендовано у данной категории пациентов, однако большинство врачей понимает, что при парезе кишечника невозможно проводить энтеральное питание, когда полностью исключается абсорбция питательных веществ; более того, оно приводит к тошноте, рвоте, метеоризму, болям, ухудшению общего состояния. Данные литературы о начале энтерального питания очень разнятся, так как состояние пищеварительной системы динамически неустойчиво. Некоторые авторы полагают, что на 1–2-й день ферментативной фазы заболевания в комплекс интенсивной терапии больных тяжелым острым деструктивным панкреатитом следует включать энтеральную терапию, направленную на сохранение структурной целостности и полифункциональной деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 5]. Но учитывая, что течение острой кишечной недостаточности может привести к неблагоприятному исходу в ранний период заболевания, необходимо проводить мероприятия по восстановлению динамической дисфункции кишечника и коррекции водно-электролитных, белковых и углеводных нарушений [6–9].

Дисфункция пищеварительного тракта при панкреатитах и панкреонекрозах представляет собой комплекс патогенетических процессов, изменяющихся с момента развития первых симптомов заболевания до развития гиперметаболического катаболизма, развития белково-энергетической недостаточности, иммуносупрессии, и требует тщательного анализа и своевременной коррекции [10–15]. Поэтому изучение динамики синдрома кишечной недостаточности при панкреатитах и панкреонекрозах является сложной задачей, требует часто более персонализированного подхода, но играет важную роль в лечении пациентов [16–19].

Целью нашей работы явилось улучшение результатов лечения пациентов с парезом кишечника при острых панкреатитах и панкреонекрозах с использованием внутрикишечного лаважа с помощью сбалансированного электролитного раствора.

## Материалы и методы

В аналитическое ретроспективное исследование вошел 81 пациент: 56 (69,1 %) мужчин и 25 (30,9 %) женщин

в возрасте от 25 до 72 лет (средний возраст  $59,3 \pm 13,4$  года) за период с 2018 по 2019 г. Пациенты поступали и получали первоначальное лечение в центральных районных больницах, затем по ухудшению состояния или по рекомендации хирургов Республиканской клинической больницы (РКБ) были переведены на дальнейший этап лечения в ОРИТ № 1 ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ. Таким образом, пациенты были госпитализированы в РКБ в разные сроки от начала заболевания: от 24 часов до 7 дней. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ГАУЗ РКБ МЗ РТ (протокол № 7 от 21.11.2019). Участники исследования давали добровольное информированное согласие перед началом терапии.

Критерием включения было наличие у пациента диагнозов «острый панкреатит» (ОП) или «панкреонекроз», подтвержденных клиническими инструментальными и лабораторными исследованиями [1].

Критериями исключения были:

1. Пациенты с наличием признаков разлитого гнойного перитонита, сепсиса, септического шока.
2. Пациенты с признаками сердечно-сосудистой недостаточности или дыхательной недостаточности на фоне хронической сердечной недостаточности или декомпенсированных заболеваний легких.
3. Пациенты с кишечной непроходимостью обтурационного генеза, с желудочно-кишечными кровотечениями, перфорациями полого органа ЖКТ, острым аппендицитом, беременные.

Пациенты были разделены на две группы согласно сроку от начала заболевания до проведения кишечного лаважа (КЛ): в группу 1 (46 человек) вошли пациенты, которым КЛ начат в первые трое суток после начала заболевания; группу 2 (35 человек) составили пациенты, которым КЛ был начат в сроки более 3 суток.

Причинами развития острого панкреатита и панкреонекроза явились алкогольно-алиментарный фактор — 55 случаев (68 %), билиарный — 25 (30,8 %), травматический — 1 (1,2 %).

До перевода в ОРИТ № 1 РКБ 30 пациентов (37 %) 2-й группы были прооперированы в ЦРБ в первые сутки после поступления в связи с явлениями деструктивного панкреатита. Основными жалобами при поступлении были: распирающие боли в животе, затруднение отхождения газов, отсутствие стула в течение 2–3 дней, повышение температуры.

Всем пациентам проводили стандартную многокомпонентную интенсивную терапию ОП и панкреонекроза в соответствии с первичным протоколом диагностики и тактики при остром панкреатите в IA фазе заболевания [1, 16–18]. Кроме стандартного лечения всем пациентам при отсутствии противопоказаний проводили кишечный лаваж солевым энтеральным раствором (ООО «Внешпромфарм», г. Москва). Изначально солевой энтеральный раствор (СЭР) был разработан в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского под руководством профессора Ю.М. Гальперина с целью подготовки тонкой кишки для раннего старта энтерального питания после оперативных вмешательств, а впоследствии был доработан коллективом ООО «Внешпромфарм». Электролит-

ный состав и рН данного раствора идентичны характеристикам химуса тонкой кишки здорового человека. КЛ проводился в соответствии с инструкциями, приведенными в методической рекомендации (Кишечный лаваж при экзо- и эндотоксикозе, № 23, Москва, 2010 г.). Процедуру непрерывного КЛ пациентам осуществляли следующим образом: подогретый до 38 °С раствор вводили через перфузионный канал зонда со скоростью 20–30 мл в мин за 185,32 ± 65,00 мин. Общий объем вводимого раствора составил 70–80 мл/кг массы тела. Аспирационный канал зонда во время процедуры КЛ был открыт для декомпрессии полости ЖКТ. Если пациенты поступали в относительно удовлетворительном состоянии, то методика КЛ проводилась фракционным методом: разогретый до 38 °С раствор вводили порциями по 150–200 мл через каждые 5 минут. Общий объем введенного раствора был равен 70–80 мл на 1 кг массы тела. Длительность процедуры составила в среднем 3–4 часа.

Выраженность синдрома системного воспалительного ответа пациентов оценивалась по шкале SIRS [20]. В данной статье не проводилась оценка тяжести полиорганной недостаточности по SOFA, которая является шкалой оценки тяжести сепсиса; более чувствительным методом оценки острой кишечной недостаточности и тяжести острого панкреатита являются шкала SIRS и шкала критериев первичной оценки тяжести ОП в баллах (СПб НИИ им. И.И. Джанелидзе, 2006 г.) [1]. Выраженность системного воспалительного ответа у пациентов 2-й группы была выше (2,68), чем у пациентов 1-й группы, практически в 2 раза (1,63), за более чем 3 дня от начала заболевания отмечалось прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа и кишечной недостаточности. Легкой формы острого панкреатита в группах не было, в 1-й группе превалировала средняя форма тяжести 31 (67,4 %), тяжелая форма составила 11 (23,9 %). Во второй группе пациенты имели преимущественно более тяжелую форму — 22 (62,9 %) и среднюю форму — 13 (37,1 %) (табл. 1). Пациенты 2-й группы различались с пациентами 1-й группы по тяжести состояния при поступлении, так как имели запущенные признаки синдрома кишечной недостаточности, и было прооперировано 30 пациентов на ранних этапах госпитализации, как показано в таблице 2.

Нарушения со стороны ЖКТ в виде пареза кишечника выявлены у всех пациентов обеих групп. В более ранние сроки от начала заболевания превалировали симптомы гастростаза, в более поздние сроки острая кишечная недостаточность распространялась на тонкий и толстый отделы кишечника, вызывая синдром повышенного внутрибрюшного давления и увеличивая риск развития полиорганной недостаточности.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0 (расчет точного критерия Фишера, расчет показателей динамического ряда, критерия Стьюдента). Достоверными считали результаты при вероятности ошибки (*P*) менее 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Критерии	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 35)
Шкала SIRS (баллы)	1,63 ± 0,30	2,68 ± 0,40*
Шкала тяжести течения ОП:		
1) легкая форма (1 балл);	0	0
2) средняя форма (2–4 балла);	31 (67,4 %)	13 (37,1 %)
3) тяжелая форма (5 и более баллов)	11 (23,9 %)	22 (62,9 %)

Примечание: \* *p* = 0,03 различия статистически значимы.

ОП — острый панкреатит, SIRS — шкала выраженности синдрома воспалительного ответа.

Таблица 1. Тяжесть состояния пациентов при поступлении в ОРИТ № 1  
Table 1. Patients' condition severity at admission to ICU №1

Симптомы	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 35)	<i>P</i>
Абдоминальный болевой синдром (ВАШ)	4,4 ± 1,6	3,8 ± 1,2	0,76
Тошнота, <i>n</i> (%)	38 (82,6)	25 (71,4)	0,28
Рвота, <i>n</i> (%)	25 (54,3)	5 (14,3)	0,0002*
Гастростаз (отделяемое по назогастральному зонду >1500 мл/сут), <i>n</i> (%)	42 (91,3)	35 (100)	0,1
Илеус (отсутствие кишечных шумов), <i>n</i> (%)	43 (93,5)	34 (97,1)	0,6
Внутрибрюшное давление (мм рт. ст.)	23,7 ± 6,1	27,4 ± 5,7	0,65
Наличие инфильтрата в брюшной полости, <i>n</i> (%)	13 (28,3)	21 (60)	0,006*
Ферментативный перитонит, <i>n</i> (%)	5 (10,9)	25 (71,4)	0,000*
Лапаротомия в условиях ЦРБ, <i>n</i> (%)	0	30 (85,7)	0,000*

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала боли от 1 до 10 баллов.

Внутрибрюшное давление измерялось с помощью системы Abdo-pressure (Convatec), подсоединенной к мочевого катетеру.

\* Межгрупповые различия по точному критерию Фишера, *p* < 0,05.

Таблица 2. Исходные проявления острой кишечной недостаточности при поступлении  
Table 2. Baseline manifestations of acute intestinal failure at admission

## Результаты

Симптомы ОКН в динамике после проведения кишечного лаважа в течение первых 3 суток представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в 1-й группе пациентов после проведения кишечного лаважа симптомы гастростаза и динамической кишечной непроходимости становились менее выраженными. К концу 3 суток отсутствие симптомов повышенного внутрибрюшного давления, секвестрации жидкости в полостях кишечника позволяло начать раннее энтеральное питание в среднем через 72 часа, и состояние пациентов существенно улучшалось. Болевой синдром купировался, как только купировались явления кишечной непроходимости. При введении СЭР через 15 ± 5 мин отмечалось отделение из аспирационного канала застойного содержимого из желудка. Через 30 ± 10 мин отмечалось отделяемое из кишечника, раствор проходил тонкий кишечник, и далее, когда промывался толстый кишечник, отделяемое из аспирационного канала прекращалось. Жидкий стул получали в течение 80,3 ± 15,6 мин, затем появлялся прозрачный раствор (интестинат), общий объем СЭР, который был введен в просвет кишечника, составил 1800 ± 200 мл.

Симптомы	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	p
Абдоминальный болевой синдром (ВАШ), (темп снижения в %)	3,8 ± 1,6 (-17,4 %)	2,8 ± 1,4 (-26,3 %)	1,8 ± 0,5 (-35,7 %)	0,591
Гастростаз (отделяемое по назогастральному зонду >1500 мл/сут), n (темп снижения в %)	8 (-82,6 %)	2 (-75,0 %)	2 (0 %)	-
Перистальтика кишечника по данным УЗИ брюшной полости, n (темп роста в %)	34 (+183,3 %)	43 (+26,5 %)	45 (+4,7 %)	-
Появление стула без клизмы, n (темп роста в %)	46 (+100 %)	44 (+95,7 %)	46 (+100 %)	-
Внутрибрюшное давление (мм рт. ст.) (темп снижения в %)	16,5 ± 1,9 (-46,8 %)	13,6 ± 1,4 (-18,7 %)	10,1 ± 1,6* (-23,1 %)	0,039
Дренирование ограниченного очага в брюшной полости, n (%)	0	3 (6,5 %)	4 (8,7 %)	-
Лапаротомия/релапаротомия, n (%)	0	1 (2,2 %)	2 (4,3 %)	-
Раннее начало энтерального питания, n (%)	0	12 (26,1 %)	34 (73,9 %)	-

Примечание. % прироста или убыли рассчитан с помощью показателей динамического ряда в течение 3 суток.

\* Межгрупповые различия по критерию Стьюдента,  $p = 0,05$ .  
ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли.

**Таблица 3.** Динамика ОКН после проведения кишечного лаважа СЭР в 1 группе пациентов ( $n = 46$ )  
**Table 3.** AIF dynamic following intestinal lavage with saline in patient group 1 ( $n = 46$ ).

Симптомы	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	p
Абдоминальный болевой синдром (ВАШ), (темп снижения в %)	3,4 ± 1,6 (-24,4)	2,2 ± 0,4 (-35,3)	2,1 ± 0,5 (0)	0,7 0,8
Гастростаз (отделяемое по назогастральному зонду >1500 мл/сут), n (темп снижения в %)	11 (-68,6 %)	6 (-45,5 %)	8 (+33,4 %)	-
Перистальтика кишечника на УЗИ, n (темп роста в %)	5 (+150 %)	11 (+120 %)	20 (+81,8 %)	-
Появление стула, n (темп роста/снижения в %)	34 (+100 %)	23 (-30,4 %)	15 (-34,8 %)	-
Внутрибрюшное давление (мм рт. ст.) (темп снижения в %)	23,8 ± 3,2 (-20,7 %)	18,1 ± 2,4 (-23,9 %)	14,5 ± 1,8 (-19,9)	0,1 0,2
Дренирование ограниченного очага в брюшной полости, n (%)	0	4 (11,4 %)	11 (31,4 %)	-
Лапаротомия/релапаротомия, n (%)	4 (11,4 %)	6 (17,1 %)	3 (8,6 %)	-
Начало раннего энтерального питания, n (%)	0	10 (28,6 %)	15 (42,8 %)	-

Примечание. % — темп прироста или снижения рассчитан с помощью показателей динамического ряда в течение 3 суток.

ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли.

**Таблица 4.** Динамика ОКН после проведения кишечного лаважа СЭР во 2-й группе пациентов ( $n = 35$ )  
**Table 4.** AIF dynamic following intestinal lavage with saline in patient group 2 ( $n = 35$ ).

По обеим группам пациентов процедура КЛ составила 180–240 мин. Общее количество полученного из кишечника содержимого было в среднем  $5560 \pm 200$  мл. К началу выполнения процедуры отмечали водный суточный баланс, следили за перистальтикой кишечника, проводили обезболивание с помощью спазмолитиков. После проведения кишечного лаважа было возможно начать энтеральное питание с помощью инфузионных насосов, объем энтеральной смеси в первые сутки составил 500 мл, в последующие сутки — от 1 до 1,7 л.

Во второй группе пациентов проведение КЛ требовало более тщательного подхода, если пациент был после лапаротомии и для стимуляции кишечника требовалось проведение очистительной клизмы раствором СЭР в объеме 25 мл/кг массы тела. Следует отметить во 2-й группе положительную динамику уровня внутрибрюшного давления. Ранее энтеральное питание начинали позже, чем в 1-й группе, после 24 часов, так как требовалась подготовка пациента, связанная с предшествующими лапаротомиями и устойчивой динамической непроходимостью (табл. 4).

У 10 пациентов 2-й группы была проведена эпидуральная блокада с целью послеоперационного обезболивания. 5 пациентов были на продленной ИВЛ после операции в связи с явлениями дыхательной недостаточности. 3 пациентам проводились гемодиализация и гемодиализ при поступлении, так как имелись явления почечного поражения.

Исходы и результаты лечения в группах представлены в таблице 5.

При сравнении результатов лечения следует отметить, что имелась статистическая разница в группах по следующим показателям: частота лапаротомий и релапаротомий, проведенных в условиях РКБ (6,5 % пациентов в 1-й группе и 37,1 % во 2-й второй группе); дренирование осумкованных форм без лапаротомий в 1-й группе — 7 (15,2 %), во второй группе — 15 (42,9 %), при этом удалось избежать релапаротомий и ограничиться малоинвазивными методами хирургического лечения. Тактика консервативного лечения пациентов сохранилась в 1-й группе у 36 (78,3 %), во 2-й группе у 13 (37,1 %) — удалось избежать лапаротомий и релапаротомий. Разница количества койко-дней, проведенных в ОРИТ, между группами составила в среднем 10 дней. Поздняя летальность пациента в 1-й группе была связана с последствиями сочетанной травмы (1 случай травматического панкреатита), остальные пациенты 1-й группы ( $n = 45$ ) были выписаны с выздоровлением. Во второй группе ранняя летальность в связи с развитием перитонита была у 4 пациентов (11,4 %); поздняя летальность у 2 пациентов в связи с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. В структуре общей летальности имеется статистическое различие по точному критерию Фишера.

## Обсуждение

Проблема комплексного лечения острых заболеваний поджелудочной железы остается актуальной, несмотря на большое количество публикаций, разработку клинических рекомендаций за последнее время. Необходим индивидуальный подход к лечению пациентов, так как пациенты поступают в разные сроки от начала заболевания, этиология и патогенез острых воспалительных заболеваний поджелудочной железы являются неодинаковыми в ряде клинических случаев. Унификация данного заболевания и простая стандартизация подходов, как консервативного, так и хирургического, не приводят к успеху лечения. Состояние пациента может часто недооцениваться вплоть до развития

грозных осложнений. Это показало наше исследование: большинство пациентов из ЦРБ поступили после оперативного вмешательства. Консервативная тактика имела отрицательные результаты и ничего положительного не приносила.

Одной из самых распространенных реакций организма на повреждение поджелудочной железы является острая кишечная недостаточность в виде динамической непроходимости кишечника и гастростаза. Когда проводится консервативное лечение пациента, включающее голод, зондирование желудка и аспирацию содержимого, местную гипотермию (холод на область живота) и обезболивание, то не обращается внимание, как прогрессируют явления кишечной недостаточности. Пустой тонкий кишечник начинает секвестрировать жидкость, обезболивающие препараты замедляют перистальтику тонкого и толстого кишечника, происходит транслокация бактерий в местное кровообращение, и запускается системный воспалительный ответ. Наш анализ тактики лечения в ЦРБ показал, что неуспешная консервативная терапия приводит к развитию симптомов перитонизма, секвестрированию жидкости, кишечной непроходимости, ухудшению общего состояния пациента и, соответственно, увеличению необходимости/вероятности хирургического вмешательства. 30 из 35 пациентов 2-й группы были прооперированы в ЦРБ с целью дренирования брюшной полости, аргументом для операции были явления кишечной непроходимости, интоксикации и перитонизма. Оперативное вмешательство приводило не только к ухудшению общего состояния пациентов, но и увеличению признаков острой кишечной недостаточности. По нашим данным, изменение консервативной тактики лечения пациентов на этапе гастростаза, промывание через зонд кишечника солевым раствором приводило к восстановлению перистальтики кишечника, дренированию потенциально гнойных очагов и восстановлению динамической проходимости всех отделов ЖКТ. Данные, полученные в результате исследования, демонстрируют необходимость изменений консервативной тактики лечения в сторону проведения кишечного лаважа — эффективного промывания застойного просвета желудочно-кишечного тракта, раннего энтерального питания и сохранения слизистой ЖКТ.

Проведение КЛ с целью прокинетического эффекта при гастростазе и динамической непроходимости кишечника позволило улучшить качество консервативной тактики (до 78,3 % в 1-й группе и 37,1 % во 2-й группе); избежать открытых оперативных вмешательств (до 6,5 % у 1-й группы, до 37,1 % у 2-й группы), провести

Критерии	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 35)	P
Развитие панкреонекроза и его осложнений, требующие оперативного вмешательства, n (%)	3 (6,5)	13 (37,1)	0,001*
Осумкованные формы панкреонекроза, требующие дренирования под навигацией, n (%)	7 (15,2)	15 (42,9)	0,012*
Пациенты нуждались только в консервативном лечении, n (%)	36 (78,3)	13 (37,1)	0,0002*
Количество проведенных койко-дней в ОРИТ, n (%)	4,7 ± 1,4	15,4 ± 4,6	0,02**
Развитие полиорганных нарушений по шкале SOFA более 14 баллов, n (%)	6 (13)	17 (48,6)	0,0009*
Выздоровление, n (%)	45 (97,8)	26 (74,3)	0,0001*
Ранняя летальность (до 7 суток), n (%)	0	4 (11,4)	0
Поздняя летальность (от 8 суток до 45 суток), n (%)	1 (2,2)	2 (5,7)	0,5
Общая летальность, n (%)	1 (2,2)	6 (17,4)	0,03*

Примечание: \* Межгрупповые отличия по точному критерию Фишера,  $p < 0,05$ .  
\*\* Межгрупповые отличия по критерию Стьюдента,  $p = 0,05$ .

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов в группах  
**Table 5.** Treatment results comparison characteristics in groups

мининвазивные технологии дренирования ограниченных очагов (у 15,2 % пациентов 1-й группы, 42,9 % у 2-й группы); устранить явления гастростаза в течение 3 суток после КЛ у всех пациентов обеих групп. Уменьшение/устранение явлений динамической кишечной непроходимости после КЛ в течение 24 часов (до 73,8 % в 1-й группе, до 97,1 % во 2-й группе) позволило начать раннее энтеральное питание в течение 48 часов (у 73,9 % пациентов 1-й группы, до 42,8 % пациентов 2-й группы).

## Заключение

Проведение процедуры прокинетической стимуляции моторики тонкого кишечника позволяет уменьшить в 2 раза сроки купирования явлений острой кишечной недостаточности и предупредить развитие грозных осложнений. Мы считаем необходимым включить в стартовую терапию панкреатита кишечный лаваж и предотвращение острой кишечной недостаточности, которая является причиной гнойных осложнений, сепсиса и летальности от острого панкреатита и панкреонекроза. Проведенный в ранние сроки кишечный лаваж приводит эффективную подготовку к энтеральному питанию, которое, в свою очередь, предупреждает синдром гиперметаболического катаболизма, нормализует трофологический статус пациента и способствует его выздоровлению, улучшая результаты лечения.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.  
Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Вишнеvский В.А., Гальперин Э.И. и др. Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту: тактика диагностики и лечения. М.; 2019. 38 с.
- 2 Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
- 3 Pagliari D., Rinninella E., Cianci R., Attili F., Franza L., Luciano R., et al. Early oral vs parenteral nutrition in acute pancreatitis: a retrospective analysis of clinical outcomes and hospital costs from a tertiary care referral center. *Intern Emerg Med.* 2019. Oct 16. DOI: 10.1007/s11739-019-02210-4
- 4 Ramanathan M., Aadam A.A. Nutrition management in acute pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(Suppl. 1):S7–12. DOI: 10.1002/ncp.10386
- 5 Евсеев М.А. Нутритивная поддержка у пациентов в хирургической клинике. *Хирургическая практика.* 2015;(3):5–21.
- 6 Ширяев В.С., Гульмурадова Н.Т., Мусихин Л.В., Шветский Ф.М., Хосровян А.М. Комбинированная низкоинтенсивная лазерная терапия и плазмаферез в комплексном лечении больных панкреатитом. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченка.* 2016;3(3):32–7. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-3-32-37
- 7 Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Энтеральная недостаточность и метаболический синдром: общие нейрогормональные механизмы развития, возможности их рациональной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;89(10):95–101. DOI: 10.17116/terarkh2017891095-101
- 8 Таха Х.Д., Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н. Синдром энтеральной недостаточности и его проявления у больных острым панкреатитом. *Пермский медицинский журнал.* 2015;32(5):12–7. DOI: 10.17816/pmj32512-17
- 9 Дибиров М.Д., Исаев А.И., Джаджиев А.Б., Ашимова А.И., Атаев Т. Роль коррекции синдромов кишечной недостаточности и внутрибрюшной гипертензии в профилактике инфицирования панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;(8):67–72. DOI: 10.17116/hirurgia2016867-72
- 10 Paulino J., Ramos G., Veloso Gomes F. Together we stand, divided we fall: a multidisciplinary approach in complicated acute pancreatitis. *Clin Med.* 2019;8(10):E1607. DOI: 10.3390/jcm8101607
- 11 Hartmann J., Werge M., Schmidt P.N., Hansen E.F., Pedersen U.G., Kristiansen K.T., et al. Modified Marshall Score predicts mortality in patients with walled-off pancreatic necrosis treated in an intensive care unit. *Pancreas.* 2019;48(9):e68–70. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001409
- 12 Alsamarrai A., Das S.L., Windsor J.A., Petrov M.S. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1635–44. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.038
- 13 Afghani E., Pandol S.J., Shimosegawa T., Sutton R., Wu B.U., Vege S.S., et al. Acute pancreatitis-progress and challenges: a report on an International symposium. *Pancreas.* 2015;44(8):1195–210. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000500
- 14 Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13879–92. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13879
- 15 Arutla M., Raghunath M., Deepika G., Jakkampudi A., Murthy H.V.V., Rao G.V., et al. Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis— A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2019;38(4):338–47. DOI: 10.1007/s12664-019-00962-7
- 16 Elke G., van Zanten A.R., Lemieux M., McCall M., Jeejeebhoy K.N., Kott M., et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1):117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1
- 17 Schäfer C. Acute pancreatitis — diagnosis and treatment. *MMW Fortschr Med.* 2019;161(19):53–5. DOI: 10.1007/s15006-019-1063-x
- 18 Stigliano S., Sternby H., de Madaria E., Capurso G., Petrov M.S. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017;49(6):585–94. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.168
- 19 Таха Х.Д., Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н. Синдром энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2016;(4):112–7.
- 20 Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Биомаркеры при проведении интенсивной терапии сепсиса. Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф. Б. М. Костюченка.* 2019;6(1):34–8. DOI: 10.25199/2408-9613-2018-6-1-34-38

## References

- 1 Kubyskhin V.A., Zatevakhin I.I., Bagnenko S.F., Blagovestnov D.A., Vishnevskiy V.A., Galperin E.I., et al. National clinical guidelines for acute pancreatitis: tactics of diagnosis and treatment. Moscow; 2019. 38 p. (In Russ.).
- 2 Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
- 3 Pagliari D., Rinninella E., Cianci R., Attili F., Franza L., Luciano R., et al. Early oral vs parenteral nutrition in acute pancreatitis: a retrospective analysis of clinical outcomes and hospital costs from a tertiary care referral center. *Intern Emerg Med.* 2019. Oct 16. DOI: 10.1007/s11739-019-02210-4
- 4 Ramanathan M., Aadam A.A. Nutrition management in acute pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(Suppl. 1):S7–12. DOI: 10.1002/ncp.10386
- 5 Evseev M.A. Nutritional support for patients in the surgical clinic. *Surgeon practice.* 2015;(3):5–21 (In Russ.).
- 6 Shirjaev V.S., Gul'muradova N.T., Musikhin L.V., Shvetskij F.M., Hosrovjan A.M. Combined low-intensity laser therapy and plasma depletion during the complex treatment of patients with pancreatitis. Wounds and wound infections. *The prof. B.M. Kostyuchenok journal.* 2016;3(3):32–7 (In Russ.). DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-3-32-37
- 7 Vakhrushev Ya.M., Lyapina M.V. Enteral failure and metabolic syndrome: Common neurohormonal mechanisms of development, possibilities of their rational therapy. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(10):95–101 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017891095-101
- 8 Takha K.D., Fedoseev A.V., Muraviev S.Y., Budarev V.N. Enteral insufficiency syndrome and its manifestations in acute pancreatitis patients. *Perm Medical Journal.* 2015;32(5):12–7 (In Russ.). DOI: 10.17816/pmj32512-17
- 9 Dibirov M.D., Isaev A.I., Jadjiev A.B., Ashimova A.I., Ataev T. Role of correction of the syndrome of intestinal failure and abdominal hypertension in the prevention of infection of pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;(8):67–72 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2016867-72
- 10 Paulino J., Ramos G., Veloso Gomes F. Together we stand, divided we fall: a multidisciplinary approach in complicated acute pancreatitis. *Clin Med.* 2019;8(10):E1607. DOI: 10.3390/jcm8101607
- 11 Hartmann J., Werge M., Schmidt P.N., Hansen E.F., Pedersen U.G., Kristiansen K.T., et al. Modified Marshall Score predicts mortality in patients with walled-off pancreatic necrosis treated in an intensive care unit. *Pancreas.* 2019;48(9):e68–70. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001409
- 12 Alsamarrai A., Das S.L., Windsor J.A., Petrov M.S. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1635–44. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.038
- 13 Afghani E., Pandol S.J., Shimosegawa T., Sutton R., Wu B.U., Vege S.S., et al. Acute pancreatitis-progress and challenges: a report on an International symposium. *Pancreas.* 2015;44(8):1195–210. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000500
- 14 Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13879–92. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13879
- 15 Arutla M., Raghunath M., Deepika G., Jakkampudi A., Murthy H.V.V., Rao G.V., et al. Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis — A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2019;38(4):338–47. DOI: 10.1007/s12664-019-00962-7
- 16 Elke G., van Zanten A.R., Lemieux M., McCall M., Jeejeebhoy K.N., Kott M., et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1):117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1
- 17 Schäfer C. Acute pancreatitis — diagnosis and treatment. *MMW Fortschr Med.* 2019;161(19):53–5. DOI: 10.1007/s15006-019-1063-x
- 18 Stigliano S., Sternby H., de Madaria E., Capurso G., Petrov M.S. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017;49(6):585–94. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.168
- 19 Taha H.D., Fedoseev V.A., Muravëv S.Yu., Budarev V.N. The syndrome of enteral insufficiency at patients with acute pancreatitis. *RUDN journal of medicine.* 2016;(4):112–7 (In Russ.).
- 20 Zvyagin A.A., Demidova V.S., Smirnov G.V. Biomarkers during intensive care for sepsis. Wounds and wound infections. *The prof. B.M. Kostyuchenok journal.* 2019;6(1):34–8 (In Russ.). DOI: 10.25199/2408-9613-2018-6-1-34-38

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>



# ЛИМФОМЫ КЛЕТОК МАНТИЙНОЙ ЗОНЫ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Э.И. Канкумашева, Ч.Х. Валиахметова

Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, 450054, Уфа, пр-т Октября, 73/1

**Контакты:** Канкумашева Эльза Ильдаровна, тел.: +7 (987) 057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru

**Канкумашева Эльза Ильдаровна** — врач-онколог, тел.: 8-987-057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru, orcid.org/0000-0001-8323-3181  
**Валиахметова Чулпан Хусаеновна** — к.м.н., врач-онколог, зав. онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии

**Введение.** Лимфома клеток мантийной зоны — редко встречающийся вариант В-клеточной неходжкинской лимфомы. По статистике из 100 000 человек заболевает 2–3, что составляет примерно 6 % от общего количества больных неходжкинскими лимфомами. Известно, что различные молекулярно-генетические характеристики пациентов с лимфомой мантийной зоны могут обеспечить персонализированный подход при определении прогноза болезни и тактики лечения.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 45 пациентов с лимфомой зоны мантии, наблюдавшихся в ГАУЗ РКОД Минздрава в период с 2015 г. по настоящее время. При анализе учитывались данные клинико-лабораторного обследования, позитронно-эмиссионная томография, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата опухоли и костного мозга. Проанализированы эпидемиологические данные, клинические характеристики пациентов, терапевтические подходы, непосредственные и отдаленные результаты лечения.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что наиболее часто в патологический процесс вовлекается костный мозг (44 %) и селезенка (41 %). Распределение МРП: высокий у 14 (30 %), средний у 20 (45 %), низкий у 11 (25 %). Ki67 в 4 случаях менее 30 %, в остальных более 30 %. Пациентам с 2015 по 2017 г. в первой линии проводилась химиотерапия в режиме R-СНОР с последующей поддержкой ритуксимабом. Средняя БПВ составила 20 месяцев, 8 (17 %) пациентов в статусе длительной ремиссии (с 2015 г.). С 2017 г. в первой линии терапии начали применяться режимы R-ВАС (схема с высокодозным цитарабином для кандидатов на ТСК) и R-В (для пожилых и коморбидных). С 2018 г. 8 пациентам проведена аутоТСК (в 1-м позднем рецидиве) как этап консолидации лечения. На данный момент обследование на del17p и мутацию TP53 проведено 13 пациентам в федеральных центрах.

**Заключение.** Продемонстрирована необходимость и варианты терапии в зависимости от результатов молекулярно-генетического анализа лимфомы клеток мантийной зоны.

**Ключевые слова:** лимфома клеток мантийной зоны, неходжкинская лимфома, иммуногистохимия, циклин d1, генетическая транслокация, флуоресцентная *in situ* гибридизация, цитарабин, бортезомиб

**Для цитирования:** Канкумашева Э.И., Валиахметова Ч.Х. Лимфомы клеток мантийной зоны. Новые возможности диагностики и лечения (эпидемиологическое исследование). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):261–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>

## MANTLE ZONE CELL LYMPHOMAS. NEW OPPORTUNITIES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT (EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH)

**Kankumasheva Elza Ildarovna** — Oncologist, tel.: 8-987-057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru, orcid.org/0000-0001-8323-3181

**Valiakhmetova Chulpan Khusaenovna** — Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Head of the Oncology Department of Antineoplastic Drug Therapy

*Elza I. Kankumasheva, Chulpan Kh. Valiakhmetova*

Republican Clinical Oncology Center, 73/1 Oktyabrya ave., Ufa, 450054, Russian Federation

**Contacts:** Kankumasheva Elza Ildarovna, tel.: +7 (987) 057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru

**Introduction.** Mantle cell lymphoma is a rare type of B-cell non-Hodgkin lymphoma. According to statistics the incidence of this disorder amounts to 2-3 per 100,000 people; this is about 6% of all non-Hodgkin lymphomas. It has been established that various molecular genetic characteristics of mantle cell lymphoma patients may present opportunities for a patient-specific approach to the disease prognosis and treatment strategy.

**Materials and methods.** The paper presents a retrospective analysis of 45 mantle cell lymphoma patients treated at the GAUZ RKOD of the Ministry of Healthcare from 2015 until now. The data used in the analysis included clinical examination, lab panels, PET CT, tumour and bone marrow biopsy specimen cytology, histology and immunohistochemistry. We analysed the epidemiological data, the patients' clinical presentation characteristics, treatment approaches, immediate and long-term outcomes.

**Results and discussion.** We have established that the pathological process most frequently involves bone marrow (44%) and spleen (41%). The MIPI scores distribution was as follows: high in 14 (30%), medium in 20 (45%), low in 11 (41%). Ki67 was recorded at under 30% in four cases, in others it amounted to over 30%. In 2015–2017 patients were treated with the R-CHOP protocol with the following support with rituximab. PFS averaged at 20 months, 8 (17%) of patients remain in lasting remission (since 2015). In 2017 the R-BAC (high dose cytarabine for SCT candidates) and R-B (for the elderly and comorbid patients) became protocols of first line. Since 2018 eight patients have undergone auto-SCT (at the first late recurrence) as a treatment consolidation stage. As of now 13 patients have been examined in federal centres for del17p and the TP53 mutation.

**Conclusion.** We have demonstrated the need for and the option of treatment depending on the results of molecular genetic testing of mantle cell lymphomas.

**Keywords:** mantle cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, immunohistochemistry, cyclin D1, genetic translocation, fluorescence *in situ* hybridization, cytarabine, bortezomib

**For citation:** Kankumasheva E.I., Valiakhmetova Ch.Kh. Mantle Zone Cell Lymphomas. New Opportunities for Diagnosis and Treatment (Epidemiological Research). *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):261–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>

## Введение

Лимфома клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) — это редко встречающийся вариант В-клеточной неходжкинской лимфомы. По статистике из 100 000 человек заболевает 2–3, что составляет примерно 6 % от общего количества больных неходжкинскими лимфомами. Среди впервые выявленных случаев соотношение между мужчинами и женщинами составляет 4:1, а медиана возраста — 65 лет. В Западной Европе, Скандинавии и США частота ЛКМЗ варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения, у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100 000 [1, 2]. Таким образом, различные молекулярно-генетические характеристики у пациентов с лимфомой мантийной зоны могут обеспечить персонализированный подход при определении прогноза болезни и тактики лечения. В этой связи основной целью данного исследования является анализ эпидемиологической ситуации в Республике Башкортостан, диагностических и терапевтических подходов у пациентов с лимфомой зоны мантии в период от 2015 г. по настоящее время с оценкой возможностей внедрения новых методов диагностики и лечения ЛКМЗ.

## Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 45 пациентов с лимфомой зоны мантии, наблюдавшихся в ГАУЗ РКОД Минздрава в период с 2015 г. по настоящее время. При анализе учитывались данные клинико-лабораторного обследования (100 % обследованных), позитронно-эмиссионная томография (100 % обследованных), цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата опухоли и костного мозга (100 %). Проанализированы эпидемиологические данные: распределение по полу, возрасту и местности проживания. Проанализированы клинические характеристики пациентов: зоны поражения, распространенность, лабораторные показатели, иммуногистохимические особенности. Проанализированы терапевтические подходы (режимы химиотерапии, использованные в дебюте заболевания и в рецидивах), непосредственные и отдаленные результаты лечения.

## Результаты и обсуждение

В основном ЛКМЗ является агрессивно протекающей лимфомой, при которой поражаются лимфатические узлы, кольцо Вальдейера, селезенка, костный мозг, печень, желудочно-кишечный тракт, орбита и другие экстраанодальные органы. Лишь в 10 % случаев ЛКМЗ обладает индолентным течением.

Предикторами агрессивного течения являются продвинутая стадия, В-симптомы, поражение костного мозга, наличие мутаций в генах, кодирующих синтез тяжелых цепей Ig, спленомегалия, умеренный лейкоцитоз, высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение  $\beta_2$ -микроглобулина, высокий индекс пролиферации Ki67, ядерная экспрессия SOX11 и мутации TP53, NOTCH ½, перестройки гена c-MYC [3, 4].

Из года в год лимфома клеток мантийной зоны привлекает к себе пристальное внимание, что связано с ос-

бенностью патогенеза и, как следствие, диагностики и лечения.

С целью диагностики и адекватного стадирования ЛКМЗ используются практически все методы инструментального исследования. Наряду с ПЭТ/КТ крайне важны методы эндоскопического исследования: фиброларингоскопия, фибробронхоскопия, фиброгастро-дуоденоскопия, фиброколоноскопия, т.к. при ЛКМЗ поражаются любые органы и системы. Морфологическая верификация возможна благодаря иммуногистохимическому и молекулярно-генетическому методам.

Современные исследования показали, что ЛКМЗ характеризуется гиперэкспрессией ядерного белка циклин D1 и хромосомной транслокацией t(11;14)(q13;q32). Имеет 6 морфологических вариантов: моноцитоподобный, с плазмоцитарной дифференцировкой, пролимфоцитоидный, классический, мелкоклеточный, бластоидный (плеоморфный).

Таким образом, основным моментом в патогенезе ЛКМЗ считается транслокация t(11; 14)(q13; q32). Оптимальным способом определения t(11; 14)(q13; q32) является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH): частота выявления транслокации этим методом при ЛКМЗ достигает 99 %. В результате мутаций гена CCND1, находящегося в 13-м локусе длинного плеча 11-й хромосомы, происходит гиперэкспрессия белка-регулятора клеточного цикла циклина D1. Установление факта избыточной экспрессии циклина D1 является одним из основных молекулярных и иммунологических маркеров ЛКМЗ [3, 5–7].

Нейрональный фактор транскрипции SOX11 напрямую регулирует несколько онкогенных путей, включая пролиферацию, контроль клеточного цикла и апоптоз, дифференцировку В-клеток, ангиогенез, и микроокружение опухоли. В зависимости от экспрессии SOX11 выделяют 2 варианта ЛКМЗ: SOX11 позитивный, характеризующийся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, и SOX11 негативный, для которого характерна стабильность генома, индолентное течение и более благоприятный исход [4, 8–10].

Пролиферативный индекс Ki-67 может быть сопряжен со степенью клинической агрессивности ЛКМЗ, т. е. низкий пролиферативный индекс обычно соответствует более благоприятному клиническому течению, в то время как высокий пролиферативный индекс сопряжен с меньшей продолжительностью выживания после установления диагноза [1].

ЛКМЗ характеризуется нестабильностью кариотипа и значительным количеством вторичных хромосомных aberrаций. В последнее время описано большое количество случаев ЛКМЗ, сопровождающихся наличием однородительских дисомий, способствующих инактивации генов-супрессоров опухоли. Например, одна из наиболее часто обнаруживаемых однородительских дисомий включает участок короткого плеча 17-й хромосомы и способствует инактивации гена TP53, кодирующий белок 53, транскрипционного фактора, регулятора клеточного цикла. P53 выполняет функцию супрессора, соответственно ген TP53 является антионкогеном. Известно,

что пациенты с данной мутацией относятся к группе с крайне неблагоприятным прогнозом с медианой общей выживаемости (ОВ) не более 1,5 года даже после проведения высокодозной химиотерапии [3, 5, 7, 11–13].

В связи с такими молекулярно-генетическими особенностями современные подходы к лечению ЛКМЗ меняются. И описанные выше факторы необходимо учитывать при выборе терапии. Так, если в предыдущие десятилетия стандартом лечения считался режим R-СНОР, то основными тенденциями в терапии ЛКМЗ за последнее десятилетие являются: интенсификация индукционной терапии высокими дозами цитарабина для пациентов моложе 60 лет; проведение аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии у пациентов моложе 60–65 лет; применение комбинаций средних доз цитарабина с бендамустином, платиносодержащими препаратами, бортезомибом; а также добавление бортезомиба к СНОР-подобным режимам для пациентов старше 60–65 лет; а пациентам, у которых выявлена делеция короткого плеча хромосомы 17 или мутации TP53, применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона — ибрутиниба [6, 12–16].

По результатам нашего анализа установлено, что пациенты с лимфомой зоны мантии в Республике Башкортостан составляют около 7 % от общего числа пациентов с неходжкинскими лимфомами, что практически сопоставимо с данными по России и с мировыми данными, где на долю лимфомы зоны мантии приходится 6–7 % от общего числа всех неходжкинских лимфом [1]. Увеличения заболеваемости в зависимости от пола не выявлено, т. е. количество женщин и мужчин в исследуемой группе было одинаково, что, в свою очередь, отличается от данных мировой статистики, где описывают, что болеют преимущественно мужчины и отношение М:Ж — (2–4):1. Медиана возраста пациентов с ЛКМЗ в исследуемой группе составила 64 года, что сопоставимо с данными литературы (рис. 1) [1]. Около 40 % пациентов на момент постановки диагноза имели распространенные стадии, что объясняется агрессивным течением ЛКМЗ.

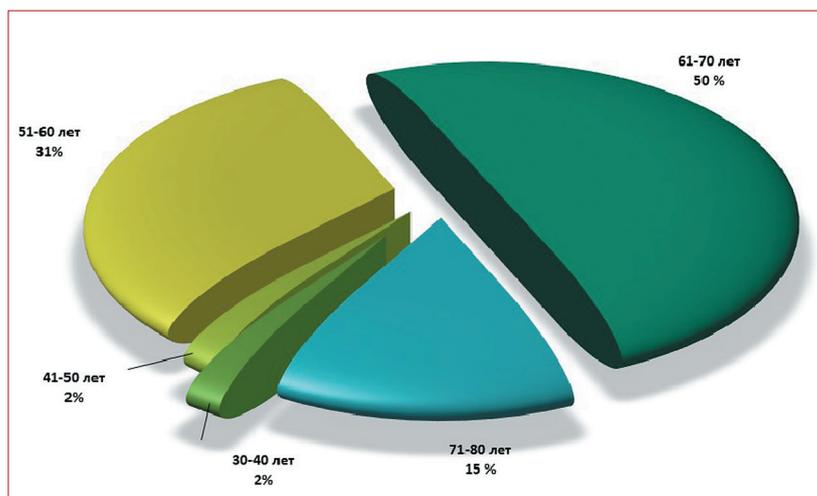


Рисунок 1. Распределение ЛКМЗ по возрасту в Республике Башкортостан  
Figure 1. MCL patients by age, Republic of Bashkortostan

Среди проанализированных случаев жители городской местности составили большую часть (65 % против 35 %). При изучении частоты вовлечения в патологический процесс органов и систем установлено: поражение костного мозга — у 20 (44 %), селезенки — у 18 (41 %), костей — у 4 (9 %), легких — у 3 пациентов (6 %) (рис. 2). Распределение МРП: высокий у 14 (30 %), средний у 20 (45 %), низкий у 11 (25 %). Ki67 в 4 случаях менее 30 %, в остальных более 30 %.

Ретроспективный анализ показал, что пациентам с 2015 по 2017 г. в большинстве случаев в первой линии проводилась химиотерапия в режиме R-СНОР с последующей поддержкой ритуксимабом до 2 лет. Средняя беспродвижная выживаемость (БПВ) составила 20 месяцев, 8 (17 %) пациентов в статусе длительной ремиссии (с 2015 г.). С 2017 г. в первой линии терапии ЛКМЗ начали применяться режимы R-ВАС (схема с высокодозным цитарабином для кандидатов на ТСК) и R-В (для пожилых и коморбидных). С 2018 г. 8 пациентам проведена аутоТГСК (в 1-м позднем рецидиве) как этап консолидации лечения. На данный момент обследование на del17p и мутацию TP53 проведено 13 пациентам с ЛКМЗ в федеральных центрах. С ноября 2019 года, впервые в Республике Башкортостан, 2 пациентам с ЛКМЗ начали терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона — ибрутинибом.

### Заключение

За последние годы во всем мире значительно поменялись подходы к терапии пациентов с лимфомой зоны мантии. Наряду с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями опухолевых тканей в практику все больше внедряется метод молекулярно-генетического исследования, что дает больше возможностей в выборе тактики лечения пациентов.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

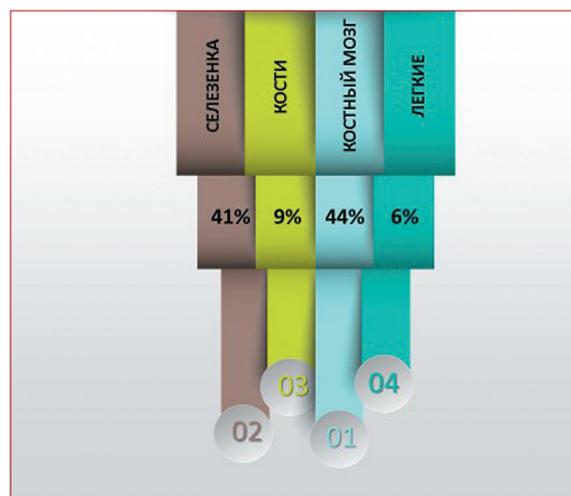


Рисунок 2. Частота поражения органов и систем при ЛКМЗ в РБ  
Figure 2. Incidence of lesions in organs and systems in patients with MCL in RB

## Список литературы

- 1 Поддубная И.В., Савченко В.Г. (ред.) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.; 2018.
- 2 Поддубная И.В., Савченко В.Г. (ред.) Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 1. М.; 2018.
- 3 Лимфомы из клеток мантии у взрослых: Клинические рекомендации. М.; 2018.
- 4 Bernstein S.H., Epner E., Unger J.M., Leblanc M., Cebula E., Burack R., et al. A phase II multicenter trial of HyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1587–93. DOI: 10.1093/annonc/mdt070
- 5 Hilal T., Wang Z., Almader-Douglas D., Rosenthal A., Reeder C.B., Jain T. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1220–6. DOI: 10.1002/ajh.25226
- 6 Lokvenc M., Kalinova M., Forsterova K., Klener P., Trneny M., Fronkova E., et al. Cyclin D1 mRNA as a molecular marker for minimal residual disease monitoring in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97(3):467–74. DOI: 10.1007/s00277-017-3210-8
- 7 Dreyling M., Campo E., Hermine O., Jerkeman M., Le Gouill S., Rule S., et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 4):62–71. DOI: 10.1093/annonc/mdx223
- 8 Rule S., Dreyling M., Goy A., Hess G., Auer R., Kahl B., et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017;179(3):430–8. DOI: 10.1111/bjh.14870
- 9 Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Дубровин Е.И., Нестерова Е.С., Капланов К.Д., Володичева Е.М., и др. Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантийной зоны. *Терапевтический архив.* 2019;91(7):41–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000322
- 10 Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017.
- 11 Romaguera J.E., McLaughlin P.W. Mantle cell lymphoma. In: Lichtman M.A., Kipps T.J., Seligsohn U., et al. (eds) Williams hematology. New York: McGraw-Hill; 2014.
- 12 Dabaja B.S., Zelenetz A.D., Ng A.K., Tsang R.W., Qi S., Allen P.K., et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol.* 2017;28(9):2185–90. DOI: 10.1093/annonc/mdx334
- 13 Wang Y., Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(2):233–43. DOI: 10.1586/17474086.2014.889561
- 14 Ruan J., Martin P., Christos P., Cerchiatti L., Tam W., Shah B., et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(19):2016–25. DOI: 10.1182/blood-2018-07-859769
- 15 Malcikova J., Pavlova S., Kozubik K.S., Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Hum Mutat.* 2014;35(6):663–71. DOI: 10.1002/humu.22508
- 16 Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. *Гематология и трансфузиология.* 2011;(1):34–7.

## References

- 1 Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.). Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow; 2018 (In Russ.).
- 2 Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.). Diagnostic algorithms and protocols for treatment of diseases of the blood system. Vol. 1. Moscow; 2018 (In Russ.).
- 3 Mantle cell lymphoma in adults. Clinical practice guidelines. Moscow; 2018 (In Russ.).
- 4 Bernstein S.H., Epner E., Unger J.M., Leblanc M., Cebula E., Burack R., et al. A phase II multicenter trial of HyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1587–93. DOI: 10.1093/annonc/mdt070
- 5 Hilal T., Wang Z., Almader-Douglas D., Rosenthal A., Reeder C.B., Jain T. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1220–6. DOI: 10.1002/ajh.25226
- 6 Lokvenc M., Kalinova M., Forsterova K., Klener P., Trneny M., Fronkova E., et al. Cyclin D1 mRNA as a molecular marker for minimal residual disease monitoring in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97(3):467–74. DOI: 10.1007/s00277-017-3210-8
- 7 Dreyling M., Campo E., Hermine O., Jerkeman M., Le Gouill S., Rule S., et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 4):62–71. DOI: 10.1093/annonc/mdx223
- 8 Rule S., Dreyling M., Goy A., Hess G., Auer R., Kahl B., et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017;179(3):430–8. DOI: 10.1111/bjh.14870
- 9 Vorobyev V.I., Gemdzian E.G., Dubrovин E.I., Nesterova E.S., Kaplanov K.D., Volodicheva E.M., et al. Risk-adapted intensive induction therapy, autologous stem cell transplantation, and rituximab maintenance allow to reach a high 7-year survival rate in patients with mantle cell lymphoma. *Therapeutic Archive.* 2019;91(7):41–51 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000322
- 10 Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017.
- 11 Romaguera J.E., McLaughlin P.W. Mantle cell lymphoma. In: Lichtman M.A., Kipps T.J., Seligsohn U., et al. (eds) Williams hematology. New York: McGraw-Hill; 2014.
- 12 Dabaja B.S., Zelenetz A.D., Ng A.K., Tsang R.W., Qi S., Allen P.K., et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol.* 2017;28(9):2185–90. DOI: 10.1093/annonc/mdx334
- 13 Wang Y., Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(2):233–43. DOI: 10.1586/17474086.2014.889561
- 14 Ruan J., Martin P., Christos P., Cerchiatti L., Tam W., Shah B., et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(19):2016–25. DOI: 10.1182/blood-2018-07-859769
- 15 Malcikova J., Pavlova S., Kozubik K.S., Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Hum Mutat.* 2014;35(6):663–71. DOI: 10.1002/humu.22508
- 16 Vorobyov V.I., Lorie Yu.Yu., Mangasarova Ya.K., Kravchenko S.K., Kremetskaya A.M. Potentialities of therapy for the mantle cell lymphoma relapses and resistant forms. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2011;(1):34–7 (In Russ.).



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-266-272>

## НЕОЛИМФОГЕНЕЗ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ганцев Шамиль Ханафиевич** — д.м.н., профессор, директор НИИ онкологии, зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, e-mail: [prfg@mail.ru](mailto:prfg@mail.ru), [orcid.org/0000-0003-2047-963X](https://orcid.org/0000-0003-2047-963X)  
**Рустамханов Расул Айдарович** — ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: [weather86@mail.ru](mailto:weather86@mail.ru), тел.: 89196131608, [orcid.org/0000-0002-0355-1399](https://orcid.org/0000-0002-0355-1399)  
**Кзыргалин Шамиль Римович** — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: [ufa.shamil@gmail.com](mailto:ufa.shamil@gmail.com), [orcid.org/0000-0001-9721-108X](https://orcid.org/0000-0001-9721-108X)  
**Турсуметов Давлат Сайтмуратович** — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: [ufa.davlat@gmail.com](mailto:ufa.davlat@gmail.com), [orcid.org/0000-0003-4069-6594](https://orcid.org/0000-0003-4069-6594)

*Ш.Х. Ганцев, Р.А. Рустамханов, Ш.Р. Кзыргалин, Д.С. Турсуметов*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Рустамханов Расул Айдарович, e-mail: [weather86@mail.ru](mailto:weather86@mail.ru), тел.: +7 (919) 613-16-08

**Введение.** Ранее проведенные нами исследования доказали, что постнатально сформированные лимфатические узлы могут служить источником биологических сигналов, активирующих противоопухолевые реакции иммунитета и подавляющих распространение метастазирующих злокачественных клеток.

**Цель работы:** определение экспрессии CD3, CD20, CD68 в нативных, сторожевых и постнатально индуцированных лимфатических узлах аксиллярной зоны при раке молочной железы.

**Материалы и методы.** Исследованию подвергались готовые оцифрованные изображения иммуногистохимической экспрессии фиксированной панели антител CD3, CD20, CD68. Проводили количественную оценку экспрессии методом подсчета экспрессированных клеток в каждом исследованном узле по четырем основным структурно-функциональным зонам.

**Результаты и обсуждение.** Результаты сравнительного иммуногистохимического исследования нативных, сторожевых и постнатально индуцированных лимфатических узлов показали, что содержание CD3, CD20, CD68 в различных структурах лимфатических узлов имело принципиальные отличия.

### Выводы

1. В постнатально индуцированных лимфатических узлах отчетливо выявлена отличная от нативных и сторожевых лимфатических узлов экспрессия антител к основным иммунокомпетентным клеткам, реализующих в лимфатическом узле ключевые иммунные реакции, что может указывать на повышенный функциональный статус новообразованных лимфоузлов.
2. Проведенное исследование демонстрирует высокий уровень антигенной стимуляции Т- и В-лимфоцитов в ПНИЛУ, а также указывает на возможную роль клеток макрофагального ряда в стимуляции неолимфогенеза и образования новых лимфоузлов.
3. Реализация данного научного проекта позволяет в дальнейших научных изысканиях заложить фундаментальные основы для исследований, посвященных постнатальным индуцированным лимфатическим узлам у онкологических больных.

**Ключевые слова:** неолимфогенез, лимфатические узлы, рак молочной железы, иммуногистохимия, CD3, CD20, CD68

**Для цитирования:** Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Кзыргалин Ш.Р., Турсуметов Д.С. Неолимфогенез и иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов при раке молочной железы. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):266–272. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-266-272>

# NEOLYMPHOGENESIS AND IMMUNOGISTOGOCHEMICAL STUDY OF LYMPH NODES IN BREAST CANCER

*Shamil Kh. Gantsev, Rasul A. Rustamkhanov, Shamil R. Kzyrgalin, Davlat S. Tursumetov*

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

**Contacts:** Rustamkhanov Rasul Ajdarovich, e-mail: weather86@mail.ru, tel.: +7 (919) 613-16-08

**Background.** Our previous studies have shown that postnatally formed lymph nodes (PNFLN) can serve as a source of biological signals activating antitumour immune reactions and suppressing the spread of metastatic malignant cells.

**Aim.** To determine the expression of CD3, CD20, CD68 in native, sentinel and postnatally induced lymph nodes of the axillary zone in breast cancer.

**Materials and methods.** The study involved an analysis of digitalized images of the immunohistochemical expression of a fixed panel of antibodies CD3, CD20, CD68. The expression levels were assessed quantitatively by counting the expressed cells in each studied node for four main structural and functional zones.

**Results and Discussion.** The results of a comparative immunohistochemical study of native, sentinel and postnatally induced lymph nodes showed that the content of CD3, CD20, CD68 demonstrates fundamental differences in different lymph node structures.

## Conclusions

1. In postnatally induced lymph nodes, compared to native and sentinel lymph nodes, the distinct expression of antibodies to the main immunocompetent cells, which realize key immune responses in the lymph node, can indicate an increased functional status of the newly formed lymph nodes.
2. The study demonstrated a high level of antigenic stimulation of T and B lymphocytes in postnatally induced lymph nodes, as well as indicated a possible role of macrophage cells in the stimulation of neolymphogenesis and the formation of new lymph nodes.
3. The study provides the basis for further research into postnatal induced lymph nodes in cancer patients.

**Keywords:** neolymphogenesis, lymph nodes, breast cancer, immunohistochemistry, CD3, CD20, CD68

**For citation:** Gantsev Sh.Kh., Rustamkhanov R.A., Kzyrgalin Sh.R., Tursumetov D.S. Neolymphogenesis and Immunogistogochemical Study of Lymph Nodes in Breast Cancer. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):266–272. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-266-272>

**Gantsev Shamil Khanafievich** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Scientific Research Institute of Oncology, Head of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: prfg@mail.ru, orcid.org/0000-0003-2047-963X

**Rustamkhanov Rasul Aydarovich** — Assistant lecturer of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: weather86@mail.ru, tel.: 89196131608, orcid.org/0000-0002-0355-1399

**Kzyrgalin Shamil Rimovich** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: ufa.shamil@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9721-108X

**Tursumetov Davlat Saytmuratovich** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: ufa.davlat@gmail.com, orcid.org/0000-0003-4069-6594

## Введение

Неолимфогенез — процесс образования и развития новых лимфатических узлов в постнатальном периоде. По данным классических анатомических изданий, формирование лимфатической системы у человека завершается на этапе эмбриогенеза и все изменения сводятся к уменьшению количества, общей массы лимфоидной ткани и ее активности. Вновь образованный лимфатический узел имеет единый сосуд — афферентный и эфферентный (в норме — 4–6 афферентных и 1 эфферентный сосуд). Наличие вновь образованных лимфатических узлов, по предварительным наблюдениям, свидетельствует о прекращении функциональной активности первого анатомического этапа-барьера сторожевого лимфатического узла (СЛУ) на пути распространения раковых клеток [1].

В норме различные лимфоидные структуры возникают лишь в процессе развития плода, однако при длительных хронических воспалительных процессах, длительно не заживающих ранах, аутоиммунных и онкологических заболеваниях обнаружено реактивное новообразование различных лимфоидных структур [2, 3].

Исследования в области изучения постнатально индуцированных лимфатических узлов (третичных лимфоидных органов, лимфоидного неогенеза) ведутся в международном научном сообществе очень активно. Предполагается, что появление вновь образованных лимфатических узлов при злокачественных опухолях можно рассматривать с позиций сложных механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолью и ее метастазами. В частности, в постнатальных индуцированных лимфатических узлах (ПНИЛУ) у онкологических больных выявлены изменения экспрессии генов, кодирующих определенные провоспалительные цитокины, хемокины и рецепторы, что может оказывать влияние на процесс распространения злокачественных клеток [4].

Ранее проведенные нами исследования доказали, что постнатально сформированные лимфатические узлы могут служить источником биологических сигналов, активирующих противоопухолевые реакции иммунитета и подавляющих распространение метастазирующих злокачественных клеток [5].

Так, сравнение профиля РНК, содержащихся в ткани гистологически нормальных и третичных лимфатических узлов, которые были обнаружены при исследовании операционного материала у больных раком молочной железы, показало повышенную экспрессию в ПНИЛУ генов, кодирующих рецепторы XCR1 и CYFIP2, цитокины TNFSF14 и CCL16, а также сниженную экспрессию лигандов хемокинов CXCL5 и CXCL12 [6].

Неопластические злокачественные новообразования во многих своих свойствах сходны со средой хронического воспаления, в том числе с хроническим течением самого воспаления. Тем не менее злокачественные опухоли отличаются от хронического воспаления по одному существенному признаку, который, как считают некоторые ученые, может предотвратить образование

третичных лимфоидных структур высокоиммуносупрессивного микроокружения опухоли [7]. Однако, согласно последним исследованиям независимых ученых по всему миру, ТЛС различных степеней организации встречается у пациентов с различными видами первичных и метастазирующих опухолей [8–19].

Существуют представления о том, что индукция неолимфогенеза может быть использована для протезирования функции иммунной системы [20], а воздействие на состояние этих структур с использованием лекарственных средств или методов биотерапии может послужить основой для создания новых подходов к лечению онкологических больных [21].

Для иммуногистохимического исследования были выбраны антитела к основным иммунокомпетентным клеткам, реализующим в лимфатическом узле ключевые иммунные реакции.

**Цель работы** — определение экспрессии CD3, CD20, CD68 в нативных, сторожевых и постнатально индуцированных лимфатических узлах аксиллярной зоны при раке молочной железы.

## Материалы и методы

Объектом исследования являлись лимфатические узлы при раке молочной железы аксиллярной области со стороны поражения опухолью. В исследование включались пациенты с установленным диагнозом «рак молочной железы» в стадиях IIIA, IIIB, IIIC. Во время операции, на этапе выделения аксиллярных лимфоузлов, при помощи красителя метиленового синего производили детекцию сторожевого лимфатического узла путем введения контраста в околонодулярную клетчатку.

Макропрепарат (молочная железа с аксиллярными лимфатическими узлами и сосудами в едином блоке), полученный после операции — мастэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией, подвергался сонолиподеструкции, так как эта методика позволяет детально визуализировать структурные компоненты аксиллярного лимфатического коллектора.

После этапа сонолиподеструкции мы получили детализированную карту лимфатических узлов и сосудов аксиллярной области. Введение контраста во время операции позволило нам выявить 3 группы лимфатических узлов.

1. Нативные неизмененные лимфатические узлы (НЛУ). Полностью окрашенные метиленовым синим мы принимали за функционально активные, не измененные опухолевым процессом лимфатические узлы. Для них характерным было наличие нескольких (4–6) афферентных и одного эфферентного лимфатического сосуда.

2. Новообразованные, постнатально индуцированные лимфатические узлы (ПНИЛУ). Также были полностью окрашены метиленовым синим, как следствие, видимо, функционально активных и не задействованных в метастатическом процессе. Отличительной характеристикой ПНИЛУ было наличие единого афферентного и эфферентного лимфатического сосуда.

3. Сторожевые лимфатические узлы (СЛУ). Окрашены метиленовым синим частично, по нашему мнению,

за счет блокады сторожевого лимфатического узла метастатическими клетками опухоли. В отличие от нативных и новообразованных у сторожевых лимфоузлов количество отводящих лимфу сосудов было значительно больше, их количество коррелировало с задействованными в метастатическом процессе лимфатическими узлами. Чем больше было выявлено лимфоузлов, блокированных метастазами, тем больше лимфатических сосудов мы визуализировали отходящими от сторожевого лимфоузла.

Лимфатические узлы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 1 мкм, изготовленные на микротоме Leica RM 2235, Германия, окрашивали гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования использовали аппарат для иммуногистохимии «Бонд-Макс» (Bond-maX), Австралия. Цифровые изображения полученной иммуногистохимической экспрессии получали посредством сканирования готовых гистологических микропрепаратов на цифровом сканере микропрепаратов Leica Aperio AT2 производства Германии. Работа по оценке экспрессии выполнялась с использованием программного обеспечения Digital Pathology.

Исследованию подвергались готовые оцифрованные изображения иммуногистохимической экспрессии фиксированной панели антител CD3, CD20, CD68. Для оценки результатов иммуногистохимической реакции проводили подсчет экспрессированных клеток на 2000 клеток в 10 случайным образом отобранных полях зрения (при увеличении  $\times 40$ ). Учитывали умеренное и выраженное иммуногистохимическое окрашивание. Сравнительное исследование проводили в следующих группах: (1) сторожевые лимфатические узлы; (2) нативные лимфатические узлы; (3) постнатально индуцированные лимфатические узлы.

Экспрессированные клетки считали по основным структурно-функциональным зонам лимфоузлов, по каждому маркеру в отдельности:

- кортикальный синус;
- промежуточный синус;
- паракортикальная зона;
- лимфоидные фолликулы.

В работе использовались антитела согласно протоколу фирмы-изготовителя Leica, страна-производитель Великобритания (табл. 1).

Для удобства визуализации чувствительности разных структурно-функциональных зон к исследованным маркерам использовали рандомную шкалу распределения процентов по степени экспрессии антител (табл. 2).

## Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного иммуногистохимического исследования НЛУ, СЛУ и ПНИЛУ показали, что содержание CD3, CD20, CD68 в различных структурах лимфатических узлов имело принципиальные отличия, поэтому приводим последовательное описание этих особенностей в тканях различных лимфатических узлов.

Антитело	Клон	Специфичность	Разведение антител
CD3	LN10	T-лимфоциты	1/50
CD20	MJ1	B-лимфоциты	RTU
CD68	514H12	Все макрофаги	RTU

Таблица 1. Характеристики антител, использованных в работе  
Table 1. Characteristics of antibodies used in the work

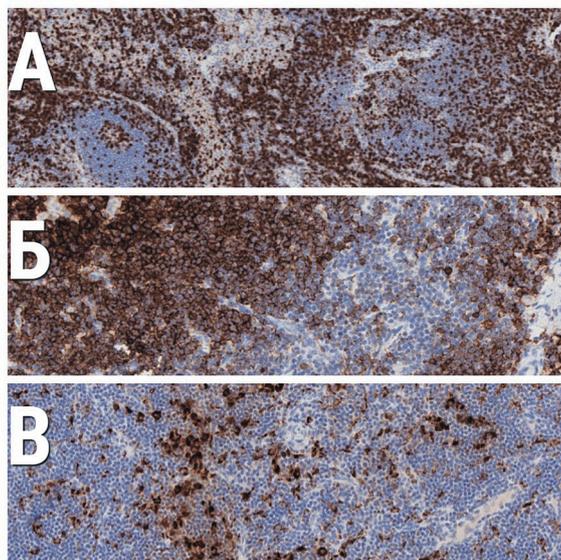
%	Степень экспрессии антител
100	+++
90	+++
80	++
70	++
60	+
50	+
40	+/-
30	+/-
20	-
10	-
0	--

Таблица 2. Шкала распределения процентов по степени экспрессии антител  
Table 2. Percentage Scale for Antibody Expression

В ткани СЛУ CD3 T-клетки локализовались преимущественно в паракортикальной зоне (рис. 1а). Экспрессия CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитов выявлялись больше всего в лимфоидных фолликулах, чуть меньше в паракортикальной зоне, некоторое количество клеток встречалось в промежуточных синусах и единичные клетки выявлялись в кортикальном синусе (рис. 1б). В ткани НЛУ CD68<sup>+</sup> макрофаги/гистиоциты локализовались преимущественно в промежуточных синусах, в краевом синусе их было значительно меньше. В паракортикальной зоне и лимфоидных фолликулах встречались единичные экспрессированные CD68<sup>+</sup>-клетки (рис. 1в).

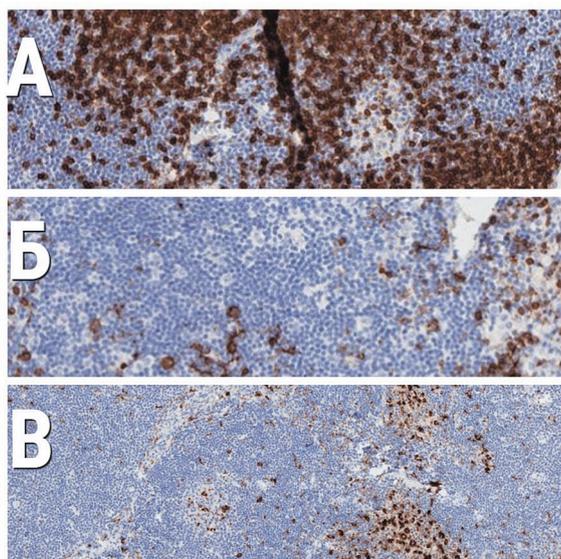
В ткани НЛУ CD3<sup>+</sup> T-клетки локализовались преимущественно в паракортикальной зоне (рис. 2а). Экспрессия CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитов выявлялись больше всего в лимфоидных фолликулах, чуть меньше в паракортикальной зоне, некоторое количество клеток встречалось в промежуточных синусах и единичные клетки выявлялись в кортикальном синусе (рис. 2б). В ткани НЛУ CD68<sup>+</sup> макрофаги/гистиоциты локализовались преимущественно в промежуточных синусах, в краевом синусе их было значительно меньше. В паракортикальной зоне и лимфоидных фолликулах встречались единичные экспрессированные CD68<sup>+</sup>-клетки (рис. 2в).

В ткани ПНИЛУ CD3 T-клетки выявлялась выраженная экспрессия в краевом и промежуточном синусах и паракортикальной зоне. В лимфоидных фолликулах экспрессировались 25 % CD3<sup>+</sup>-клеток (рис. 3а). Экспрессия CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитов выявлялась больше всего в лимфоидных фолликулах, чуть меньше в паракортикальной зоне, среднее количество клеток встречалось в промежуточных синусах и кортикальном синусе



**Рисунок 1.** СЛУ: А — CD3<sup>+</sup>-клетки локализуются преимущественно в паракортикальной зоне; Б — CD20<sup>+</sup>-клетки в лимфоидных фолликулах в паракортикальной зоне; В — CD68<sup>+</sup>-макрофаги/гистиоциты локализуются преимущественно в промежуточных синусах. Непрямое иммунопероксидазное окрашивание с антителами к CD3, CD20, CD68, докрасивание гематоксилином; ×20, ×40, ×40

**Figure 1.** Sentinel lymph nodes. A) CD3<sup>+</sup>-cells are localized mainly in the paracortical zone; B) CD20<sup>+</sup>-cells in lymphoid follicles in the paracortical zone; B) CD68<sup>+</sup>-macrophages / histiocytes are localized mainly in the intermediate sinuses. Indirect immunoperoxidase staining with antibodies to CD3, CD20, CD68, additional staining with hematoxylin: ×20, ×40, ×40



**Рисунок 2.** НЛУ: А — CD3<sup>+</sup>-клетки локализуются преимущественно в паракортикальной зоне; Б — CD20<sup>+</sup>-клетки в лимфоидных фолликулах в паракортикальной зоне; В — CD68<sup>+</sup>-макрофаги/гистиоциты локализуются преимущественно в промежуточных синусах. Непрямое иммунопероксидазное окрашивание с антителами к CD3, CD20, CD68, докрасивание гематоксилином; ×20, ×20, ×20

**Figure 2.** Native lymph nodes. A) CD3<sup>+</sup>-cells are localized mainly in the paracortical zone; Б) CD20<sup>+</sup>-cells in lymphoid follicles in the paracortical zone; В) CD68<sup>+</sup>-macrophages/histiocytes are localized mainly in the intermediate sinuses. Indirect immunoperoxidase staining with antibodies to CD3, CD20, CD68, additional staining with hematoxylin: ×20, ×20, ×20

(рис. 3б). В ткани НЛУ CD68<sup>+</sup>-макрофаги/гистиоциты локализовались преимущественно в промежуточных синусах, в краевом синусе их было значительно меньше. В паракортикальной зоне и лимфоидных фолликулах встречались единичные экспрессированные CD68<sup>+</sup>-клетки (рис. 3в).

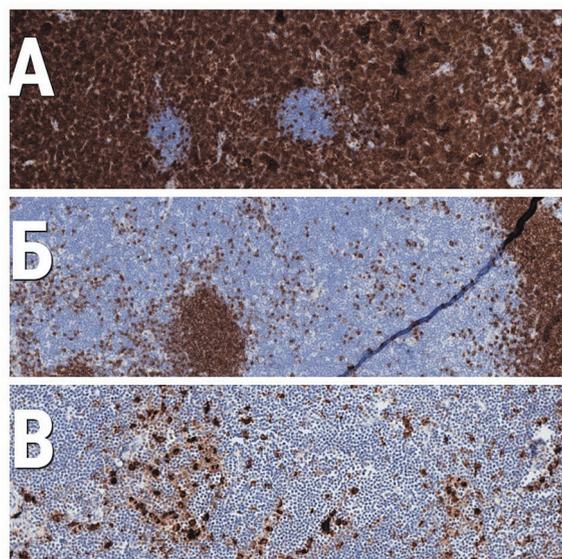
Процентное соотношение экспрессий каждой из структурно-функциональных зон лимфоузлов переведено в степени экспрессии по трем группам лимфоузлов (табл. 3–5).

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные по интерпретации иммуногистохимического профиля лимфатических узлов (нативных, сторожевых и постнатально индуцированных) при раке молочной железы.

### Выводы:

1. В постнатально индуцированных лимфатических узлах отчетливо выявлена отличная от нативных и сторожевых лимфатических узлов экспрессия антител к основным иммунокомпетентным клеткам, реализующих в лимфатическом узле ключевые иммунные реакции, что может указывать на повышенный функциональный статус новообразованных лимфоузлов.

2. Проведенное исследование демонстрирует высокий уровень антигенной стимуляции Т- и В-лимфоцитов в ПНИЛУ, а также указывает на возможную роль клеток макрофагального ряда в стимуляции неоплимфогенеза и образования новых лимфоузлов.



**Рисунок 3.** ПНИЛУ: А — в лимфоидных фолликулах экспрессировались 25 % CD3<sup>+</sup>-клеток; Б — CD20<sup>+</sup>-клетки в лимфоидных фолликулах в паракортикальной зоне; В — CD68<sup>+</sup>-макрофаги/гистиоциты локализуются преимущественно в промежуточных синусах. Непрямое иммунопероксидазное окрашивание с антителами к CD3, CD20, CD68, докрасивание гематоксилином; ×40, ×20, ×20

**Figure 3.** Postnatally formed lymph nodes. A) 25% of CD3<sup>+</sup>-cells were expressed in lymphoid follicles; Б) CD20<sup>+</sup>-cells in the lymphoid follicles in the paracortical zone; В) CD68<sup>+</sup>-macrophages/histiocytes are localized mainly in the intermediate sinuses. Indirect immunoperoxidase staining with antibodies to CD3, CD20, CD68, additional staining with hematoxylin: ×40, ×20, ×20.

	Кортикальный синус	Промежуточные синусы	Паракортикальная зона	Лимфатические фолликулы
CD3	+++	+++	++	-
CD20	-	+/-	+++	+++
CD68	-	++	--	--

**Таблица 3.** Степени экспрессии антител сторожевых лимфатических узлов  
**Table 3.** Antibody expression in sentinel lymph nodes

	Кортикальный синус	Промежуточные синусы	Паракортикальная зона	Лимфатические фолликулы
CD3	+/-	+/-	++	-
CD20	-	+/-	++	+++
CD68	-	+	--	--

**Таблица 4.** Степени экспрессии антител нативных лимфатических узлов  
**Table 4.** Antibody expression in sentinel lymph nodes

	Кортикальный синус	Промежуточные синусы	Паракортикальная зона	Лимфатические фолликулы
CD3	+++	+++	+++	-
CD20	+	-	++	+++
CD68	-	+/-	--	--

**Таблица 5.** Степени экспрессии антител постнатально индуцированных лимфатических узлов  
**Table 5.** Antibody expression in postnatally formed lymph nodes

3. Реализация данного научного проекта позволяет в дальнейших научных изысканиях заложить фундаментальные основы для исследований, посвященных постнатальным индуцированным лимфатическим узлам у онкологических больных. На основе полученных данных мы приблизились к выявлению ключевых белков, задействованных в процессе формирования постнатально индуцированных лимфатических узлов.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о финансировании.** Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- Ганцев Ш.Х., Галеев М.Г., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Турсуметов Д.С., Рустамханов Р.А. и др. Лимфатический узел и его микроокружение при раке молочной железы. Москва: МИА; 2019. 280 с.
- Бородин Ю.И., Горчакова О.В., Горчаков В.Н. Периферические лимфоидные структуры: образование и функция. Морфология. 2016;(4):90-6.
- Corsiero E., Delvecchio F.R., Bombardieri M., Pitzalis C. B cells in the formation of tertiary lymphoid organs in autoimmunity, transplantation and tumorigenesis. *Curr Opin Immunol.* 2019;57:46-52. DOI: 10.1016/j.coi.2019.01.004
- Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р. Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез). *Иммунология.* 2019;40(2):58-63. DOI: 10.34411/0306-4953-3019-13008
- Gantsev S.K., Umezawa K., Islamgulov D.V., Khusnutdinova E.K., Ishmuratova R.S., Frolova V.Y., et al. The role of inflammatory chemokines in lymphoid neoorganogenesis in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(5):363-6. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.03.017
- Ганцев Ш.Х., Пухов А.Г., Хуснутдинова Э.К., Галеев М.Г., Ганцев К.Ш., Ишмуратова Р.Ш. и др. Неоплазматический и профиль экспрессии хемокинов при раке молочной железы. *Креативная хирургия и онкология.* 2012;(1):4-9. DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-1-4-9
- Joyce J.A., Fearon D.T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015;(348):74-80. DOI: 10.1126/science.1256204
- Goc J., Germain C., Vo-Bourgais T.K.D., Lupo A., Klein C., Knockaert S., et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2014;74(3):705-15. DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-13-1342
- Bento D.C., Jones E., Junaid S., Tull J., Williams G.T., Godkin A., et al. High endothelial venules are rare in colorectal cancers but accumulate in extra-tumoral areas with disease progression. *Oncoimmunology.* 2015;4(3):e974374. DOI: 10.4161/2162402X.2014.974374
- Di Caro G., Bergomas F., Grizzi F., Doni A., Bianchi P., Malessi A., et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2147-58. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2590
- Figenschau S.L., Fismen S., Fenton K.A., Fenton C., Mortensen E.S. Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015;15:101. DOI: 10.1186/s12885-015-1116-1
- Song I.H., Heo S.-H., Bang W.S., Park H.S., Park I.A., Kim Y.A., et al. Predictive value of tertiary lymphoid structures assessed by high endothelial venule counts in the neoadjuvant setting of triple-negative breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2017;49(2):399-407. DOI: 10.1433/crt.2016.215
- García-Hernández M.L., Uribe-Urbe N.O., Espinosa-González R., Kast W.M., Khader S.A., Rangel-Moreno J. A unique cellular and molecular microenvironment is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression. *Front Immunol.* 2017;8:563. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00563
- Kroeger D.R., Milne K., Nelson B.H. Tumor-infiltrating plasma cells are associated with tertiary lymphoid structures, cytolytic T-cell responses, and superior prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):3005-15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2762
- Hiraoka N., Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Kanai Y., Kosuge T., Shimada K. Intratumoral tertiary lymphoid organ is a favourable prognosticator in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2015;112(11):1782-90. DOI: 10.1038/bjc.2015.145
- Finkin S., Yuan D., Stein I., Taniguchi K., Weber A., Unger K., et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* 2015;16(12):1235-44. DOI: 10.1038/ni.3290
- Sakai Y., Hoshino H., Kitazawa R., Kobayashi M. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in testicular seminoma. *Andrology.* 2014;2(2):282-9. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00192.x

- 18 Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G., Verkarre V., Vano Y., et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):3031–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926
- 19 Low S., Sakai Y., Hoshino H., Hirokawa M., Kawashima H., Higuchi K., et al. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathology.* 2016;48(7):666–74. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.08.002
- 20 Ганцев И.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению. *Креативная хирургия и онкология.* 2010;(4):5–11.
- 21 Dieu-Nosjean M.C., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C., Fridman W.H., Sautès-Fridman C. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol Rev.* 2016;271(1):260–75. DOI: 10.1111/imr.12405
- 10 Di Caro G., Bergomas F., Grizzi F., Doni A., Bianchi P., Malesci A., et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2147–58. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2590
- 11 Figschau S.L., Fismen S., Fenton K.A., Fenton C., Mortensen E.S. Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015;15:101. DOI: 10.1186/s12885-015-1116-1
- 12 Song I.H., Heo S.-H., Bang W.S., Park H.S., Park I.A., Kim Y.A., et al. Predictive value of tertiary lymphoid structures assessed by high endothelial venule counts in the neoadjuvant setting of triple-negative breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2017;49(2):399–407. DOI: 10.4143/crt.2016.215
- 13 García-Hernández M.L., Uribe-Urbe N.O., Espinosa-González R., Kast W.M., Khader S.A., Rangel-Moreno J. A unique cellular and molecular microenvironment is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression. *Front Immunol.* 2017;8:563. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00563
- 14 Kroeger D.R., Milne K., Nelson B.H. Tumor-infiltrating plasma cells are associated with tertiary lymphoid structures, cytolytic T-cell responses, and superior prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):3005–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2762
- 15 Hiraoka N., Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Kanai Y., Kosuge T., Shimada K. Intratumoral tertiary lymphoid organ is a favourable prognosticator in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2015;112(11):1782–90. DOI: 10.1038/bjc.2015.145
- 16 Finkin S., Yuan D., Stein I., Taniguchi K., Weber A., Unger K., et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* 2015;16(12):1235–44. DOI: 10.1038/ni.3290
- 17 Sakai Y., Hoshino H., Kitazawa R., Kobayashi M. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in testicular seminoma. *Andrology.* 2014;2(2):282–9. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00192.x
- 18 Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G., Verkarre V., Vano Y., et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):3031–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926
- 19 Low S., Sakai Y., Hoshino H., Hirokawa M., Kawashima H., Higuchi K., et al. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathology.* 2016;48(7):666–74. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.08.002
- 20 Gantsev Sh.Kh. New in metastasis processing theory and in cancer treatment approaches. *Creative surgery and oncology.* 2012;(4):5–11 (In Russ.).
- 21 Dieu-Nosjean M.C., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C., Fridman W.H., Sautès-Fridman C. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol Rev.* 2016;271(1):260–75. DOI: 10.1111/imr.12405

## References

- 1 Gantsev Sh.Kh., Galeev M.G., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Tursunmetov D.S., Rustamkhanov R.A., et al. Lymph node and its microenvironment in breast cancer. Moscow: MIA; 280 p. (In Russ.).
- 2 Borodin Yu.I., Gorchakova O.V., Gorchakov V.N. Peripheral lymphoid structures: formation and function. *Morphology.* 2016;(4):90–6 (In Russ.).
- 3 Corsiero E., Delvecchio F.R., Bombardieri M., Pitzalis C. B cells in the formation of tertiary lymphoid organs in autoimmunity, transplantation and tumorigenesis. *Curr Opin Immunol.* 2019;57:46–52. DOI: 10.1016/j.coi.2019.01.004
- 4 Gantsev Sh.Kh., Rustamkhanov R.A., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R. Tertiary lymphoid structures (lymphoid neogenesis). *Immunologiya.* 2019;40(2):58–63 (In Russ.). DOI: 10.34411/0306-4953-3019-13008
- 5 Gantsev S.K., Umezawa K., Islamgulov D.V., Khusnutdinova E.K., Ishmuratova R.S., Frolova V.Y., et al. The role of inflammatory chemokines in lymphoid neoorganogenesis in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(5):363–6. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.03.017
- 6 Gantsev Sh.Kh., Pukhov A.G., Khusnutdinova E.K., Galeev M.G., Gantsev K.Sh., Ishmuratova R.Sh., et al. Neolymphogenesis and chemokines expression profile during breast cancer. *Creative surgery and oncology.* 2012;(1):4–9 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-1-4-9
- 7 Joyce J.A., Fearon D.T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015;(348):74–80. DOI: 10.1126/science.aaa6204
- 8 Goc J., Germain C., Vo-Bourgais T.K.D., Lupo A., Klein C., Knockaert S., et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2014;74(3):705–15. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1342
- 9 Bento D.C., Jones E., Junaid S., Tull J., Williams G.T., Godkin A., et al. High endothelial venules are rare in colorectal cancers but accumulate in extra-tumoral areas with disease progression. *Oncoimmunology.* 2015;4(3):e974374. DOI: 10.4161/2162402X.2014.974374

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-273-277>



# КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВСЕГО ТЕЛА В ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИТРАВМЫ. АНАЛИЗ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ОПЫТА

*И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, А.Е. Визгалова*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Гареев Ильгиз Фанилевич, e-mail: [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru)

**Гареев Ильгиз Фанилевич** — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, e-mail: [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru), orcid.org/0000-0002-4965-0835

**Бейлерли Озал Арзуман оглы** — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: [obeyleli@mail.ru](mailto:obeyleli@mail.ru), тел.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460

**Визгалова Алиса Евгеньевна** — аспирант кафедры факультетской хирургии, e-mail: [sonata\\_525@mail.ru](mailto:sonata_525@mail.ru), orcid.org/0000-0002-0029-3371

**Введение.** Компьютерная томография (КТ) всего тела стала стандартной практикой во многих травмцентрах для диагностики пациентов с политравмой.

**Цель:** оценка диагностического потенциала КТ всего тела для пострадавших с политравмой.

**Материалы и методы.** В период с января 2008 по декабрь 2018 г. все гемодинамически стабильные пациенты (сокращенная шкала повреждений (AIS) 3 или более; показатель тяжести травмы (ISS) 15 или более), поступившие в главный Республиканский головной травмцентр ГКБ № 21 г. Уфы с повреждениями двух или более анатомических областей, были обследованы с помощью КТ (голова; шея (включая шейный отдел позвоночника); грудная клетка (включая грудной отдел позвоночника); брюшная полость/таз (включая пояснично-крестцовый отдел позвоночника)).

**Результаты и обсуждение.** В период с января 2008 по декабрь 2018 г. было проведено 1498 КТ-исследований, из которых в 1368 случаях были диагностированы политравмы (в среднем 2 случая в неделю); 143 (10 % из исследуемой группы) пациента имели травмы только одной области тела. Только у 17 пациентов не получилось завершить обследование на политравму из-за ухудшения состояния, и все они были немедленно возвращены в реанимационное отделение.

**Заключение.** За 10-летний период в крупной больнице с неотложной медицинской помощью 1368 пациентов соответствовали установленным критериям для немедленного КТ-исследования в целях диагностики политравмы. Быстро, точно и безопасно был продемонстрирован широкий спектр значительных травм, в том числе 31 перелом шейного отдела позвоночника и 56 пневмотораксов, не обнаруженных на обычных рентгенограммах.

**Ключевые слова:** политравма, компьютерная томография, показатели тяжести травмы, сокращенная шкала повреждений, диагностика

**Для цитирования:** Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Визгалова А.Е. Компьютерная томография всего тела в диагностике политравмы. Анализ десятилетнего опыта. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):273–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-273-277>

## FULL-BODY CT SCAN IN POLYTRAUMA DIAGNOSIS. ANALYSIS OF TEN YEARS' EXPERIENCE

**Gareev Ilgiz Fanilevich** —  
Post-graduate student of the  
Department of Neurosurgery  
and Medical Rehabilitation  
with the Course of Additional  
Professional Education, e-mail:  
ilgiz\_gareev@mail.ru, orcid.  
org/0000-0002-4965-0835.

**Beylerli Ozal Arzuman** —  
Post-graduate student of  
the Department of Urology  
with the Course of Additional  
Professional Education, e-mail:  
obeylerli@mail.ru, men.:  
+79875980003, orcid.org/0000-  
0002-6149-5460.

**Vizgalova Alisa  
Evgenevna** — Post-graduate  
student of the Department of  
Departmental Surgery, e-mail:  
sonata\_525@mail.ru,

*Ilgiz F. Gareev, Ozal A. Beylerli, Alisa E. Vizgalova*

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

**Contacts:** Gareev Ilgiz Fanilevich, e-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru

**Introduction.** A computed tomography (CT) scan of the entire body has become a standard practice for the diagnosis of patients with polytrauma in many trauma centres.

**Purpose:** evaluation of diagnostic potential of full-body CT for patients with polytrauma.

**Materials and methods.** In the period from January 2008 to December 2018, all hemodynamically stable patients (scoring 3 and above in the Abbreviated Injury Scale (AIS) and 15 and above in the Injury Severity Score (ISS)) admitted to the Main Republican Head Injury Centre CCH №21 in Ufa with injuries in two or more anatomical areas have undergone CT scanning of head, neck (including cervical spine), chest (including thoracic spine), abdominal cavity/pelvis (including lumbar spine).

**Results and discussion.** In the period from January 2008 to December 2018, 1498 CT examinations were conducted. Out of these examinations, 1368 and 143 cases were polytrauma — (on average 2 cases per week) and monotrauma (10 % of the study group) patients. Only 17 patients failed to complete the examination for polytrauma due to deteriorating status. All of these 17 had been returned to the intensive care unit without delay.

**Conclusion.** In a decade 1368 patients met the established criteria for an immediate CT scan for the diagnosis of polytrauma at a large hospital providing emergency healthcare. A broad range of significant injuries was diagnosed quickly, accurately and safely. These injuries included 31 cervical spine fractures and 56 pneumothoraxes not evidenced by conventional X-ray images.

**Keywords:** polytrauma, computed tomography, trauma severity indices, abbreviated injury scale, diagnosis

**For citation:** Gareev I.F., Beylerli O.A., Vizgalova A.E. Full-body CT scan in Polytrauma Diagnosis. Analysis of Ten Years' Experience. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):273–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-273-277>

## Введение

Травма является одной из ведущих причин смертности среди молодого населения во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении и диагностике, уровень смертности пациентов с политравмой варьируется от 10 до 20 % [1]. Эффективная неотложная медицинская помощь в острой стадии оказывает существенное влияние на выживаемость и долгосрочный прогноз пациентов с множественными травмами. Точное знание характера травм и правильный подход в диагностике необходимы для целенаправленного лечения с определенными приоритетами [2]. Необходимо иметь в виду, что сбор анамнеза у таких пациентов не всегда возможен и показатели клинического обследования в 20–50 % случаев с тупыми травмами бывают недостоверными [3, 4]. Было высказано предположение о том, что после нахождения первой травмы той или иной анатомической области врач довольствуется полученным результатом поиска и прекращает искать иные потенциальные повреждения в других анатомических областях, в связи с чем феномен получил название «насыщения поиска» [5]. При наличии травмы головы с нарушением сознания достоверность обследования при выявлении травмы живота падает до 16 % [6, 7]. Пациенты с травмой двух или более анатомических областей тела (например, голова и грудная клетка, грудная клетка и таз) подвергаются значительному риску, и правильно поставленный диагноз при объективном обследовании затруднен [8, 9]. Действительно, невозможно исключить травму живота или таза, основываясь на клиническом обследовании в соответствии со стандартами Advanced Trauma Life Support (ATLS) [10]. Травма позвоночника с повреждением или без спинного мозга, в частности шейного отдела, может привести к тяжелым неврологическим повреждениям, и диагностика такой травмы становится источником споров среди врачей с растущим согласием по поводу того, что одной лишь рентгенографии недостаточно для исключения травм, особенно в случаях с сомнительным механизмом травмы [11]. Компьютерная томография (КТ) обладает оптимальными характеристиками для диагностики травм из-за возможности достаточно быстрого обследования при высокой чувствительности и специфичности [12]. КТ всего тела в настоящее время является ключевым методом для первоначальной оценки состояния пациентов с политравмой в основных травмцентрах [13]. Большие исследования показали, что КТ всего тела значительно снижает смертность у пострадавших с политравмой и ассоциируется с лучшими результатами, чем целевая КТ [14]. В результате роль КТ всего тела как важнейшего инструмента скрининга у пациентов с множественными поврежденными участками тела твердо установлена. В данной работе было проанализирован метод КТ всего тела для обеспечения быстрой и полной оценки анатомических областей, наиболее часто затрагиваемых в условиях политравмы: голова, грудная клетка, брюшная полость, таз и позвоночник. Цель состояла в том, чтобы выявить как можно больше, насколько это возможно, травм, таким образом избежать в будущем задержки в диагностике.

## Материалы и методы

В исследование были включены все гемодинамически стабильные пациенты с подозрением на политравму (сокращенная шкала повреждений (AIS) 3 или более; показатель тяжести травмы (ISS) 15 или более), пострадавшие в дорожно-транспортных происшествиях, с травмами насильственного характера и в случаях падения с высоты, доставленные в приемно-диагностическое отделение главного Республиканского головного травмцентра ГKB № 21 г. Уфы за период с января 2008 по декабрь 2018 г. Информированное согласие было получено от всех участников, включенных в исследование.

Области тела были разделены на следующие группы на основе анатомических областей, охватываемых в каждом сегменте исследования КТ всего тела: голова; шея (включая шейный отдел позвоночника); грудная клетка (включая грудной отдел позвоночника); брюшная полость / таз (включая поясничный отдел позвоночника). Для каждого пациента число клинически подозреваемых поврежденных участков сравнивалось с количеством обнаруженных поврежденных участков на КТ. Все исследования проводились с использованием компьютерного томографа LightSpeed VCT XT 64 (Голландия). Первоначально проводилось КТ-исследование головы и шейного отдела позвоночника с последующей артериальной фазой грудной клетки / брюшной полости / таза и портальной венозной фазой брюшной полости / таза для всех гемодинамически стабильных пациентов. Все случаи политравмы были зарегистрированы проспективно для определения результатов и диагностической достоверности протокола проведения КТ. Первичные рентгенограммы шейного отдела позвоночника и грудной клетки были исследованы в отношении демонстрации перелома шейного отдела позвоночника и пневмоторакса, соответственно, перед КТ-обследованием и результаты сравнивались с данными КТ-обследования.

## Результаты и обсуждение

В период с января 2008 по декабрь 2018 г. было проведено 1498 КТ-исследований, из них 1368 случаев с доказательством политравмы (в среднем 2 случая в неделю). 143 (10 % из исследуемой популяции из 1498) пациента имели травмы только одной области тела. Эти цифры не включают гемодинамически нестабильных пациентов, основываясь на клиническом обследовании в соответствии со стандартами ATLS, при этом визуализация осуществлялась по мере необходимости, когда позволяло состояние пациента. Только у 17 пациентов не получилось завершить КТ-исследование на политравму из-за ухудшения состояния. Суммарное количество повреждений, выявленных с помощью КТ всего тела, приведено в таблице 1.

Из всех случаев травма головы была самым частым явлением с 730 случаями перелома костей черепа и/или 469 внутрочерепными повреждениями, из которых 88 были изолированными (6 % из исследуемой популяции из 1498). Из 730 случаев сочетанной черепно-мозговой

Повреждение	Количество	%
Переломы костей черепа	730	53
Внутричерепные повреждения	469	34
Переломы верхней части шейного отдела позвоночника	96	7
Переломы нижней части шейного отдела позвоночника	52	4
Переломы ребер	389	28
Пневмоторакс	205	15
Гидроторакс	12	1
Гемоторакс	32	2
Повреждения средостения	16	1
Переломы грудного отдела позвоночника	101	7
Переломы поясничного отдела позвоночника	54	4
Повреждения спинного мозга и его структур	3	0,2
Контузия или разрыв селезенки	36	3
Контузия или разрыв печени	64	5
Ушиб почки	12	1
Повреждения кишечника и брыжейки	24	2
Переломы костей таза	239	17
Повреждения мочевого пузыря	38	3

Таблица 1. Результаты компьютерной томографии в серии из 1368 случаев политравмы  
Table 1. CT findings in 1368 polytrauma case series

Возраст, лет	Общее количество пациентов	Пациенты с политравмой	Пациенты с изолированными травмами
16–25	227	200	27
26–35	767	727	40
36–45	201	179	22
46–55	134	123	11
56–65	52	35	17
66–75	53	39	14
76–85	44	34	10
>85	33	31	2
Общее	1511	1368	143

Таблица 2. Количество пациентов с травмами в зависимости от возраста  
Table 2. Injured patients by age

травмы у 66 имелись переломы шейного отдела позвоночника (9 %). Наиболее часто ассоциированными пораженными системами были голова и грудь, на которых приходилось 315 пациентов (43 %). Таз и голова в 55 случаях (8 % травм таза было связано с черепно-мозговой травмой) и 15, или 10 %, из 155 пациентов с травмой грудного и поясничного отдела позвоночника имели сопутствующие травмы головы. Краниоабдоминальные повреждения в наших наблюдениях встречались в 138 случаях, что составило 30 % всех случаев сочетанной черепно-мозговой травмы. Травма шейного отдела позвоночника, переломы костей таза и повреждения мочевого пузыря составили 212 (16 %) случаев из 1368. Травмы во всех исследованных системах (голова, шея, грудная клетка, брюшная полость и таз) составили 399 (29 %) пациентов из 1368.

Из общей исследуемой популяции из 1368 пациентов было 96 переломов верхней части шейного отдела позвоночника (7 %) и 52 перелома нижней части шейного отдела позвоночника (4 %). 31 из этих повреждений было зарегистрировано только на КТ (2 %). Было выявлено 205 (15 %) случаев пневмоторакса, 12 (0,9 %) гидроторакса и 32 (2 %) гемоторакса. В этой группе невозможно установить, был ли пневмоторакс вызван травмой или явился следствием дренирования плевральной полости во всех случаях. 56 пневмотораксов были обнаружены на КТ и не были опознаны на рентгенограммах.

Контузия или разрыв селезенки и печени были наиболее часто встречаемым повреждением органов брюшной полости в 100 (42 %) случаях из 238 соответственно. Ушиб почки выявлен только в 12 (5 %) случаях. Повреждения кишечника и брыжейки были подтверждены в 24 случаях (10 %) с демонстрацией очаговых или диффузных аномалий в стенке кишечника. Травматический разрыв мочевого пузыря был диагностирован у 38 пациентов (16 %). 30 (79 %) из них были связаны с переломами таза и травмой шейного отдела позвоночника.

Распределение по возрастным группам для всех пациентов в исследовании продемонстрировано в таблице 2. Самая большая группа была в возрасте 16–25 лет, на нее приходилось 22 % (130/588) пациентов, далее следует группа 26–35 лет, составляющая 15 % (94/588) пациентов. Из 143 пациентов, у которых была обнаружена травма только одной области тела при КТ всего тела, 27 % (50/186) были в группе 16–25 лет и 19 % (36/186) в возрасте 26–35 лет.

### Заключение

Компьютерная томография играет непосредственную роль во вторичной оценке гемодинамически стабильной травмы у пациентов, имеет высокую чувствительность и специфичность для обнаружения скрытых повреждений головы, позвоночника, грудной клетки, таза и брюшной полости [15]. В условиях тупой травмы живота КТ более чувствительна, чем диагностический перитонеальный лаваж (DPL), при обнаружении свободной внутрибрюшинной жидкости и может также демонстрировать активную экстравазацию контрастного вещества от сосудистых или висцеральных повреждений [16]. КТ всего тела все чаще используется в качестве основного инструмента визуализации у пострадавших с политравмой [17]. Комплексная КТ головы и тела у пациентов с политравмой, гемодинамически стабильных, если она проводится сразу после первичной оказанной медицинской помощи, является возможным и эффективным методом диагностики для такого профиля пациентов в острой стадии в условиях травмцентра.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

## Список литературы/References

- 1 Krestan C.R., Herold C. Polytrauma. *Radiologe*. 2014;54(9):859–60. DOI: 10.1007/s00117-013-2633-z
- 2 Stoica B., Paun S., Tanase I., Negoii I., Chiotoroiu A., Beuran M. Probability of survival scores in different trauma registries: a systematic review. *Chirurgia (Bucur)*. 2016;111(2):115–9. PMID: 27172523
- 3 Feliciano D.V. Abdominal trauma revisited. *Am Surg*. 2017;83(11):1193–202. PMID: 29183519
- 4 Gäble A., Mück F., Mühlmann M., Wirth S. Acute abdominal trauma. *Radiologe*. 2019;59(2):139–45. DOI: 10.1007/s00117-018-0485-2
- 5 Krupinski E.A., Berbaum K.S., Schartz K.M., Caldwell R.T., Madsen M.T. The impact of fatigue on satisfaction of search in chest radiography. *Acad Radiol*. 2017;24(9):1058–63. DOI: 10.1016/j.acra.2017.03.021
- 6 Pothmann C.E.M., Sprengel K., Alkadhi H., Osterhoff G., Allemann F., Jentzsch T., et al. Abdominal injuries in polytraumatized adults: systematic review. *Unfallchirurg*. 2018;121(2):159–73. DOI: 10.1007/s00113-017-0456-5
- 7 Lauerma M.H., Stein D.M. Multicompartment management of patients with severe traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(2):219–24. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000044
- 8 Papurica M., Rogobete A.F., Sandesc D., Dumache R., Cradigati C.A., Sarandan M., et al. Advances in biomarkers in critical ill polytrauma patients. *Clin Lab*. 2016;62(6):977–86. PMID: 27468558
- 9 Oliver M. Assistive technology in polytrauma rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2019;30(1):217–59. DOI: 10.1016/j.pmr.2018.08.002
- 10 Galvagno S.M., Nahmias J.T., Young D.A. Advanced trauma life support® Update 2019: management and applications for adults and special populations. *Anesthesiol Clin*. 2019;37(1):13–32. DOI: 10.1016/j.anclin.2018.09.009
- 11 Eckert M.J., Martin M.J. Trauma: spinal cord injury. *Surg Clin North Am*. 2017;97(5):1031–45. DOI: 10.1016/j.suc.2017.06.008
- 12 Rincon S., Gupta R., Ptak T. Imaging of head trauma. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:447–77. DOI: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00022-2
- 13 Çorbacıoğlu Ş.K., Aksel G. Whole body computed tomography in multi trauma patients: Review of the current literature. *Turk J Emerg Med*. 2018;18(4):142–7. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.09.003
- 14 Huber-Wagner S., Lefering R., Qvick L.M., Körner M., Kay M.V., Pfeifer K.J., et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet*. 2009;373(9673):1455–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60232-4
- 15 Vela J.H., Wertz C.I., Onstott K.L., Wertz J.R. Trauma Imaging: a literature review. *Radiol Technol*. 2017;88(3):263–76. PMID: 28298577
- 16 Newbury A., Dorfman J.D., Lo H.S. Imaging and management of thoracic trauma. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018;39(4):347–54. DOI: 10.1053/j.sult.2018.03.006
- 17 Long B., April M.D., Summers S., Koyfman A. Whole body CT versus selective radiological imaging strategy in trauma: an evidence-based clinical review. *Am J Emerg Med*. 2017;35(9):1356–62. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.03.048



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-278-284>

## КРАНИОПЛАСТИКА: ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДИК

А.В. Яриков<sup>1,2</sup>, А.П. Фраерман<sup>2,3</sup>, В.А. Леонов<sup>3</sup>, О.А. Перльмуттер<sup>2,3,5</sup>, С.Е. Тихомиров<sup>4</sup>, А.В. Яксаргин<sup>5</sup>, П.В. Смирнов<sup>1</sup>

**Яриков Антон Викторович** — к.м.н., нейрохирург, тел.: 89506181354, e-mail: anton-yarikov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4437-4480

**Фраерман Александр Петрович** — д.м.н., профессор, нейрохирург, заслуженный деятель науки РФ, врач высшей квалификационной категории по специальности «нейрохирургия», научный сотрудник группы микронейрохирургии ПИМУ, e-mail: opegassii39@mail.ru

**Леонов Василий Александрович** — студент лечебного факультета, e-mail: valleomed@yandex.ru

**Перльмуттер Ольга Александровна** — д.м.н., профессор, нейрохирург, заслуженный врач РФ, врач высшей квалификационной категории по специальности «нейрохирургия», научный сотрудник группы микронейрохирургии ПИМУ, e-mail: opegassii39@mail.ru

**Тихомиров Сергей Евгеньевич** — к.м.н., нейрохирург, врач высшей квалификационной категории по специальности «нейрохирургия»

**Яксаргин Алексей Владимирович** — нейрохирург  
**Смирнов Петр Владимирович** — нейрохирург

<sup>1</sup>Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Россия, 603001, Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., 2

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 39, Россия, 603028, Нижний Новгород, Московское шоссе, 144

<sup>3</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

<sup>4</sup>Областная больница № 3, Россия, 626150, Тюменская область, Тобольск, 3-б микрорайон, № 24

<sup>5</sup>Городская клиническая больница № 40, Россия, 603083, Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, 71

**Контакты:** Яриков Антон Викторович, тел.: +7 (950) 618-13-54, e-mail: anton-yarikov@mail.ru

Реконструктивно-пластические операции, в частности краниопластика, все прочнее входят в современную нейрохирургическую практику. Наличие дефекта костей черепа не только приводит к косметическим недостаткам и связанным с этим психологическим проблемам, но и может быть причиной неврологических нарушений. Реконструкция дефектов черепа рассматривается как важный нейрохирургический этап восстановления пострадавших после черепно-мозговой травмы. В настоящее время не существует четких алгоритмов выполнения и сроков проведения краниопластики. В работе представлена информация об истории развития и этапах становления реконструктивной нейрохирургии. Доказана эффективность лечения синдрома трепанированного черепа путем краниопластики. Освещены основные материалы, используемые для закрытия дефектов костей черепа, и описаны требования к материалу для закрытия дефектов черепа. Подробно представлены недостатки и преимущества современных материалов: аутокость, аллокость, реперен, полиэфиртекон, полиметилметакрилат, титан, гидроксипатит. Отдельный раздел статьи посвящен способам моделирования трансплантата — 3D-печати и стереолитографии. Далее сформулированы основные принципы краниопластики. Современный арсенал материалов и методов для выполнения краниопластики позволяет выполнять закрытие дефектов костей черепа практически любых размеров, локализаций и форм, достигая в послеоперационном периоде отличных функциональных и косметических результатов.

**Ключевые слова:** краниопластика, переломы черепа, нейрохирургия, реконструктивные хирургические операции, моделирование трансплантата, трехмерная печать, аутоотрансплантация, аллотрансплантация

**Для цитирования:** Яриков А.В., Фраерман А.П., Леонов В.А., Перльмуттер О.А., Тихомиров С.Е., Яксаргин А.В., Смирнов П.В. Краниопластика: обзор материалов и методик. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):278–284. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-278-284>

## CRANIOPLASTY: MATERIALS AND METHODS REVIEW

Anton V. Yarikov<sup>1,2</sup>, Aleksandr P. Fraerman<sup>2,3</sup>, Vasilij A. Leonov<sup>3</sup>, Olga A. Perlmutter<sup>2,3,5</sup>, Sergey E. Tikhomirov<sup>4</sup>, Aleksey V. Yaksargin<sup>5</sup>, Petr V. Smirnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky District Medical Center of the Federal Medical Biological Agency (FMBA) of Russia, 2 Nizhne-Volzhsкая emb., Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 39, 144 Moscow highway, Nizhny Novgorod, 603028, Russian Federation

<sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

<sup>4</sup>Regional Hospital No. 3, 24 3b Microdistrict, Tobolsk, 626150, Tyumensky District, Russian Federation

<sup>5</sup>City Clinical Hospital No. 40, 71 Hero Yury Smirnov str., Nizhny Novgorod, 603083, Russian Federation

**Contacts:** Yarikov Anton Viktorovich, tel.: +7 (950) 618-13-54, e-mail: anton-yarikov@mail.ru

Reconstructive plastic surgery procedures — cranioplasty in particular — are finding their way into the current day-to-day neurosurgery practices. A defect in the skull bones leads not only to cosmetic defects and related psychological problems, but can also cause neurological disorders. Reconstruction of skull defects is considered an important neurosurgical stage of craniocerebral injury victims' recovery. Currently, there are no clear established algorithms or timing for cranioplasty. This paper presents data on the history and stages of the development of reconstructive neurosurgery. The efficiency of treatment of the syndrome of the trephinated with cranioplasty has been proven. The key materials used to close the skull bones defects are presented and the requirements for the material used for closing cranial defects are described. Advantages and disadvantages of materials currently used — autograft bone, allograft bone, reперен, polyetherketone, polymethylmethacrylate, titanium, hydroxyapatite — are presented in detail. A separate section of the article is devoted to the methods of transplant modelling — 3D printing and stereolithography. This is followed by the stipulation of the key principles of cranioplasty.

**Keywords:** cranioplasty, cranial fractures, neurosurgery, reconstructive surgical procedures, graft modelling, 3D printing, autograft transplantation, allograft transplantation

**For citation:** Yarikov A.V., Fraerman A.P., Leonov V.A., Perlmutter O.A., Tikhomirov S.E., Yaksargin A.V., Smirnov P.V. Cranioplasty: Materials and Methods Review. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):278–284. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-278-284>

**Yarikov Anton Viktorovich** — Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, tel.: 89506181354, e-mail: anton-yarikov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4437-4480  
**Fraerman Aleksandr Petrovich** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Neurosurgeon, Honored Scientist of the Russian Federation, Researcher of the Microneurosurgery Group, e-mail: operaccii39@mail.ru  
**Leonov Vasilij Aleksandrovich** — Student of the Faculty of General Medicine, e-mail: valleomed@yandex.ru  
**Perlmutter Olga Aleksandrovna** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Neurosurgeon, Honored Doctor of the Russian Federation, Researcher of the Microneurosurgery Group, e-mail: operaccii39@mail.ru  
**Tikhomirov Sergey Evgenevich** — Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon  
**Yaksargin Aleksey Vladimirovich** — Neurosurgeon  
**Smirnov Petr Vladimirovich** — Neurosurgeon

### Введение

Одно из первых упоминаний о краниопластике принадлежит к XVI в., когда F. Gabriele (1523–1562 гг.) описывал случай реконструкции костного дефекта черепа пластиной из золота [1–3]. В 1668 г. Van Meekeren описал инцидент реконструкции дефекта черепа дворянину из России после травмы саблей (для краниопластики была применена кость черепа собаки) [4–6]. Невзирая на непрерывное создание новых методик и материалов для реконструкции дефектов свода черепа, проблема краниопластики все еще актуальна [7–9]. В настоящий момент отсутствуют определенные алгоритмы выбора материалов и сроков выполнения краниопластики [10].

### Выбор материала для краниопластики

Существующие материалы для замещения дефектов свода черепа подразделяются на:

- 1) аутопластику (ткани пациента);
- 2) аллопластику (ткани другого человека);
- 3) гетеропластику (ткани животного);
- 4) имплантаты (медицинские изделия, вживляемые в организм человека в качестве протезов).

К современным материалам предъявляется ряд требований [13]:

- биосовместимость;
- отсутствие канцерогенного эффекта;
- пластичность;
- возможность стерилизации и сочетания с аддитивными технологиями;
- совместимость с методами нейровизуализации;

- устойчивость к физическим и механическим нагрузкам;
- низкий уровень тепло- и электропроводности;
- оптимальная стоимость;
- низкий риск инфекционно-воспалительных осложнений.

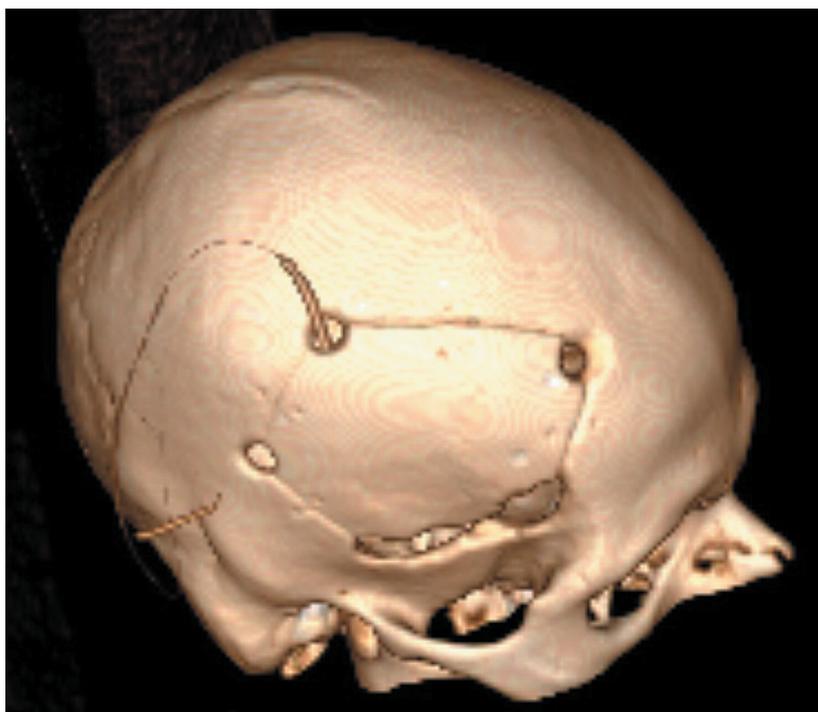
В данный момент не существует трансплантата, удовлетворяющего текущим требованиям, кроме **аутокости** (рис. 1) [11–13].

По данным финских исследователей (J.M. Piitulainen, T. Kauko), после реконструкции костей черепа аутокостью в постоперационном периоде возникает необходимость в удалении костного лоскута в 40,0 % случаев. Ведущими причинами осложнений и удаления аутоаутокости были инфекции и резорбция кости (20,0–50,0 и 15,0–25,9 % соответственно) [14–17].

S.L. Rosinski et al. сравнили результаты краниопластики аутокостью: в группе 1 аутоимплантат хранился подкожно, во 2-й — в морозильных камерах. Продолжительность оперативного вмешательства была меньше в группе 2, но не было различий в количестве послеоперационных осложнений, повторных госпитализаций и реопераций [18]. Исследователями были сделаны следующие выводы: подкожное и замороженное хранение аутокости приводит к сходным результатам, а криоконсервация может быть предпочтительной из-за более короткого времени операции и избегания осложнений со стороны брюшной стенки, в то время как подкожное хранение остается благоприятным для пациентов, проходящих краниопластику в другом медицинском учреждении.

M.C. Fan et al. выявили факторы риска, связанные с инфицированием и резорбцией костных лоскутов после краниопластики криоконсервированными костными лоскутами [19]. Резорбция аутокости была выше у пациентов ≤18 лет, чем у пациентов >18 лет (9,38 % против 3,61 %,  $p < 0,05$ ) и при криоконсервации более 365 дней (6,88 % против 2,92 %,  $p < 0,01$ ). Частота инфицирования аутокости была выше при экстренной краниоэктомии (8,81 % против 2,59 %,  $p < 0,01$ ) и у лиц с сахарным диабетом (10,53 % против 3,07 %,  $p < 0,01$ ). Следовательно, краниопластика с криоконсервированной аутокостью должна проводиться в течение 12 месяцев после краниоэктомии [10].

Наиболее широкое распространение для реконструктивной нейрохирургии приобрели ксеноимплантаты (материалы небиологического происхождения) [13, 14]. **Полиметилметакрилаты (РММА)**. Эта группа располагает рядом достоинств, хорошо известных и широко применяемых большей частью нейрохирургов: легкость в моделировании имплантата любой конфигурации и размеров, относительно низкая стоимость [20]. Невзирая на широкое распространение, с ними сопряжен сравнительно высокий риск возникновения осложнений в постоперационном периоде. Местные воспалительные реакции сопряжены с токсическим и аллергическим эффектом РММА [21, 22]. Пластина, полученная из пресс-формы, таит в себе погрешности в восстановлении косметического вида, из-за



**Рисунок 1.** Компьютерная томография пациента после операции в 3D-реконструкции  
**Figure 1.** Postop CT scan, 3D reconstruction  
 Краниопластика выполненная аутокостью. Аутокость хранилась в морозильной камере.

чего PMMA стал применяться реже [23]. Пластина из PMMA, пропитанная антибиотиками, ванкомицином для метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), показывает низкую степень доказательности [24].

**Полиэфиртеконы (PEEK).** Материалы из данной группы из-за высокой температуры плавления выпускают только в пресс-формах [25]. К положительным свойствам PEEK можно отнести химическую инертность, прочность, эластичность, термоустойчивость, а также хорошее сочетание с современными методами нейровизуализации. Но у PEEK, как и у любого ксеноимплантата, имеются свои недостатки: высокая стоимость порошка для приготовления пластины, высокая частота инфекционно-воспалительных процессов (по сравнению с другими синтетическими и титановыми трансплантатами), сложность в комбинировании его с другими веществами [26].

**Реперен.** В 1996 г. в практику был введен синтетический материал реперен [13]. Первоначально он использовался в офтальмологии в виде искусственного хрусталика, радужной оболочки и т. д. [27]. Далее его стали применять в хирургии для герниопластики. С 2006 г. пластины из реперена начали использовать и в реконструктивной нейрохирургии. Он представляет собой пространственно сшитый полимер из олигомеров метакрилового ряда. С помощью запрограммированных параметров и фотополимеризации изготавливается пластина, готовая к использованию. Ее основное положительное качество заключается в том, что в момент хирургического вмешательства пластина может изменять конфигурацию, для этого применяется стерильный физиологический раствор, нагретый до 80 °С. Под влиянием высокой температуры пластина из реперена становится мягкой и эластичной, что дает возможность моделировать ее под дефект черепа и при помощи общехирургического инструментария менять ее размер и конфигурацию [13]. Недостаток ее в том, что при применении на сложных дефектах черепа время моделирования в момент операции может занимать от нескольких минут до нескольких часов.

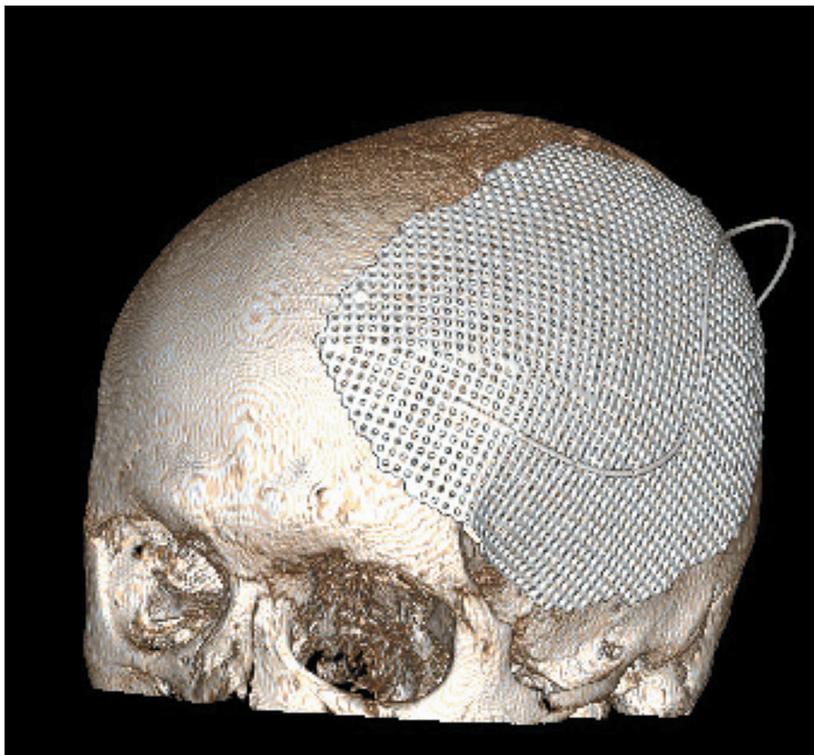
**Титан.** В настоящее время применяют следующие материалы: титановые сплавы, чистый титан, нержавеющая сталь, сплавы на основе кобальта и хрома [28, 29]. Данный материал имеет низкую массу и теплопроводность, высокую прочность и биологическую инертность, коррозионную устойчивость, среднюю стоимость, не токсичен [30]. Титановые сетки легко моделируются в момент хирургического вмешательства. С продвижением 3D-печати в медицине титановые пластины применяют в реконструктивной нейрохирургии как индивидуальные продукты [31]. Из титанового порошка при помощи 3D-принтера изготавливается индивидуальный трансплантат (рис. 2).

Титан в настоящее время является материалом выбора при вторичных краниопластиках [32]. Основным недостатком представляется присутствие артефактов на снимках при проведении нейровизуализации, наличие фирменной отвертки в момент операции [33]. В на-

стоящее время на медицинском рынке имеется большое количество компаний, которые производят титановые пластины для краниопластики: «КОНМЕТ», Stryker, «Медбиотех», в том числе с применением 3D-печати.

**Гидроксиапатит.** В чистом виде гидроксиапатитный цемент используется при размерах дефекта до 30 см<sup>2</sup>. При обширных дефектах с целью придания высокой прочности и приобретения лучших косметических эффектов необходимо его армирование титановой сеткой. Главным из положительных качеств этого материала представляется практически полная биосовместимость. При небольших дефектах гидроксиапатит полностью резорбируется и замещается костной тканью за 18 месяцев. К недостаткам этого материала следует отнести высокую стоимость ряда композиций, необходимость дополнительного армирования титановой сеткой при обширных дефектах, невозможность применения в зонах черепа, несущих функциональную нагрузку [1].

**Моделирование формы трансплантата.** Для решения задачи функционального и эстетического восстановления утраченных костей черепа необходимо создание индивидуального имплантата, точно повторяющего не только форму дефекта, но и нормальную костную архитектуру черепа конкретного пациента [33]. Для точного изготовления объемной модели трансплантата применяются методики, основанные на стереолитографическом моделировании и безрамной навигации [34, 35]. В литературе есть указания на возможность



**Рисунок 2.** Компьютерная томография в 3D-реконструкции. Краниопластика, выполненная титановой пластиной. Индивидуальный имплант изготовлен с помощью 3D-печати  
**Figure 2.** CT scan, 3D reconstruction. Cranioplasty with titanium plate. 3D-printed individual implant

применения безрамной навигации при краниопластике, а изготовление импланта осуществляется под контролем нейронавигации в момент операции [1, 6].

Количество научных публикаций по данной тематике возросло с 2013 г. более чем в 10 раз, что связано с популяризацией технологии 3D-печати и снижением себестоимости [36]. В настоящее время 3D-печать представляется работающей и перспективной технологией изготовления различных протезов, имплантатов, фрагментов некоторых органов [37]. Принципиально существуют две основные технологии 3D-печати: лазерная и струйная. При лазерной технологии происходит полимеризация под воздействием лазера либо расплавление под воздействием лазера (технология электронно-лучевой плавки). При струйной происходит подача расплавленного пластика из сопла, и при охлаждении он затвердевает, формируя 3D-модель [38, 39]. Технология печати из металлов разделилась на две ветви: технология прямого лазерного выращивания и технология селективного лазерного спекания (Selective Laser Sintering или SLS) и сплавления (Selective Laser Melting или SLM) [6, 39]. Многими исследователями было доказано, что использование имплантатов, созданных по трехмерной модели черепа больного на дооперационном этапе, уменьшает продолжительность оперативного вмешательства, позволяет использовать меньшее количество винтов, фиксирующих имплантат, снижает количество послеоперационных осложнений, позволяет добиться лучших эстетических и косметических результатов [1].

**Основные принципы краниопластики.** По времени выполнения операции различают первичную, первично-отсроченную (5–7 недель после ЧМТ) и позднюю (более 3 месяцев) [10]. Краниопластику целесообразно проводить в более ранние сроки (до 60 дней после первичной операции), что необходимо для уменьшения сроков заживления раны и профилактики возникновения последующих осложнений [13]. В Корее, если состояние пациента позволяет, сроки краниопластики могут быть сокращены до 6 недель; это считается оптимальным в плане осложнений и регресса неврологического дефицита [1]. Ранняя краниопластика снижает риск инфекционных осложнений, резорбции костного лоскута и эпилепсиприступов. В ходе интраоперационного моделирования трансплантата нужно стремиться к предельно точному воспроизведению конфигурации резецированной костной ткани. У этого трансплантата обязаны отсутствовать выступающие острые грани, края. При постановке на месте дефекта он должен находиться «заподлицо» с прилегающими костями черепа. Нужно помнить, что при дефектах височной локализации случается постепенная атрофия *m. temporalis*, следовательно, даже при полной идентичности трансплантата резецированной височной кости в послеоперационном периоде возможен косметический дефект из-за недостатка мягких тканей над пластиной. Данная задача разрешается посредством контурной пластики мягких тканей костным имплантатом. В зоне атрофированной *m. temporalis* имплантат необходимо сделать

более толстым и выступающим над поверхностью свода черепа, создав плавный переход (без ступеньки) между пластиной и костью черепа [1, 25]. Недопустимым представляется отсутствие фиксации, в том числе в виде простого ушивания мягких тканей над трансплантатом, так как это не обеспечивает нужной фиксации и ее отсутствие представляется достоверным фактором риска развития дислокации имплантата [25, 33]. **Собственный опыт.** В клинической практике нейрохирургических отделений ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39» (Нижегородский межобластной нейрохирургический центр им. А.П. Фраермана) и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40» Нижнего Новгорода применяются следующие материалы для краниопластики: аутокость, титан, реперен, РММА. Хранение аутокости проводится в морозильных камерах в сочетании с термической и химической обработкой. При дефектах черепа сложной локализации (лобно-глазничной и т. д.) применяются индивидуальные импланты с использованием 3D-печати.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует. **Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Копорушко Н.А., Ступак В.В., Мишинов С.В., Орлов К.Ю., Астраков С.В., Вардосанидзе В.К. и др. Этиология и эпидемиология приобретенных дефектов костей черепа, полученных при различной патологии центральной нервной системы, и число больных, нуждающихся в их закрытии, на примере крупного промышленного города. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(2):120.
- 2 Синбухова Е.В., Кравчук А.Д., Чобулов С.А. Эмоциональное состояние пациента на этапе реконструктивной хирургии. *Вятский медицинский вестник*. 2017;(2):85–7.
- 3 Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевно В.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Последствия черепно-мозговой травмы. *Судебная медицина*. 2016;2(4):4–20. DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
- 4 Семенова Ж.Б., Маршинцев А.В. Нейронавигация в реконструктивной хирургии гигантского дефекта черепа после декомпрессивной краниэктомии. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2017;(4):73–9.
- 5 Ступак В.В., Мишинов С.В., Садовой М.А., Копорушко Н.А., Мамонова Е.В., Панченко А.А. и др. Современные материалы, используемые для закрытия дефектов костей черепа. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(4):38.
- 6 Багатурян Г.О. Перспективы использования 3D-печати при планировании хирургических операций. *Медицина: теория и практика*. 2016;1(1):26–35.
- 7 Копорушко Н.А., Ступак В.В., Мишинов С.В., Орлов К.Ю., Астраков С.В., Вардосанидзе В.К. и др. Эпидемиология и этиология приобретенных дефектов костей черепа на примере крупного промышленного города. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2019;10(5):209–10.
- 8 Дюсембеков Е.К., Исатаев Б.С., Садыкова Ж.Б., Аглаков Б.М., Ли К.Ю. Краниопластика: применение 3D-имплантов для пластики дефекта черепа. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016;(4):82–92.
- 9 Кравчук А.Д., Синбухова Е.В., Потапов А.А., Степнова Л.А., Лубнин А.Ю., Данилов Г.В. и др. Клинико-нейропсихологическое исследование больных с черепно-мозговой травмой до и после реконструкции дефектов черепа. *Акмеология*. 2018;(4):71–82.
- 10 Синбухова Е.В., Кравчук А.Д., Лубнин А.Ю., Данилов Г.В., Охлопков В.А., Степнова Л.А. Динамика когнитивных функций у пациентов с дефектами черепа после проведения реконструктивных вмешательств. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(2):131–8. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-131-138

- 11 Stocchetti N., Carbonara M., Citerio G., Ercole A., Skrifvars M.B., Smielewski P., et al. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):452–64. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30118-7
- 12 Синбухова Е.В., Степнова Л.А., Кравчук А.Д., Чобулов С.А. Психологическое состояние и когнитивные функции у пациента на этапе хирургической реконструкции костного дефекта черепа после черепно-мозговой травмы (кейс-репорт). *Акмеология.* 2017;(1):157–61.
- 13 Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорущко Н.А. Краниопластика: обзор методик и новые технологии в создании имплантатов. Современное состояние проблемы. *Политравма.* 2018;(4):82–9.
- 14 Malcolm J.G., Rindler R.S., Chu J.K., Chokshi F., Grossberg J.A., Pradilla G., et al. Early cranioplasty is associated with greater neurological improvement: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2018;82(3):278–88. DOI: 10.1093/neuros/nyx182
- 15 Гаибов С.С.Х., Воробьев Д.П., Захарчук И.А., Захарчук Е.В. Пластика сложного гигантского дефекта черепа (клинический случай). *Университетская медицина Урала.* 2018;4(3):7–9.
- 16 Иванов О.В., Семичев Е.В., Шнякин П.Г., Собакарь Е.Г. Пластика дефектов черепа: от аутокости к современным биоматериалам (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала.* 2018;19(3):143–9.
- 17 Коновалов А.Н., Филипенко Ю.В., Элиава Ш.И. Технические особенности и осложнения краниопластики у пациентов после декомпрессионной трепанации черепа в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(5):88–95. DOI: 10.17116/neiro20188205188
- 18 Rosinski C.L., Chaker A.N., Zakrzewski J., Geever B., Patel S., Chiu R., et al. Autologous bone cranioplasty: a retrospective comparative analysis of frozen and subcutaneous bone flap storage methods. *World Neurosurg.* 2019;131:e312–20. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.07.139
- 19 Fan M.C., Wang Q.L., Sun P., Zhan S.H., Guo P., Deng W.S., et al. Cryopreservation of autologous cranial bone flaps for cranioplasty: a large sample retrospective study. *World Neurosurg.* 2018;109:e853–9. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.112
- 20 Stieglitz L.H., Fung C., Murek M., Fichtner J., Raabe A., Beck J. What happens to the bone flap? Long-term outcome after reimplantation of cryoconserved bone flaps in a consecutive series of 92 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(2):275–80. DOI: 10.1007/s00701-014-2310-7
- 21 Иванов В.П., Ким А.В., Хачатрян В.А. 3D-печать в краниофациальной хирургии и нейрохирургии. Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2018;(3):28–39.
- 22 Morton R.P., Abecassis I.J., Hanson J.F., Barber J., Nerva J.D., Emerson S.N., et al. Predictors of infection after 754 cranioplasty operations and the value of intraoperative cultures for cryopreserved bone flaps. *J Neurosurg.* 2016;125(3):766–70. DOI: 10.3171/2015.8.JNS151390
- 23 Терещук С.В., Иванов С.Ю., Сухарев В.А. Роль аддитивных технологий в современной реконструктивной хирургии. *Военно-медицинский журнал.* 2019;340(10):28–32.
- 24 Кравчук А.Д., Комлев В.С., Мамонов В.Е., Охлопков В.А., Баринков С.М., Федотов А.Ю. и др. Аддитивные технологии в создании индивидуальных костных структур на основе пористых и сетчатых композитов титана для протезирования дефектов черепа в реконструктивной нейрохирургии. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2017;(1):103.
- 25 Mishinov S.V., Stupak V.V., Mamonova N.V., Panchenko A.A., Krasovskiy I.B., Lazurenko D.V. Methods for three-dimensional prototyping and printing in reconstructive neurosurgery. *Biomedical Engineering.* 2017;51(2):106–10. DOI: 10.1007/s10527-017-9694-7
- 26 Гаврилова Л.О., Мишинов С.В., Аронов А.М., Мамонова Е.В., Мамонова Н.В., Гриф А.М. Разработка автоматизированной информационной системы проектирования и моделирования индивидуальных имплантатов, получаемых аддитивными методами, на примере замещения дефектов черепа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017;(11-2):209–13.
- 27 Mishinov S.V., Stupak V.V., Koporushko N.A., Samokhin A.G., Panchenko A.A., Krasovskii I.B., et al. Titanium patient-specific implants in reconstructive neurosurgery. *Biomedical Engineering.* 2018;52(3):152–5. DOI: 10.1007/s10527-018-9802-3
- 28 Кравчук А.Д., Потапов А.А., Панченко В.Я., Комлев В.С., Новиков М.М., Охлопков В.А. и др. Аддитивные технологии в нейрохирургии. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(6):97–104. DOI: 10.17116/neiro20188206197
- 29 Нагибович О.А., Свистов Д.В., Пелешок С.А., Коровин А.Е., Гордков Е.В. Применение технологии 3D-печати в медицине. *Клиническая патофизиология.* 2017;23(3):14–22.
- 30 Мишинов С.В., Ступак В.В., Мамуладзе Т.З., Копорущко Н.А., Мамонова Н.В., Панченко А.А. и др. Использование трехмерного моделирования и трехмерной печати в обучении нейрохирургов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016;(11-6):1063–7.
- 31 Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Пронин И.Н. и др. Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии. *Вестник Российской академии наук.* 2015;85(4):299. DOI: 10.7868/S086958731504009X
- 32 Чобулов С.А., Кравчук А.Д., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Маряхин А.Д., Синбухова Е.В. Современные аспекты реконструктивной хирургии дефектов черепа. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2019;83(2):115–24. DOI: 10.17116/neiro201983021115
- 33 Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорущко Н.А., Панченко А.А., Красовский И.Б., Десятых И.В. Трехмерное моделирование и печать в нейрохирургии. В кн.: VIII Всероссийский съезд нейрохирургов. СПб. 2018:169.
- 34 Höhne J., Werzmirzowsky K., Ott C., Hohenberger C., Hassanin B.G., Brawanski A., et al. Outcomes of Cranioplasty with Preformed Titanium versus Freehand Molded Polymethylmethacrylate Implants. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2018;79(3):200–5. DOI: 10.1055/s-0037-1604362
- 35 Goldstein J.A., Paliga J.T., Bartlett S.P. Cranioplasty: indications and advances. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21(4):400–9. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328363003e
- 36 Di Stefano C., Rinaldesi M.L., Quinquino C., Ridolfi C., Val-lasciani M., Sturiale C., et al. Neuropsychological changes and cranioplasty: A group analysis. *Brain Inj.* 2016;30(2):164–71. DOI: 10.3109/02699052.2015.1090013
- 37 Morton R.P., Abecassis I.J., Hanson J.F., Barber J.K., Chen M., Kelly C.M., et al. Timing of cranioplasty: a 10.75-year single-center analysis of 754 patients. *J Neurosurg.* 2018;128(6):1648–52. DOI: 10.3171/2016.11.JNS161917
- 38 Алексеев Д.Е., Свистов Д.В., Коровин А.Е., Гордеев А.С., Ефимов Н.С. Перспективы применения искусственных заменителей твердой мозговой оболочки при лечении дефектов черепа в мирное и военное время. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2016;35(1):26–30.
- 39 Park S.P., Kim J.H., Kang H.I., Kim D.R., Moon B.G., Kim J.S. Bone flap resorption following cranioplasty with autologous bone: quantitative measurement of bone flap resorption and predictive factors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2017;60(6):749–54. DOI: 10.3340/jkns.2017.0203.002

## References

- 1 Koporushko N.A., Stupak V.V., Mishinov S.V., Orlov K.Yu., Astrakov S.V., Vardosanidze V.K., et al. Etiology and epidemiology of acquired defects of the skull bones, obtained with different pathologies of the central nervous system and the number of patients needing to their closed case for large industrial city. *Modern problems of science and education.* 2019;(2):120 (In Russ.).
- 2 Simbukhova E.V., Kravchuk A.D., Chobulov S.A. Emotional state of the patient at the stage of reconstructive surgery. *Medical newsletter of Vyatka.* 2017;(2):85–7 (In Russ.).
- 3 Lihterman L.B., Potapov A.A., Klevno V.A., Kravchuk A.D., Ohlopkov V.A. Aftereffects of head injury. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2016;2(4):4–20 (In Russ.) DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
- 4 Semenova Zh.B., Marshintsev A.V. Neuronavigation in reconstructive surgery of a giant skull defect after decompressive craniectomy. *Pediatric neurosurgery and neurology.* 2017;(4):73–9 (In Russ.).
- 5 Stupak V.V., Mishinov S.V., Sadovoy M.A., Koporushko N.A., Mamonova E.V., Panchenko A.A., et al. Modern materials used to close defects of the bones of the skull. *Modern problems of science and education.* 2017;(4):38 (In Russ.).
- 6 Bagaturija G.O. Prospects for the use of 3D-printing when planning surgery. *Medicine: theory and practice.* 2016;1(1):26–35 (In Russ.).
- 7 Koporushko N.A., Stupak V.V., Mishinov S.V., Orlov K.Yu., Astrakov S.V., Vardosanidze V.K., et al. Epidemiology and etiology of acquired disorders of the skull bones on the example of a large industrial city. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor Polenov.* 2019;10(S):209–10 (In Russ.).

- 8 Dyusembekov E.K., Isataev B.S., Sadykova Zh.B., Aglakov B.M., Li K.Yu. Cranioplasty: using 3D implants for repair skull defect. *Vestnik KazNMU*. 2016;(4):82–92 (In Russ.).
- 9 Kravchuk A.D., Sinbuhova E.V., Potapov A.A., Stepnova L.A., Lubnin A.Yu., Danilov G.V., et al. Clinical-neuropsychological assessment of patients with traumatic brain injury before and after cranioplasty. *Acmeology*. 2018;(4):71–82 (In Russ.).
- 10 Sinbukhova E.V., Kravchuk A.D., Lubnin A.Y., Danilov G.V., Ochlopkov V.A., Stepnova L.A. Dynamics of cognitive function of patients with defects of the skull after reconstructive surgery. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(2):131–8 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-131-138
- 11 Stocchetti N., Carbonara M., Citerio G., Ercole A., Skrifvars M.B., Smielewski P., et al. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):452–64. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30118-7
- 12 Sinbukhova E.V., Stepnova L.A., Kravchuk A.D., Chobulov S.A. Case report: psychological state and cognitive functions of a patient at a surgical reconstruction stage of the skull defect after traumatic brain injury. *Acmeology*. 2017;(1):157–61 (In Russ.).
- 13 Mishinov S.V., Stupak V.V., Koporushko N.A. Cranioplasty: a review of methods and new technologies in implants manufacturing. *Polytrauma*. 2018;(4):82–9 (In Russ.).
- 14 Malcolm J.G., Rindler R.S., Chu J.K., Chokshi F., Grossberg J.A., Pradilla G., et al. Early cranioplasty is associated with greater neurological improvement: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2018;82(3):278–88. DOI: 10.1093/neuros/nyx182
- 15 Gaibov S.S.H., Vorobev D.P., Zaharchuk I.A., Zaharchuk E.V. Plastic reconstruction of a complex giant skull disorder (clinical case). *Universitetskaya medicina Urala*. 2018;4(3):7–9 (In Russ.).
- 16 Ivanov O.V., Semichev E.V., Shnyakin P.G., Sobakar E.G. Reconstruction of cranial bone defects from autotransplantation to modern biomaterials (review). *Medical science and education of Ural*. 2018;19(3):143–9 (In Russ.).
- 17 Konovalov An.N., Pilipenko Yu.V., Eliava Sh.Sh. Technical features and complications of cranioplasty in patients after decompressive craniectomy in the acute period of subarachnoid hemorrhage. *Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2018;82(5):88–95 (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20188205188
- 18 Rosinski C.L., Chaker A.N., Zakrzewski J., Geever B., Patel S., Chiu R., et al. Autologous bone cranioplasty: a retrospective comparative analysis of frozen and subcutaneous bone flap storage methods. *World Neurosurg*. 2019;131:e312–20. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.07.139
- 19 Fan M.C., Wang Q.L., Sun P., Zhan S.H., Guo P., Deng W.S., et al. Cryopreservation of autologous cranial bone flaps for cranioplasty: a large sample retrospective study. *World Neurosurg*. 2018;109:e853–9. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.112
- 20 Stieglitz L.H., Fung C., Murek M., Fichtner J., Raabe A., Beck J. What happens to the bone flap? Long-term outcome after reimplantation of cryoconserved bone flaps in a consecutive series of 92 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(2):275–80. DOI: 10.1007/s00701-014-2310-7
- 21 Ivanov V.P., Kim A.V., Khachatryan W.A. 3D-printing in craniofacial surgery and neurosurgery. Experience of the Almazov national medical research centre. *Pediatric Neurosurgery and Neurology*. 2018;(3):28–39 (In Russ.).
- 22 Morton R.P., Abecassis I.J., Hanson J.F., Barber J., Nerva J.D., Emerson S.N., et al. Predictors of infection after 754 cranioplasty operations and the value of intraoperative cultures for cryopreserved bone flaps. *J Neurosurg*. 2016;125(3):766–70. DOI: 10.3171/2015.8.JNS151390
- 23 Role of additive technologies in modern reconstructive surgery. *Military Medical Journal*. 2019;340(10):28–32 (In Russ.).
- 24 Kravchuk A.D., Komlev V.S., Mamonov V.E., Okhlopkov V.A., Barinov S.M., Fedotov A.Yu., et al. Additive technologies in creating individual bone structures based on porous and titanium mesh composites for skull prosthetics in reconstructive neurosurgery. *Annals of the plastic, reconstructive and aesthetic surgery*. 2017;(1):103 (In Russ.).
- 25 Mishinov S.V., Stupak V.V., Mamonova N.V., Panchenko A.A., Krasovskiy I.B., Lazurenko D.V. Methods for three-dimensional prototyping and printing in reconstructive neurosurgery. *Biomedical Engineering*. 2017;51(2):106–10. DOI: 10.1007/s10527-017-9694-7
- 26 Gavrilo L.O., Mishinov S.V., Aronov A.M., Mamonova E.V., Mamonova N.V., Grif A.M. Development of the automated information system for designing and simulation individual implants obtained by additive methods on the example of draft drawers substitution. *International journal of applied and fundamental research*. 2017;(11–2):209–13 (In Russ.).
- 27 Mishinov S.V., Stupak V.V., Koporushko N.A., Samokhin A.G., Panchenko A.A., Krasovskii I.B., et al. Titanium patient-specific implants in reconstructive neurosurgery. *Biomedical Engineering*. 2018;52(3):152–5. DOI: 10.1007/s10527-018-9802-3
- 28 Kravchuk A.D., Potapov A.A., Panchenko V.Ya., Komlev V.S., Novikov M.M., Okhlopkov V.A., et al. Additive technologies in neurosurgery. *Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2018;82(6):97–104 (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20188206197
- 29 Nagibovich O.A., Svistov D.V., Peleshok S.A., Korovin A.E., Gorodkov E.V. Application of 3D-printing technology in medicine. *Clinical Pathophysiology*. 2017;23(3):14–22 (In Russ.).
- 30 Mishinov S.V., Stupak V.V., Mamuladze T.Z., Koporushko N.A., Mamonova N.V., Panchenko A.A., et al. Three dimensional modeling and printing for education in neurosurgery. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;(11–6):1063–7 (In Russ.).
- 31 Potapov A.A., Konovalov A.N., Kornienko V.N., Kravchuk A.D., Lihтерman L.B., Pronin I.N., et al. Modern technologies and fundamental research in neurosurgery. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2015;85(4):299 (In Russ.). DOI: 10.7868/S086958731504009X
- 32 Chobulov S.A., Kravchuk A.D., Potapov A.A., Likhтерman L.B., Maryakhin A.D., Sinbukhova E.V. Modern aspects of reconstructive surgery of skull defects. *Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2019;83(2):115–24 (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201983021115
- 33 Mishinov S.V., Stupak V.V., Koporushko N.A., Panchenko A.A., Krasovskij I.B., Desyatih I.V. Three-dimensional modeling and printing in neurosurgery. In: *VIII All-Russian Congress of Neurological Surgeons*. Saint-Peterburg. 2018:169 (In Russ.).
- 34 Höhne J., Werzmirzowsky K., Ott C., Hohenberger C., Hassanin B.G., Brawanski A., et al. Outcomes of Cranioplasty with Preformed Titanium versus Freehand Molded Polymethylmethacrylate Implants. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018;79(3):200–5. DOI: 10.1055/s-0037-1604362
- 35 Goldstein J.A., Paliga J.T., Bartlett S.P. Cranioplasty: indications and advances. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21(4):400–9. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328363003e
- 36 Di Stefano C., Rinaldesi M.L., Quinquino C., Ridolfi C., Vallasiani M., Sturiale C., et al. Neuropsychological changes and cranioplasty: A group analysis. *Brain Inj*. 2016;30(2):164–71. DOI: 10.3109/02699052.2015.1090013
- 37 Morton R.P., Abecassis I.J., Hanson J.F., Barber J.K., Chen M., Kelly C.M., et al. Timing of cranioplasty: a 10.75-year single-center analysis of 754 patients. *J Neurosurg*. 2018;128(6):1648–52. DOI: 10.3171/2016.11.JNS161917
- 38 Alekseev D.E., Svistov D.V., Korovin A.E., Gordeev A.S., Efimov N.S. Prospects of application of dura mater's substitutes in the treatment of cranial defects in peacetime and wartime. *Izvestia of the Russian military medical academy*. 2016;35(1):26–30 (In Russ.).
- 39 Park S.P., Kim J.H., Kang H.I., Kim D.R., Moon B.G., Kim J.S. Bone flap resorption following cranioplasty with autologous bone: quantitative measurement of bone flap resorption and predictive factors. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(6):749–54. DOI: 10.3340/jkns.2017.0203.002

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>



# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ, И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

К.С. Гумерова<sup>1</sup>, Г.М. Сахаутдинова<sup>1</sup>, И.М. Полякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>2</sup>Поликлиника Городской клинической больницы № 5, Россия, 450077, Уфа, ул. Цюрупы, 84

**Контакты:** Гумерова Камила Сергеевна, e-mail: kamilabarto@mail.ru

**Гумерова Камила Сергеевна** — студентка 6-го курса лечебного факультета, e-mail: kamilabarto@mail.ru, orcid.org/0000-0002-5155-5298  
**Сахаутдинова Гюльнар Муратовна** — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8703-2093  
**Полякова Ирина Михайловна** — врач-терапевт, orcid.org/0000-0002-5355-4096

На сегодняшний день смертность, наступающая от онкологии, занимает во всем мире второе место, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии.

Статистика злокачественных новообразований в мире довольно неблагоприятна. Так, ежегодно выявляется более 10 миллионов случаев онкологической патологии, следовательно, ежегодно заболевают 27 миллионов человек. За 2019 год было выявлено, что онкологической патологией страдают 14 миллионов человек и среди них гибнут 8,2 миллиона.

ВОЗ предполагает, что через 20 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличится, так как число новых случаев возрастет до 20 миллионов, среди которых 12 миллионов будут погибать.

Но, несмотря на такие внушительные цифры, медицина не стоит на месте, а шагает в ногу со временем и пытается разрабатывать новейшие методы борьбы со злокачественными опухолями. И благодаря этому лечение злокачественных новообразований продолжает улучшаться, но вместе с этим возрастает число побочных эффектов, в связи с чем они стали широко изучаться. Следовательно, важность последствий воздействия онкологических препаратов на организм пациента становится все более актуальной для дальнейшего обсуждения.

Современные методы лечения опухолей такими препаратами, как ингибиторы тирозинкиназы, химиотерапия антрациклином и схемы иммунотерапии, эффективны при лечении различных форм рака, но механизм действия этих препаратов заключается в воздействии на репликацию ДНК, тем самым вызывая эндотелиальную дисфункцию и неспецифический иммунный ответ. Вследствие этого вызывается кардиотоксический побочный эффект.

Кардиотоксичность — это термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания.

**Ключевые слова:** новообразования, рак, противоопухолевые средства, кардиотоксичность, антрациклины, рецепторы ErbB-2, иммунотерапия, ингибиторы протеасом, CRISPR-ассоциированный белок 9

**Для цитирования:** Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):285–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>

## ANTITUMOUR DRUG INDUCED CARDIOVASCULAR TOXICITY AND CURRENT TUMOUR TREATMENT METHODS

**Gumerova Kamila Sergeevna** — Sixth-year student of the Faculty of General Medicine, e-mail: [kamilabarto@mail.ru](mailto:kamilabarto@mail.ru), [orcid.org/0000-0002-5155-5298](https://orcid.org/0000-0002-5155-5298)  
**Sakhautdinova Gyulnar Muratovna** — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Outpatient Therapy with the Course of Additional Professional Education, [orcid.org/0000-0002-8703-2093](https://orcid.org/0000-0002-8703-2093)  
**Polyakova Irina Mikhailovna** — Internist, [orcid.org/0000-0002-5355-4096](https://orcid.org/0000-0002-5355-4096)

*Kamila S. Gumerova<sup>1</sup>, Gyulnar M. Sakhautdinova<sup>1</sup>, Irina M. Polyakova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

<sup>2</sup>Outpatient Clinic of the City Clinical Hospital No. 5, 84 Tsuryupy str., 450077, Russian Federation

**Contacts:** Gumerova Kamila Sergeevna, e-mail: [kamilabarto@mail.ru](mailto:kamilabarto@mail.ru)

Currently the oncological mortality takes the second place globally, the leading cause being cardiovascular diseases. The statistics of malignant neoplasms is rather negative all over the world. 10 million of cases of oncological disorders are diagnosed annually; this means that 27 million people fall sick with oncological diseases annually. It was established in 2019 that there are 14 million people suffering from oncological diseases, 8.2 million of these die.

WHO anticipates that in 20 years' time the malignant neoplasm incidence statistics will be on an increase as the number of new cases will reach 20 million, 12 million out of which will die.

Regardless of such formidable figures medicine does not stand still; keeping up with the times, the science attempts to develop cutting edge methods of treating malignant tumours. As a result, the treatment of malignant neoplasms is continuing to improve. However, the number of side effects is also growing, thus requiring research attention. Therefore, the significance of the impact that oncological drugs have on a patient's body is becoming more and more urgent for further discussion.

While current tumour treatment methods involving drugs such as tyrosine kinase inhibitors, anthracycline chemotherapy and immunotherapy protocols are effective for the treatment of various forms of cancer, these drugs affect the DNA replication process thus resulting in endothelial dysfunction and nonspecific immune response. This causes cardiotoxic side effects.

Cardiotoxicity, in its turn, is a notion that includes various adverse events involving the cardiovascular system of oncological patients receiving drug treatment. Cardiotoxicity may develop during treatment or following its completion.

**Keywords:** neoplasms, cancer, antineoplastic agents, cardiotoxicity, anthracyclines, receptor ErbB-2, immunotherapy, proteasome inhibitors, CRISPR-Associated Protein 9

**For citation:** Gumerova K.S., Sakhautdinova G.M., Polyakova I.M. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):285–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>

## Введение

Проблема кардиоваскулярной токсичности у пациентов с онкологическими заболеваниями стала актуальной с появлением первых препаратов для ингибирования роста опухолей, и в дальнейшем она только усилилась в связи с появлением новых лекарственных групп препаратов. Например, новые лекарственные препараты, предотвращающие развитие клеточной пролиферации с помощью ингибирования киназы, или химиотерапия антрациклинами значительно улучшили результаты лечения опухолей. Но вместе с этим достижением стали возрастать побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы пациента. Риск побочного кардиотоксического эффекта тем выше, чем больше возраст пациента и хуже его состояние здоровья.

В данном обзоре мы затронем современные методы лечения злокачественных опухолей и их сигнальные пути, которые влияют на сердечно-сосудистую систему, способствуя ее дисфункции. Также рассмотрим раннее выявление данного побочного эффекта и его альтернативное лечение.

### **Кардиоваскулярная токсичность при лечении злокачественных новообразований**

Национальный институт рака определяет кардиотоксичность как «токсичность, которая влияет на сердце» [1].

Кардиотоксичность — это термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных.

Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания.

По классификации Suter и Ewer кардиотоксичность делится на два типа [1].

1-й тип (необратимый) — происходит необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Степень повреждения миокарда в данном случае будет полностью зависеть от кумулятивной дозы. Обычно данный тип возникает при применении пациентами препаратов антрациклинов и химиотерапии.

2-й тип (обратимый) — происходят обратимые нарушения миокарда за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Обычно вызывается новыми биологически нацеленными антителами.

Было доказано, что ингибирование метаболического пути происходит при применении препаратов для лечения онкологических больных и использовании химиотерапии. Все это ведет к возникновению неблагоприятных эффектов, которые фокусируются на повреждении миокарда, приводящем в итоге к сердечной недостаточности [2]. Однако препараты, появившиеся относительно недавно, такие как тирозинкиназа и антитела, оказывают кардиотоксический эффект, отличающийся от химиотерапии. Очень часто кардиоваскулярная токсичность сопровождается левожелудочковой недостаточностью, которая в конечном счете приводит к возникновению сердечной недостаточности. Она может возникать как из-за нежелательных явлений, проявляющихся со стороны миокарда, так и из-за другой сердечно-сосудистой

токсичности: удлинения интервала QT, ишемии миокарда, легочной гипертензии, аритмии и других причин [3]. У пациентов, проходящих курс химиотерапии, чаще всего возникает диастолическая сердечная недостаточность, проявляющаяся недостаточностью заполнения крови в левом желудочке во время диастолической фазы [4]. Этиология данной патологии переменна, так как ее патофизиология неоднородна и имеет различные фенотипы. Таким образом, точный диагноз является сложной задачей и в настоящее время не существует эффективной терапии для данного патологического процесса. Однако недавно открыты новые биомаркеры, такие как белковый биомаркер сердечного стресса (ST2), матриксная металлопротеиназа-2 и фактор дифференциации роста-15. Они могут быть использованы для стратификации риска диастолической сердечной недостаточности и разработки значимых терапевтических мишеней для лечения данной патологии, возникшей при прохождении курса химиотерапии [3].

### **Антрациклины**

Антрациклины — это класс химиотерапевтических антибактериальных препаратов, обладающих противомикробной и противоопухолевой активностью. Применяются при лечении различных форм опухолей последние полвека. Одним из часто используемых представителей данной группы является доксорубин [5]. Эта группа оказывает необратимое кардиотоксическое действие 1-го типа. Возникает оно вследствие окислительного стресса, при котором кардиомиоциты повреждаются из-за перекисного окисления липидов клеточной мембраны. При острой кардиоваскулярной токсичности возникает суправентрикулярная аритмия, которая переходит в дисфункцию левого желудочка [6]. Она возникает у 1 % пациентов, принимающих антрациклины. Ранняя или острая кардиотоксичность возникает вследствие повреждения кардиомиоцитов. Ранние проявления кардиотоксичности возникают в течение 1 года, а поздние могут возникнуть спустя 7 лет после применения препаратов [7]. Чаще всего именно при применении антрациклиновых антибиотиков возникает нарушение фракции выброса левого желудочка [8]. Если произошло раннее выявление данного побочного эффекта, то высока вероятность того, что может произойти снижение или полное исчезновение сердечной патологии. Но чем больше времени проходит после возникновения первых побочных симптомов, тем меньше вероятность устранения побочного эффекта и появления необратимых изменений в миокарде, приводящих к его дисфункции. Также опасно применение данной группы препаратов у детей с развивающимся сердцем, так как у них высок риск побочных эффектов со стороны сердца [9]. Существует ряд факторов риска, при которых нужно быть предельно осторожными при применении антрациклинов. К ним относятся: возраст старше 65 и младше 18 лет, почечная недостаточность, накопленная доза препарата, хронические заболевания сердца, имевшиеся ранее, одновременная химиотерапия и лучевая терапия [10].

Для исключения возникновения тяжелых последствий пациентам, принимающим антрациклины, необходимо наблюдаться у кардиолога, следить за функцией сердца в течение курса с определением высокочувствительного тропонина-1, а также бывает необходимым назначение кардиопротекторов.

#### **Современная терапия неоплазии**

В настоящее время иммунотерапия использует иммунную систему для усиления противоопухолевого иммунитета и дальнейшего иммунного ответа, применяя ингибиторы иммунных контрольных точек, терапию Т-клетками химерного рецептора антигена (CAR) и адаптивный перенос клеток (ACT) (используя собственные Т-клетки пациента, специфически нацеленные на раковые клетки). Эти варианты были многообещающими при некоторых методах лечения опухоли [11, 12]. Другие таргетные методы лечения, особенно направленные на ингибирование сигнального пути для предотвращения возникновения определенных клеточных процессов, а именно ангиогенеза, также улучшают клинические результаты. Ангиогенез — это нормальный процесс в организме человека, при котором происходит создание новых сосудов из уже имеющихся. Этот процесс играет важную роль в заживлении ран. Но при образовании злокачественной опухоли этот процесс полностью переключается на питание и пролиферацию опухолевых клеток. В связи с этим разработаны препараты, угнетающие процесс ангиогенеза с помощью ингибирования каскада фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом происходит угнетение опухолевого роста и дальнейшего его развития. Данные группы препаратов благоприятны для лечения солидных опухолей [13].

Другой популярной мишенью для лечения рака является рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Белок HER2, также называемый ERBB2, обычно избыточно экспрессируется у пациентов с раком молочной железы, что составляет примерно 15–30 % случаев рака молочной железы. HER2 помогает в росте, пролиферации и восстановлении аномальных клеток в организме [14].

Данные группы препаратов также способны оказывать кардиоваскулярную токсичность, особенно если это происходит одновременно или после проведения химиотерапии.

При применении бевазицумаба после химиотерапии осложнения в виде дисфункции левого желудочка возникли у 2 % пациентов, а сердечная недостаточность — у 1 %. Аналогичный эффект возникал при применении пазопаниба, сунитиниба и акситиниба [15, 16].

Также данная группа препаратов участвует в повышении артериального давления, из-за чего может произойти нарушение функции сердца.

Точное влияние ингибиторов факторов роста эндотелия на сердечно-сосудистую систему не установлено, так как данную группу препаратов применяют пациенты с метастазами, у которых продолжительность жизни и так весьма уменьшена. Но если артериальное давлe-

ние контролируется, тогда возможно снизить риск возникновения сердечной недостаточности.

При применении ИВГЕФ у некоторых пациентов проблемы со стороны сердца могут возникнуть через короткий промежуток времени, а других — спустя длительный курс приема препарата [17]. Для исключения побочных эффектов необходимо контролировать функцию сердца у кардиолога. Если риск появления сердечной патологии высок, тогда через 2–4 недели после начала таргетной молекулярной терапии нужно контролировать сердечную функцию. Также через каждые 6 месяцев нужно проводить эхоКГ для контроля стабилизации фракционного выброса левого желудочка и следить за показателями тропонина [18].

При применении HER2-блокаторов наблюдение за пациентами должно начинаться до назначения антрациклинов, так как их назначают до основного препарата [19]. Обычно кардиомониторинг проводится каждые 3 месяца в ходе лечения и один раз после завершения курса приема препарата. И также необходимо следить за показателями тропонина при высоком риске развития кардиологического осложнения.

#### **Иммунотерапия злокачественных опухолей**

Иммунотерапия рака — это новый метод лечения, основанный на более глубоком понимании механизма противоопухолевых иммунных реакций, открытиях новых противоопухолевых молекул (пептидов и вакцин) и разработке инновационных технологий, участвующих в переносе генов. Современная популярная иммунотерапия рака, использующая ингибирующее действие на рецепторы иммунных контрольных точек, оказалась эффективной при некоторых злокачественных новообразованиях и показала многообещающие клинические результаты при различных типах опухолей в последние 10 лет [20]. Эта революционная стратегия привела противораковое лечение в новую эру. Но даже при таких колоссальных результатах при применении иммунотерапии данный вид лечения оказывает токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему. Это связано с тем, что активированные Т-клеточные ответы могут быть неспецифичными к опухолевым клеткам и влиять на здоровые клетки организма больного, вследствие чего возникает кардиомиопатия, фиброз миокарда, миокардит, острая сердечная недостаточность, артериальные тромбозы [21].

#### **Ингибиторы протеасом**

Данный вид лечения множественной меланомы является относительно новым. В этой группе есть два вида препаратов, которые способны вызвать нарушение функции сердца. К ним относятся бортезомиб и карфилзомиб [22]. Вообще протеасомы — это протеиновые комплексы, которые несут ответственность за разрушение нефункциональных или ненужных белков, также они играют важную роль в поддержании кардиомиоцитов. И если эта поддерживающая функция нарушается, тогда возникает дисфункция сердца, приводящая к тя-

желым последствиям. Вообще частота возникновения сердечной недостаточности на фоне приема бортезомиба равняется 4 %. А вот карфилзомиб является более мощным протеосомным ингибитором, который влечет за собой возникновение высокого риска сердечной недостаточности [23].

### **Профилактика кардиотоксичности и будуще направления**

Для предотвращения возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо проводить раннее выявление возникновения патологий.

1. Существуют кардиопротекторные препараты. Их основная задача заключается в улучшении функционального и структурного состояния сердечной мышцы, возобновлении и регулировании подачи кислорода к сердцу. Кардиопротекторы либо снижают нагрузку на сердце, либо улучшают метаболические процессы в миокарде. На данный момент наиболее перспективный кардиопротекторный агент — это дексразоксан. Данный препарат показал эффективность в снижении как острой, так и хронической кардиотоксичности при применении антрациклиновых препаратов [24]. Он влияет на железозависимые окислительно-восстановительные реакции. Дексразоксан также непосредственно ингибирует топоизомеразу II $\beta$ , тем самым предотвращая связывание антрациклина и разрывы двухцепочечной ДНК [25]. Но применение данного препарата было ограничено, так как он вызывает ряд побочных эффектов.

Применение дексразоксана вместе с доксорубицином вызывает сильное подавление функции костного мозга и фебрильную нейтропению [26].

2. Своевременное выявление кардиотоксических рисков и борьба с ними. Например, при сердечной недостаточности использование бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторов ангиотензина и антагонистов минералокортикоидных рецепторов продемонстрировало многообещающие результаты в профилактике повреждения сердца [27]. Один из представителей нового поколения бета-блокаторов под названием карведилол показал сильные антиоксидантные свойства и более высокий защитный эффект при кардиомиопатии, вызванной антрациклиновыми лекарственными средствами [28]. Более того, бета-адренергическая блокада небивололом, метопрололом, лизиноприлом и другими препаратами также доказала свою эффективность при кардиомиопатии. Новые методы лечения препаратами, такими как валсартан, сакубитрил и ивабрадин, также могут использоваться для лечения сердечной недостаточности и последующей систолической дисфункции миокарда. Они показали свою эффективность [29].

3. Биомаркеры также играют существенную роль в выявлении кардиоваскулярной токсичности, которая возникает при применении препаратов, ингибирующих опухолевый рост. К ним относится интерлейкин-6, цитокин, который вырабатывается жировой тканью. Он

повышает кровяное давление и вызывает воспаление. Также при увеличении тропонина-1 стоит заподозрить появление дисфункции сердечно-сосудистой системы. Плазменная миелопероксидаза тоже предсказывает снижение сердечной функции. МикроРНК стала потенциальным маркером раннего начала сердечной недостаточности. miR-1, miR-133b и miR-146a были положительно активированы в соответствии с химиотерапией доксорубицином [30–32].

4. Не стоит забывать о психологическом стрессе, который играет существенную роль в возникновении кардиотоксического побочного эффекта, так как сердечно-сосудистая система участвует в поддержании хорошего психологического состояния [33].

5. Обнаружение общих модифицируемых и немодифицируемых факторов рисков. Курение, употребление алкогольных напитков, неправильное питание, избыточная масса тела — модифицируемые факторы риска. Пол, возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, наследственность — немодифицируемые факторы риска. При их своевременном выявлении и минимизации удастся снизить кардиотоксический эффект [34].

6. Появилась новая методика снижения кардиотоксического действия при применении лекарств против опухолевого роста.

Доксорубин (Дохо) является широко используемым химиотерапевтическим препаратом при злокачественных новообразованиях, хотя всем известно, что он может оказывать необратимое токсическое воздействие на сердце (1-й тип). В недавних исследованиях на животных была изучена способность кардиорегуляторного белка хромогранин А (CgA) к регуляции кардиотоксической и противоопухолевой активности Дохо [35–37].

Исследователи использовали несколько мышинных моделей *in vivo* и *ex vivo*.

На крысах исследовали кардиорегуляторный белок хромогранин А (CgA) в присутствии доксорубина. А на мышах проводили мониторинг противоопухолевой активности. Исследование доказало, что во время лечения доксорубицином высвобождение CgA в крови было снижено. И кроме того, когда уровень кардиорегуляторного белка хромогранин А (CgA) был восстановлен, повысилась защищенность сердечной мышцы от токсического действия препарата и при этом противоопухолевый эффект доксорубина не снизился [38, 39].

Из всего вышесказанного стоит предположить, что мониторинг уровня CgA в плазме до и после химиотерапии у онкологических больных может дать важную прогностическую информацию относительно кардиотоксичности, связанной с лекарственными средствами.

### **Современные методы лечение онкологических новообразований**

Появилась технология CRISPR-Cas9, которая позволяет редактировать геномы высших организмов, так называемые «ножницы для генов».

Данная технология дает надежду на помощь в лечении тяжелых заболеваний, таких как ВИЧ, различные наследственные заболевания и злокачественные опухоли. Недавно Китаю удалось вырваться вперед, китайские врачи впервые произвели пациенту аутологичную трансплантацию иммунных клеток, отредактированных с помощью CRISPR-Cas9 и запрограммированных на борьбу с опухолью.

При раке легкого при помощи технологии CRISPR-Cas9 удалось отключить ген опухоли NRF2, после чего остановился ее рост и снизился объем уже существующей опухоли.

Технология CRISPR-Cas9 будет бороться с многочисленными заболеваниями, которые раньше казались неизлечимыми.

### Заключение

Пациенты, которые употребляют препараты для угнетения опухолевого роста, находятся в зоне риска возникновения самого вредного побочного эффекта, такого как сердечно-сосудистая токсичность. Но, несмотря на это, сегодняшние больные со злокачественными опухолями не должны быть завтрашними больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавние исследования вызывают оптимизм с надеждой на раннюю профилактику и диагностику токсического влияния препарата на сердечно-сосудистую систему. Новое направление в медицине получило название «кардиоонкология».

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.  
**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

### Список литературы

- U.S. National Library of Medicine: National Institutes of Health; 2018. Available from: <https://www.nih.gov>
- Cheungpasitporn W, Kopecky S.L., Specks U., Bharucha K., Fervenza F.C. Non-ischemic cardiomyopathy after rituximab treatment for membranous nephropathy. *J Renal Inj Prev.* 2017;6(1):18–25. DOI: 10.15171/jrip.2017.04
- Dong J., Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:9. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00009
- Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):105–39. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139
- Сакаева Д.Д. Алгоритмы ведения пациентов с нежелательными явлениями на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы. *Медицинский совет.* 2017;(6):38–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-38-50
- Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):547–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.65
- Brana I., Zamora E., Oristrell G., Taberner J. Side effects of medical cancer therapy. *Cardiotoxicity.* 2018;14:406. DOI:10.1007/978-3-319-70253-7\_14
- Shah C., Gong Y., Szady A., Sun Q., Pepine C.J., Langae T., et al. Unanticipated cardiotoxicity associated with targeted anticancer therapy in patients with hematologic malignancies patients: natural history and risk factors. *Cardiovasc Toxicol.* 2018;18(2):184–91. DOI: 10.1007/s12012-017-9429-8
- Heinzerling L., Ott P.A., Hodi F.S., Husain A.N., Tajmir-Riahi A., Tawbi H., et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4:50. DOI: 10.1186/s40425-016-0152-y
- Pugazhendhi A., Edison T.N.J., Velmurugan B.K., Jacob J.A., Karuppusamy I. Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life Sci.* 2018;200:26–30. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.023
- Raschi E., Diemberger I., Cosmi B., De Ponti F. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations—authors' reply. *Intern Emerg Med.* 2018;13(4):635–6. DOI: 10.1007/s11739-018-1853-7
- Ghosh A.K., Walker J.M. Cardio-oncology. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017;78(1):C11–3. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.1.C11
- Feijen E.A.M., Leisenring W.M., Stratton K.L., Ness K.K., van der Pal H.J.H., van Dalen E.C., et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):864–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6634
- Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1753944719843435. DOI: 10.1177/1753944719843435
- Снеговая А.В., Вицня М.В., Копп М.В., Ларионова В.В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли.* 2016;(4-S2):418–27. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427
- Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104(12):971–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Di Lisi D., Madonna R., Zito C., Bronte E., Badalamenti G., Parrella P., et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity. VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol.* 2017;227:11–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174
- Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., Лютюв В.В., Масляков В.В., Макиев П.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;22(2):126.
- Habibi H.R. The complex picture of new therapeutic modalities and their potential cardiovascular effects, "Cardio-oncology challenge extends to other field of medicine". *J Cardiovasc Dis Card Surg.* 2018;07–09. DOI: <https://doi.org/10.29199/CDSCS.101013>
- Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology. Progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(4):481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- Zheng P.P., Li J., Kros J.M. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev.* 2018;38(1):325–76. DOI: 10.1002/med.21463
- Cuomo A., Rodolico A., Galdieri A., Russo M., Campi G., Franco R., et al. Heart failure and cancer: mechanisms of old and new cardiotoxic drugs in cancer patients. *Card Fail Rev.* 2019;5(2):112–8. DOI: 10.15420/cfr.2018.32.2
- Jain D., Ahmad T., Cairo M., Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):348. DOI: 10.21037/atm.2017.06.35
- Яндиева Р.А., Сарибекян Э.К., Мамедов М.Н. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2018;6(17):3–11.
- Lenneman C.G., Sawyer D.B. An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
- Wittayanukorn S., Qian J., Westrick S.C., Billor N., Johnson B., Hansen R.A. Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or beta-blockers in older adults with breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(9):909–18. DOI: 10.1097/COC.0000000000000389
- Hrynchak I., Sousa E., Pinto M., Costa V.M. The importance of drug metabolites synthesis: the case-study of cardiotoxic anticancer drugs. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):158–96. DOI: 10.1080/03602532.2017.1316285
- Avelar E., Strickland C.R., Rosito G. Role of imaging in cardio-oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19:46. DOI: 10.1007/s11936-017-0546-2
- McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0

- 31 Wilkinson E.L., Sidaway J.E., Cross M.J. Cardiotoxic drugs Herceptin and doxorubicin inhibit cardiac microvascular endothelial cell barrier formation resulting in increased drug permeability. *Biol Open*. 2016;5(10):1362–70. DOI: 10.1242/bio.020362
- 32 Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D., et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309–25. DOI: 10.3322/caac.21341
- 33 Abdel-Qadir H., Ethier J.L., Lee D.S., Thavendiranathan P., Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120–7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.12.002
- 34 Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- 35 Chen Z.I., Ai D.I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol*. 2016;4:675–81. DOI: 10.3892/mco.2016.800
- 36 Walls G.M., Lyon A.R., Harbinson M.T., Hanna G.G. Cardiotoxicity following cancer treatment. *Ulster Med J*. 2017;86(1):3–9. PMID: 28298705
- 37 De Angelis A., Urbanek K., Cappetta D., Piegari E., Pia Ciuffreda L., Rivellino A., et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardiooncology*. 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4
- 38 Tahover E., Segal A., Isacson R., Rosengarten O., Grenader T., Gips M., et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. *Anticancer Drugs*. 2017;28:787–94. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000514
- 39 Coen van Hasselt J.G., Iyengar R. Systems pharmacology-based identification of pharmacogenomic determinants of adverse drug reactions using human iPSC-derived cell lines. *Curr Opin Syst Biol*. 2017;4:9–15. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.05.006
- 13 Feijen E.A.M., Leisenring W.M., Stratton K.L., Ness K.K., van der Pal H.J.H., van Dalen E.C., et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):864–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6634
- 14 Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719843435. DOI: 10.1177/1753944719843435
- 15 Snegovaya A.V., Vitsenya M.V., Kopp M.V., Larionova V.B. Practical guidelines for corrections of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and target drugs. *Malignant tumors*. 2016;(4-S2):418–27 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427
- 16 Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971–77. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103
- 17 Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- 18 Di Lisi D., Madonna R., Zito C., Bronte E., Badalamenti G., Parrilla P., et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity. VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol*. 2017;227:11–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174
- 19 Golubtsov O.Y., Tyrenko V.V., Lyutov V.V., Maslyakov V.V., Makiev R.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy. *Modern problems of science and education*. 2017;22(2):126 (In Russ.).
- 20 Habibi H.R. The complex picture of new therapeutic modalities and their potential cardiovascular effects, “Cardio-oncology challenge extends to other field of medicine”. *J Cardiovasc Dis Card Surg*. 2018:07–09. DOI: 10.29199/CDCS.101013
- 21 Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology. Progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- 22 Zheng P.P., Li J., Kros J.M. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev*. 2018;38(1):325–376. DOI: 10.1002/med.21463
- 23 Cuomo A., Rodolico A., Galdieri A., Russo M., Campi G., Franco R., et al. Heart failure and cancer: mechanisms of old and new cardiotoxic drugs in cancer patients. *Card Fail Rev*. 2019;5(2):112–18. DOI: 10.15420/cfr.2018.32.2
- 24 Jain D., Ahmad T., Cairo M., Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):348. DOI: 10.21037/atm.2017.06.35
- 25 Yandieva R.A., Saribekyan E.K., Mamedov M.N. Cardiotoxicity of cancer therapy. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(17):3–11 (In Russ.).
- 26 Lenneman C.G., Sawyer D.B. An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
- 27 Wittayanukorn S., Qian J., Westrick S.C., Billor N., Johnson B., Hansen R.A. Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or beta-blockers in older adults with breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(9):909–18. DOI: 10.1097/COC.0000000000000389
- 28 Hrynchak I., Sousa E., Pinto M., Costa V.M. The importance of drug metabolites synthesis: the case-study of cardiotoxic anticancer drugs. *Drug Metab Rev*. 2017;49(2):158–96. DOI: 10.1080/03602532.2017.1316285
- 29 Avelar E., Strickland C.R., Rosito G. Role of imaging in cardio-oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:46. DOI: 10.1007/s11936-017-0546-2
- 30 McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:63–75 DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0
- 31 Wilkinson E.L., Sidaway J.E., Cross M.J. Cardiotoxic drugs Herceptin and doxorubicin inhibit cardiac microvascular endothelial cell barrier formation resulting in increased drug permeability. *Biol Open*. 2016;5(10):1362–70. DOI: 10.1242/bio.020362
- 32 Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D., et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309–25. DOI: 10.3322/caac.21341

## References

- 1 U.S. National Library of Medicine: National Institutes of Health; 2018. Available from: <https://www.nih.gov>.
- 2 Cheungpasitporn W., Kopecky S.L., Specks U., Bharucha K., Fervenza F.C. Non-ischemic cardiomyopathy after rituximab treatment for membranous nephropathy. *J Renal Inj Prev*. 2017;6(1):18–25. DOI: 10.15171/jrip.2017.04
- 3 Dong J., Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:9. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00009
- 4 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):105–39 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139
- 5 Sakaeva D.D. Algorithms for management of patients with adverse events on therapy with tyrosine kinase inhibitors EGFR. *Medical Council*. 2017;(6):38–50 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-38-50
- 6 Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(9):547–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.65
- 7 Brana I., Zamora E., Oristrell G., Tabernero J. Side effects of medical cancer therapy. *Cardiotoxicity*. 2018;14:406. DOI: 10.1007/978-3-319-70253-7\_14
- 8 Shah C., Gong Y., Szady A., Sun Q., Pepine C.J., Langae T., et al. Unanticipated cardiotoxicity associated with targeted anticancer therapy in patients with hematologic malignancies patients: natural history and risk factors. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(2):184–91. DOI: 10.1007/s12012-017-9429-8
- 9 Heinzerling L., Ott P.A., Hodi F.S., Husain A.N., Tajmir-Riahi A., Tawbi H., et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50. DOI: 10.1186/s40425-016-0152-y
- 10 Pugazhendhi A., Edison T.N.J., Velmurugan B.K., Jacob J.A., Karuppusamy I. Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life Sci*. 2018;200:26–30. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.023
- 11 Raschi E., Diemberger I., Cosmi B., De Ponti F. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations—authors’ reply. *Intern Emerg Med*. 2018;13(4):635–6. DOI: 10.1007/s11739-018-1853-7
- 12 Ghosh A.K., Walker J.M. Cardio-oncology. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78(1):C11–3. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.1.C11

- 33 Abdel-Qadir H., Ethier J.L., Lee D.S., Thavendiranathan P., Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:120–7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.12.002
- 34 Tromp J., Steggink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:481–90. DOI: 10.1002/cpt.614
- 35 Chen Z.I., Ai D.I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol.* 2016; 4:675–81. DOI: 10.3892/mco.2016.800
- 36 Walls G.M., Lyon A.R., Harbinson M.T., Hanna G.G. Cardiotoxicity following cancer treatment. *Ulster Med J.* 2017;86(1):3–9. PMID: 28298705
- 37 De Angelis A., Urbaneck K., Cappetta D., Piegari E., Pia Ciuffreda L., Rivellino A., et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardiooncology.* 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4
- 38 Tahover E., Segal A., Isacson R., Rosengarten O., Grenader T., Gips M., et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. *Anticancer Drugs.* 2017;28:787–94. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000514
- 39 Coen van Hasselt J.G., Iyengar R. Systems pharmacology-based identification of pharmacogenomic determinants of adverse drug reactions using human iPSC-derived cell lines. *Curr Opin Syst Biol.* 2017;4:9–15. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.05.006

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-293-296>



## ТРЕТИЧНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ СТРУКТУРЫ И ПРОГНОЗ ПРИ РАКЕ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

Р.А. Рустамханов<sup>1</sup>, К.Ш. Ганцев<sup>1,2</sup>, Д.С. Турсуметов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>2</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, 450054, Уфа, пр-т Октября, 73/1

**Контакты:** Рустамханов Расул Айдарович, e-mail: weather86@mail.ru, тел.: +7 (919) 613-16-08

**Рустамханов Расул Айдарович** — ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: weather86@mail.ru, тел.: 89196131608, [orcid.org/0000-0002-0355-1399](https://orcid.org/0000-0002-0355-1399)

**Ганцев Камиль Шамильевич** — д.м.н., профессор кафедры онкологии, врач-онколог урологического отделения № 7, e-mail: gantseff@mail.ru, [orcid.org/0000-0002-7562-5684](https://orcid.org/0000-0002-7562-5684)

**Турсуметов Давлат Сайтмурадович** — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: ufa.davlat@gmail.com, [orcid.org/0000-0003-4069-6594](https://orcid.org/0000-0003-4069-6594)

Данный краткий обзор посвящен роли третичных лимфоидных структур в онкологическом процессе.

Проведенные за последние десять лет исследования проливают свет на функции таких структур при различных заболеваниях и их роль в прогрессировании патологического процесса или разрешении заболевания. Данные некоторых ученых подтверждают взаимосвязь между присутствием опухолеспецифических (опухолеассоциированных) третичных лимфоидных структур и благоприятным прогнозом у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, что позволяет предположить участие третичных лимфоидных структур в эффективных локальных противоопухолевых иммунных реакциях. Однако определяющих доказательств в пользу содействия третичных лимфоидных структур иммунным процессам *in vivo* на данный момент нет, а имеющиеся в настоящее время сведения носят главным образом коррелятивный характер.

Следует особо подчеркнуть, что клиническая значимость третичных лимфоидных структур колеблется от разрушительной до защитной, что свидетельствует о необходимости более четкого понимания структуры и функции этих структур, отличающихся в зависимости от конкретной ситуации, до проведения клинического таргетинга.

**Ключевые слова:** третичные лимфоидные структуры, рак, прогноз, CD3, CD20, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, дендритные клетки

**Для цитирования:** Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Турсуметов Д.С. Третичные лимфоидные структуры и прогноз при раке (краткий обзор). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):293–296. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-293-296>

## TERTIARY LYMPHOID STRUCTURES AND CANCER PROGNOSIS (BRIEF REVIEW)

**Rustamkhanov Rasul Aydarovich** — Assistant lecturer of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: [weather86@mail.ru](mailto:weather86@mail.ru), tel.: 89196131608, [orcid.org/0000-0002-0355-1399](https://orcid.org/0000-0002-0355-1399)

**Gantsev Kamil Shamilevich** — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Oncologist at the Department of Urology No. 7, e-mail: [gantseff@mail.ru](mailto:gantseff@mail.ru), [orcid.org/0000-0002-7562-5684](https://orcid.org/0000-0002-7562-5684)

**Tursumetov Davlat Saytmuratovich** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: [ufa.davlat@gmail.com](mailto:ufa.davlat@gmail.com), [orcid.org/0000-0003-4069-6594](https://orcid.org/0000-0003-4069-6594)

*Rusul A. Rustamkhanov<sup>1</sup>, Kamil Sh. Gantsev<sup>1,2</sup>, Davlat S. Tursumetov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Center, 73/1 Oktyabrya ave., Ufa, 450054, Russian Federation

**Contacts:** Rustamkhanov Rasul Aydarovich, e-mail: [weather86@mail.ru](mailto:weather86@mail.ru), tel.: +7 (919) 613-16-08

This brief review is devoted to the role of tertiary lymphoid structures in oncological processes.

A number of research studies carried out over the past ten years have shed light on the functions of such structures in various diseases, as well as their role in the progression of the pathological process or resolution of a disease. The data presented in some research works confirms the relationship between the presence of tumour-specific (tumour-associated) tertiary lymphoid structures and a favourable prognosis in patients with various oncological diseases, which suggests the participation of tertiary lymphoid structures in effective local antitumour immune responses. However, no reliable evidence has so far been obtained that could confirm the contribution of tertiary lymphoid structures to immune processes *in vivo*, with the available information being largely of a correlative character.

It should be emphasized that the clinical significance of tertiary lymphoid structures ranges from a destructive to protective impact, which indicates the need for an improved understanding of the structure and case-specific function of these organs before conducting clinical targeting.

**Keywords:** tertiary lymphoid structures, cancer, prognosis, CD3, CD20, T-lymphocytes, B-lymphocytes, dendritic cells

**For citation:** Rustamkhanov R.A., Gantsev K.Sh., Tursumetov D.S. Tertiary Lymphoid Structures and Cancer Prognosis (Brief Review). *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):293–296. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-293-296>

Иммунотерапия в настоящее время является наиболее быстро развивающейся областью клинической онкологии и предоставляет беспрецедентную возможность для эффективного лечения и даже лечения некоторых ранее неизлечимых злокачественных новообразований. Растет осознание того факта, что успех применения химиотерапии, при которой заболевание пациента может стабилизироваться с длительным периодом ремиссии, также зависит от длительности индукции противоопухолевого иммунного ответа. Локальные иммунные реакции подвержены динамическим изменениям, которые сопровождают переход от ранее существовавшего иммунного ответа к вызванному терапией иммунному ответу. В результате возникает иммунный субстрат, который определяется плотностью, составом, функциональным состоянием и организацией лейкоцитарного инфильтрата опухоли, и может дать информацию, имеющую отношение к прогнозу ответа на лечение и различным другим фармакодинамическим параметрам. Разработанные технологии могут быть использованы для изучения иммунного субстрата опухолей и для получения биомаркеров, которые помогут ускорить внедрение индивидуальных подходов к лечению для каждого пациента, а также мониторинг ответа на противоопухолевую терапию [1].

Третичные лимфоидные структуры (ТЛС) — эктопические лимфоидные агрегаты, появляющиеся в результате неоплазмоза, возникающего при хроническом воспалении. В частности, ТЛС обнаруживаются в опухолях, где они генерируют локальные и системные противоопухолевые реакции [2].

Результаты неоплазмоза зависят как от характера заболевания, вызвавшего этот процесс, так и от особенностей иммунного ответа [3]. В многочисленных публикациях последних лет оценивался прогноз, связанный с наличием ТЛС в различных типах опухолей. Для их количественного определения применялось несколько стратегий. Исторически первым методом измерения плотности ТЛС было количественное определение зрелых дендритных клеток (ДК) (DC-Lamp+) в агрегатах клеток CD3<sup>+</sup> T [4, 5]. И хотя это было достаточно сложно из-за относительно небольшого количества ДК (DC-Lamp+) в некоторых опухолях (по сравнению с другими иммунными популяциями), группа ученых из Исследовательского центра Cordeliers описала его как наиболее точный маркер для количественной оценки ТЛС [6, 7]. На данный момент в восьми публикациях говорится об обнаружении положительной связи между повышенной плотностью ДК (DC-Lamp+) и прогнозом при нескольких типах опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого [4, 8, 9], меланому [5], карциному почек, рак молочной железы и колоректальный рак [10–12].

Анализ уровней экспрессии генов, связанных с ТЛС, позволяет быстро оценить прогностическое влияние этих иммунных агрегатов на большие ретроспективные когорты опухолей. До настоящего времени шесть исследований были посвящены оценке прогностического влияния повышенной экспрессии генов, связанных

с ТЛС, при раке. Несмотря на неоднородность ТЛС-сигнатур, была обнаружена значимая корреляция с хорошим прогнозом при меланоме [13], колоректальном раке [14, 15] и раке желудка [16]. Интересно, что ТЛС, обнаруженные в воспалительных зонах гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), коррелируют с повышенным риском поздних рецидивов и тенденцией к снижению общей выживаемости после резекции ГЦК. Данный результат может отражать неожиданную роль ТЛС, выступающих в качестве ниши для клеток-предшественниц ГЦК, посредством локального производства лимфотоксина-β [17, 18].

Другим подходом, который был использован для оценки плотности ТЛС при раке, является количественное определение агрегатов В-клеток с помощью иммуногистохимии (ИГХ) (агрегаты или островковые клетки CD20<sup>+</sup> В). В большинстве публикаций, измеряющих агрегаты CD20<sup>+</sup> (четыре из пяти), на которые приходится 349 проанализированных опухолей, установлено, что увеличение плотности этой популяции коррелирует с хорошим прогнозом при некоторых новообразованиях, таких как немелкоклеточный рак легкого [8], метастазы в печень при колоректальном раке [19], рак желудка [16] и рак ротовой полости [20]. В большинстве исследований количественной оценки агрегатов клеток CD3<sup>+</sup> T и агрегатов иммунных клеток (после окрашивания гематоксилином) также было обнаружено положительное влияние на прогноз пациента. Однако было обнаружено, что большое количество агрегатов В-клеток или Т-клеток не оказывает влияния на прогноз при раке желчных путей и при колоректальном раке III стадии соответственно [2]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, отражает ли это то, что подсчет клеточных агрегатов не является точным методом количественной оценки ТЛС или функционального нарушения ТЛС при этих двух типах рака.

В целом, несмотря на неоднородность методов, используемых для количественной оценки ТЛС, в большинстве исследований постоянно обнаруживается корреляция между высокой плотностью ТЛС и продолжительной выживаемостью пациента при более чем 10 различных типах рака. Необходимо предпринять дальнейшие усилия для оптимизации методов количественной оценки ТЛС. Действительно, использование многоцветного иммуногистохимического исследования облегчит их характеристику, позволяя одновременно обнаруживать все основные типы клеток и предоставляя обширный анализ их клеточной сложности.

Ряд исследований предполагает, что ТЛС являются сайтами для генерации и поддержания адаптивных противоопухолевых ответов [21]. Таким образом, индукция ТЛС может быть использована в качестве терапевтического вмешательства для лучшего контроля опухоли и продления выживаемости больных раком. Поскольку лимфатические узлы и ТЛС имеют много общего в отношении клеточного состава и организации, расшифровка механизмов лимфоидного органогенеза позволяет сначала выделить некоторые предполагаемые

ключевые молекулы, которые могут поддерживать неогенез ТЛС.

Облегчая прямое проникновение наивных CCR7<sup>+</sup> Т-клеток и CXCR5<sup>+</sup> В-клеток в опухоли через высокие эндотелиальные венулы, ТЛС позволяют Т-клеткам дифференцироваться в эффекторные клетки при контакте со зрелыми ДК и В-клетками с образованием зародышевого центра, защищенного от иммуносупрессивной среды микроокружения опухоли. Следовательно, ТЛС представляют собой сайты для индукции и поддержания местных и системных противоопухолевых ответов, которые обеспечивают долговременную защиту от метастазирования и, значит, коррелируют с хорошим прогнозом для пациентов. Действительно, терапия, направленная на увеличение образования ТЛС, может позволить генерировать противоопухолевые ответы непосредственно *in situ* и будет полезна для пациентов с высокой мутационной нагрузкой. ТЛС также может представлять собой биомаркеры противоопухолевого ответа у пациентов, проходящих иммунотерапию. Таким образом, индукция ТЛС наблюдалась у пациентов с раком шейки матки, вакцинированных ДНК ВПЧ [22] или G-VAX [23], и можно предположить, что сигнатура ТЛС может быть использована для доказательства ответа на терапию, которая разблокирует адаптивные иммунные ответы.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

## Список литературы/References

- Fridman W.H., Zitvogel L., Sautès-Fridman C., Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):717–34. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101
- Sautès-Fridman C., Lawand M., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C., Fridman W.H., et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2016;7:407. DOI: 10.3389/fi.mmu.2016.00407
- Guo J., Qian J., Zhang R. The pathological features of ectopic lymphoid neogenesis in idiopathic dacryoadenitis. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:66. DOI: 10.1186/s12886-016-0250-0
- Dieu-Nosjean M.C., Antoine M., Danel C., Heudes D., Wislez M., Poulot V., et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4410–7. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0284
- Ladányi A., Kiss J., Somlai B., Gilde K., Fejos Z., Mohos A., et al. Density of DC-LAMP(+) mature dendritic cells in combination with activated T lymphocytes infiltrating primary cutaneous melanoma is a strong independent prognostic factor. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(9):1459–69. DOI: 10.1007/s00262-007-0286-3
- Dieu-Nosjean M.C., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C., Fridman W.H., Sautès-Fridman C. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol Rev.* 2016;271(1):260–75. DOI: 10.1111/imr.12405
- Dieu-Nosjean M.C., Goc J., Giraldo N.A., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond. *Trends Immunol.* 2014;35(11):571–80. DOI: 10.1016/j.it.2014.09.006
- Germain C., Gnjatic S., Tamzalit F., Knockaert S., Remark R., Goc J., et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):832–44. DOI: 10.1164/rccm.201309-1611OC
- Goc J., Germain C., Vo-Bourgeois T.K., Lupo A., Klein C., Knockaert S., et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells. *Cancer Res.* 2014;74(3):705–15. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1342
- Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G., Verkarre V., Vano Y., et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):3031–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926
- Martinet L., Filleron T., Le Guellec S., Rochaix P., Garrido I., Girard J.P. High endothelial venule blood vessels for tumor-infiltrating lymphocytes are associated with lymphotoxin  $\beta$ -producing dendritic cells in human breast cancer. *J Immunol.* 2013;191(4):2001–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1300872
- Remark R., Alifano M., Cremer I., Lupo A., Dieu-Nosjean M.C., Riquet M., et al. Characteristics and clinical impacts of the immune environments in colorectal and renal cell carcinoma lung metastases: influence of tumor origin. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4079–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3847
- Messina J.L., Fenstermacher D.A., Eschrich S., Qu X., Berglund A.E., Lloyd M.C., et al. 12-chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? *Sci Rep.* 2012;2:765. DOI: 10.1038/srep00765
- Coppola D., Nebozhyn M., Khalil F., Dai H., Yeatman T., Loboda A., et al. Unique ectopic lymph node-like structures present in human primary colorectal carcinoma are identified by immune gene array profiling. *Am J Pathol.* 2011;179(1):37–45. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.007
- Bindea G., Mlecnik B., Tosolini M., Kirilovsky A., Waldner M., Obenauf A.C., et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity.* 2013;39(4):782–95. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.003
- Hennequin A., Derangère V., Boidot R., Apetoh L., Vincent J., Orry D., et al. Tumor infiltration by Tbet<sup>+</sup> effector T cells and CD20<sup>+</sup> B cells is associated with survival in gastric cancer patients. *Oncoimmunology.* 2016;5(2):e1054598. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1054598
- Fink S., Yuan D., Stein I., Taniguchi K., Weber A., Unger K., et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* 2015;16(12):1235–44. DOI: 10.1038/ni.3290
- Sautès-Fridman C., Fridman W.H. TLS in tumors: what lies within. *Trends Immunol.* 2016;37(1):1–2. DOI: 10.1016/j.it.2015.12.001
- Meshcheryakova A., Tamandl D., Bajna E., Stif J., Mittlboeck M., Svoboda M., et al. B cells and ectopic follicular structures: novel players in anti-tumor programming with prognostic power for patients with metastatic colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9(6):e99008. DOI: 10.1371/journal.pone.0099008
- Wirsing A.M., Rikardsen O.G., Steigen S.E., Uhlin-Hansen L., Hadler-Olsen E. Characterisation and prognostic value of tertiary lymphoid structures in oral squamous cell carcinoma. *BMC Clin Pathol.* 2014;14:38. DOI: 10.1186/1472-6890-14-38
- Hosmalin A., Sautès-Fridman C., Fougereau M., Yssel H., Fischer A. 50(th) Anniversary of the French Society for Immunology (SFI). *Eur J Immunol.* 2016;46(7):1545–7. DOI: 10.1002/eji.201670073
- Maldonado L., Teague J.E., Morrow M.P., Jotova I., Wu T.C., Wang C., et al. Intramuscular therapeutic vaccination targeting HPV16 induces T cell responses that localize in mucosal lesions. *Sci Transl Med.* 2014;6(221):221ra13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007323
- Lutz E.R., Wu A.A., Bigelow E., Sharma R., Mo G., Soares K., et al. Immunotherapy converts non-immunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(7):616–31. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0027

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304>

## ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК БИОМАРКЕРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ РАКЕ

О.А. Бейлерли<sup>1</sup>, И.Ф. Гареев<sup>1</sup>, В.Н. Павлов<sup>1</sup>, Shiguang Zhao<sup>2</sup>, Xin Chen<sup>2</sup>, В.В. Кудряшов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>2</sup>Харбинский медицинский университет, Китай, 150081, Хэйлунцзян, Харбин, Наньган, Баоцзянь-роуд, 157

<sup>3</sup>Западный китайский госпиталь Сычуаньского университета, Китай, 610065, провинция Сычуань, Чэнду, Йихуан-роуд

**Контакты:** Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeyleylerli@mail.ru, тел.: +7 (987) 598-00-03

Обширное изучение внеклеточных везикул началось примерно десять лет назад. Экзосомы — это внеклеточные мембранные везикулы диаметром 30–100 нм, которые секретируются различными типами клеток и присутствуют в большинстве биологических жидкостей. Долгое время считались нефункциональными клеточными компонентами, а на сегодняшний день уже доказано, что являются средством межклеточного обмена информацией. Они могут перемещать биоактивные молекулы, такие как белки, липиды, РНК и ДНК. Несколько исследований показали, что их содержимое, включая белки и некодирующие нуклеиновые кислоты, могут представлять особый интерес в качестве биомаркеров заболеваний. Из этих молекул наиболее привлекательными являются некодирующие РНК (нкРНК), включая микроРНК и длинные некодирующие РНК (lncRNA). lncRNAs являются большой группой некодирующих РНК (ncRNAs) длиной более 200 нуклеотидов. lncRNAs как факторы регуляции играют важную роль в сложных клеточных процессах, таких как апоптоз, рост, дифференцировка, пролиферация и т. д. Несмотря на многие достижения в области диагностики и терапии (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия), рак по-прежнему остается одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения во всем мире. С каждым днем все лучше описывается роль экзосом в развитии рака и метастазировании. Жидкостная биопсия была разработана для выявления рака на ранней стадии на основе минимально инвазивных и серийных исследований жидкости организма с преимуществом отслеживания развития опухоли в режиме реального времени. Фактически были обнаружены циркулирующие lncRNAs в экзосомах, которые подтвердили, что они тесно связаны с онкогенезом, метастазированием и терапией. В этом материале мы представляем обзор текущих исследований функциональной роли экзосомальных lncRNAs при раке и обсуждаем их потенциальное клиническое применение в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней для рака.

**Ключевые слова:** экзосомы, некодирующие РНК, длинные некодирующие РНК, микроРНК, новообразования, биомаркеры новообразования, межклеточный обмен

**Для цитирования:** Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Павлов В.Н., Shiguang Zhao, Xin Chen, Кудряшов В.В. Экзосомальные длинные некодирующие РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при раке. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):297–304. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304>

**Бейлерли Озал Арзуман оглы** — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: obeyleylerli@mail.ru, тел.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460  
**Гареев Ильгиз Фанилевич** — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, e-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835  
**Павлов Валентин Николаевич** — д.м.н., член-корр АН, профессор, ректор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897  
**Shiguang Zhao** — профессор, зав. кафедрой нейрохирургии, e-mail: guangsz@hotmail.com  
**Xin Chen** — ассистент кафедры нейрохирургии, врач-фармаколог, e-mail: chenxin\_tracy@yeah.net  
**Кудряшов Валентин Вадимович** — аспирант отделения гастроэнтерологии, e-mail: vkudryashov.uro@gmail.com, orcid.org/0000-0003-2444-9104

## EXOSOMAL LONG NON-CODING RNAs AS CANCER BIOMARKERS AND THERAPEUTIC TARGETS

**Beylerli Ozal Arzuman** — Post-graduate student of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460

**Gareev Ilgiz Fanilevich** — Post-graduate student of the Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with the Course of Additional Professional Education, e-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835

**Pavlov Valentin Nikolaevich** — Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Head of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, orcid.org/0000-0003-2125-4897

**Shiguang Zhao** — Professor, Head of the Department of Neurosurgery, e-mail: guangsz@hotmail.com

**Xin Chen** — Assistant lecturer of the Department of Neurosurgery, Pharmacologist, e-mail: chenxin\_tracy@yeah.net

**Kudriashov Valentin Vadimovich** — Post-graduate student of the Department of Gastroenterology, e-mail: vkudryashov.uro@gmail.com, orcid.org/0000-0003-2444-9104

*Ozal A. Beylerli<sup>1</sup>, Ilgiz F. Gareev<sup>1</sup>, Valentin N. Pavlov<sup>1</sup>, Shiguang Zhao<sup>2</sup>, Xin Chen<sup>2</sup>, Valentin V. Kudriashov<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

<sup>2</sup>Harbin Medical University, 157 Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, 150081, China

<sup>3</sup>West China Hospital of Sichuan University, Yihuan Road, Chengdu, Sichuan province, 610065, China

**Contacts:** Beylerli Ozal Arzuman, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +7 (987) 598-00-03

Extensive study of extracellular vesicles began about ten years ago. Exosomes are extracellular membrane vesicles 30–100 nm in diameter secreted by various types of cells and present in most biological fluids. For a long time they were considered non-functional cellular components. However, it has been proven that they serve as a means of intercellular exchange of information. They can move bioactive molecules such as proteins, lipids, RNA, and DNA. Several studies have shown that their contents, including proteins and non-coding nucleic acids, may be of particular interest as biomarkers of diseases. The most promising of all these molecules are non-coding RNAs (ncRNAs), including microRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs). LncRNAs are a large group of non-coding RNAs (ncRNAs) longer than 200 nucleotides. As regulatory factors lncRNAs play an important role in complex cellular processes, such as apoptosis, growth, differentiation, proliferation, etc. Despite many advances in diagnosis and treatment (surgery, radiation therapy, chemotherapy), cancer remains one of the most important public healthcare problems worldwide. Every day brings a better understanding of the role of exosomes in the development of cancer and metastases. Liquid biopsy has been developed as a method for the detection of cancer at an early stage. This is a series of minimally invasive tests of bodily fluids offering the advantage of real-time tracking of the tumour development. In fact, circulating exosomal lncRNAs have been found to be closely linked to processes of oncogenesis, metastasis and treatment. In this paper we review current studies into the functional role of exosomal lncRNAs in cancer and discuss their potential clinical use as diagnostic biomarkers and therapeutic targets for cancer.

**Keywords:** exosomes, noncoding RNA, long noncoding RNA, microRNAs, neoplasms, tumour biomarkers, intercellular exchange

**For citation:** Beylerli O.A., Gareev I.F., Pavlov V.N., Shiguang Zhao, Xin Chen, Kudriashov V.V. Exosomal Long Non-Coding Rnas as Cancer Biomarkers and Therapeutic Targets. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):297–304. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304>

## Введение

Экзосомы — это внеклеточные везикулы диаметром от 30 до 100 нм [1]. Эти наноразмерные везикулы генерируются в мультивезикулярных эндосомах и высвобождаются клетками путем слияния этих компартментов с плазматической мембраной [2]. Они являются важными компонентами межклеточной коммуникации путем доставки внутриклеточных компонентов, таких как ДНК, РНК и белки [3]. Экзосомы могут высвобождаться различными типами клеток, включая иммунные клетки и опухолевые клетки [4, 5]. Опухолевые клетки выделяют больше экзосом, чем нормальные клетки [6]. Секретируемые экзосомы могут быть захвачены соседними или удаленными клетками [7, 8]. Примечательно, что опухолевые экзосомы играют важную роль в онкогенезе и прогрессировании опухоли. Кроме того, обнаружено, что экзосомы присутствуют во всех видах жидкостей организма, таких как слюна, кровь и моча [9]. Доступность экзосом почти во всех жидкостях организма демонстрирует их потенциал в качестве перспективных неинвазивных биомаркеров для различных типов рака. Некодирующие РНК (нкРНК) составляют большую часть транскрибируемой РНК. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) — это нкРНК размером более 200 нуклеотидов [10]. lncRNAs регулируют биологическую активность различными способами, включая транскрипционную регуляцию, посттранскрипционную регуляцию, регуляцию трансляции и локализацию белковых клеток. Также обнаружено, что lncRNAs играют необходимую роль в прогрессировании и прогнозе опухолей [11]. lncRNAs выполняют важные регуляторные функции в фундаментальных патологических и биологических процессах, что помогает объяснить использование lncRNAs и соответствующих им белков или пептидов для диагностики и терапии рака [12]. Установлено, что большое количество lncRNAs стабильно присутствует в экзосомах и может выделяться в кровеносную систему человека [13]. Циркулирующие экзосомальные lncRNAs привлекают внимание исследователей в области онкологии. Экзосомальные lncRNAs могут перемещаться в клетки-реципиенты, где они передают фенотипические изменения. Обнаружено, что полученные из экзосом lncRNAs участвуют в опухолевом росте, метастазировании, ангиогенезе и химиорезистентности. Кроме того, экзосомальные lncRNAs могут перепрограммировать клетки в микроокружении опухоли, способствуя тем самым развитию опухоли. Будучи внутри экзосом, lncRNAs могут секретироваться в различные жидкости организма [14]. lncRNAs в экзосомах защищены от опосредованной рибонуклеазой деградации и стабильно присутствуют в жидкостях организма [15]. Экзосомальные lncRNAs могут иметь потенциал в качестве биомаркеров для различных типов рака [16]. Клиническое значение экзосомальных lncRNAs еще предстоит полностью изучить. Таким образом, lncRNAs привлекают все большее внимание в области исследований экзосом. В этом обзоре мы обобщаем современные знания о вкладе экзосомальных lncRNAs в прогрессирование рака, а также

обсуждаем их потенциальное клиническое применение в качестве новых биомаркеров и терапевтических мишеней при лечении рака.

## *lncRNAs*

В настоящее время все больше данных свидетельствуют о том, что lncRNAs оказывают значительное влияние на различные молекулярные механизмы. Предыдущие исследования показали, что мутации некодирующего генома широко распространены при различных заболеваниях человека [17]. Регуляторные мутации ДНК могут широко влиять на транскрипцию, изменяя активность энхансера и промотора или состояния хроматина, что приводит к дифференциальной экспрессии lncRNAs при раке [18]. lncRNAs регулируют селективный сплайсинг и стабильность мРНК [19]. Кроме того, lncRNAs контролируют посттранскрипционную регуляцию, функционируя как ceRNAs (конкурирующие эндогенные RNAs) или губки miRNA [20, 21]. lncRNAs также могут напрямую взаимодействовать с важными сигнальными белками (например, фосфорилировать) и модулировать их функции [22]. Некоторые lncRNAs кодируют функциональные микропептиды с помощью небольших открытых рамок считывания [23]. Сообщалось, что дерегуляция lncRNAs участвует в пролиферации, метастазировании и рецидивировании множества разновидностей рака.

## *Экзосомы и циркулирующие экзосомальные lncRNAs*

Экзосомы — это внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм с двухслойной липидной структурой. Процесс образования экзосом в основном зависит от эндоцитоза клеточной мембраны с образованием эндосом. Эндосомальная лимитирующая мембрана встречается во множестве депрессий и внутренне прорастает, образуя внутрипросветные везикулы, которые превращают ранние эндосомы в многовезикулярные тела (МВТ), то есть поздние эндосомы. МВТ могут сливаться с плазматической мембраной и секретироваться внеклеточно с образованием экзосом. Следовательно, экзосомы содержат большое количество нуклеиновых кислот (ДНК и нкРНК, включая мРНК, микроРНК и lncRNA), белков и липидов. Они воздействуют на клетки реципиента, перенося эти вещества [24, 25]. Способ, которым экзосомы связываются с реципиентными клетками, зависит от размера экзосом и веществ, которые они переносят. В настоящее время считается, что комбинация экзосом происходит главным образом следующими тремя способами: (1) связывание с реципиентными клетками путем прямого слияния с клеточной мембраной; (2) связывание с помощью клаатрин-опосредованного, кавеолин-опосредованного или липид-опосредованного плота эндоцитоза; и (3) прямой фагоцитоз реципиентной клеткой. Также было показано, что связывание экзосом с реципиентными клетками может быть вовлечено в микропиноцитоз [26]. Экзосомы содержат множество нкРНК. Было обнаружено, что экзосомальная miRNA, один из основных типов ncRNAs, является новым биомаркером при различных формах рака [27].

В последние годы было определено, что lncRNAs регулируют экспрессию генов с помощью различных механизмов [28]. Было показано, что lncRNA играет важную роль в онкогенезе и метастазировании [29]. Интересно, что Dong et al. изучили содержание РНК в экзосомах, апоптотических телах, микровезикулах в крови и обнаружили, что lncRNAs в крови в основном распределяются в экзосомах, что позволяет предположить, что lncRNAs могут секретироваться в кровь в виде внеклеточных везикул [30]. Также было показано, что lncRNAs из экзосом стабильны в других жидкостях организма, таких как моча, слюна, цереброспинальная жидкость. Следовательно, циркулирующие экзосомальные lncRNAs считаются значимыми для диагностики рака, мониторинга прогноза и лечения рака [31].

#### Функции экзосомальных lncRNAs при раке

Экзосомальные lncRNAs могут быть использованы в качестве раковых биомаркеров и активно участвуют в онкогенезе, устойчивости к лекарственным средствам от рака, передаче сигналов гипоксии и эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП).

##### Биомаркер рака

Специфические lncRNAs, содержащиеся в везикулах, происходящих из раковых клеток, могут быть измеримыми и неинвазивными клиническими биомаркерами [32]. Кроме того, экзосомы предотвращают деградацию белков и РНК, что делает их интактными и функциональными [33]. В статьях, опубликованных на сегодняшний день, экзосомальные lncRNAs, связанные с диагнозом и прогнозом рака, составляют большинство пунктов. Сывороточные lncRNAs обычно используются при обнаружении рака. lncARSR высоко экспрессируется в плазме пациентов с почечно-клеточным раком. Кроме того, уровень lncRNA-ARSR в плазме снижается после резекции опухоли и снова повышается при рецидиве. Также наблюдаются корреляции между lncRNA-ARSR в плазме и выживаемостью без прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком, которые прошли терапию сунитинибом [34]. Уровень экспрессии экзосомального ZFAS1 повышены у пациентов с карциномой желудка и связаны с лимфатическим метастазированием и стадией TNM [35]. Кроме того, с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (80,0 и 75,7 %) экзосомальный ZFAS1 является перспективным биомаркером для диагностики рака желудка. Экзосомальные lncRNAs также могут быть биомаркерами для плоскоклеточного рака гортани и холангиокарциномы [36, 37].

В дополнение к сыворотке экзосомальные lncRNAs, извлеченные из других биологических жидкостей, также признаны вероятными биомаркерами. Экзосомальная lncRNA MALAT1, HOTAIR и MEG3 по-разному экспрессируются в образцах рака шейки матки, что свидетельствует о том, что эти lncRNAs могут быть перспективными биомаркерами при обнаружении рака шейки матки [38]. Кроме того, несколько lncRNAs (HOTAIR, HOX-AS-2, MALAT1, SOX2, OCT4, HYMA1, LINC00477, LOC100506688 и OTX2-AS1) обогащены в экзосомах

мочи пациентов с раком мочевого пузыря [39]. Несмотря на различные сообщения об экзосомальных lncRNAs, функционирующих как опухолевые биомаркеры, некоторые из этих исследований не определяли чувствительность и специфичность lncRNAs при применении к пациентам.

##### Гипоксия и ЭМП

Гипоксия при раковой патологии считается значимым элементом. Опухолевые клетки часто используют передачу сигналов гипоксии для поддержания пролиферативного ответа при нормоксии и избежания остановки роста при гипоксии [40]. Takahashi et al. впервые выявили, что lncRNA-ROR является чувствительной к гипоксии и может способствовать выживанию раковых клеток в ишемических условиях. Что еще более важно, эти исследователи обнаружили, что lncRNA-ROR может модулировать межклеточные реакции на гипоксию посредством переноса внеклеточных везикул. Кроме того, передача сигналов гипоксии часто стимулирует процесс клеточного эпителиально-мезенхимального перехода, который является критическим регулятором метастазирования. Было показано, что некоторые экзосомальные lncRNAs влияют на передачу сигналов ЭМП в раковых клетках. Xue et al. обнаружили, что UMUC2 оказывает положительное влияние на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток при инкубации с гипоксическими экзосомами [41]. Более того, по сравнению с экзосомами, полученными из нормоксических клеток, lncRNA-UCA1 обогащена экзосомами, происходящими из гипоксических клеток. Эти lncRNA-UCA1, содержащие экзосомы, могут усиливать онкогенез как *in vivo*, так и *in vitro* и вызывать трансформацию ЭМП в клетках. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  может стимулировать ЭМП и дополнительно вызывать инвазию и метастазирование при раке поджелудочной железы [42].

##### Резистентность к лекарственным средствам

lncRNA-UCA1 заметно поднималась в резистентных к тамоксифену клетках рака молочной железы и их производных экзосомах [43]. lncRNA-UCA1 может быть перенесен из устойчивых к тамоксифену клеток рака молочной железы в чувствительные к тамоксифену клетки через экзосомы. В реципиентных клетках экзосомная доставка lncRNA-UCA1 обеспечивает устойчивость к тамоксифену раковых клеток посредством ингибирования апоптоза путем подавления активации каспазы-3. Напротив, потеря lncRNA-UCA1 привела к значительному снижению устойчивости к тамоксифену в клетках рака молочной железы. SNHG14 (lncRNA-small nucleolar RNA host gene 14) был обогащен резистентными к трастузумабу клетками рака молочной железы по сравнению с чувствительными клетками рака молочной железы [44]. Анализ потери функциональности показал, что глушение lncRNA-SNHG14 может усилить индуцированную трастузумабом цитотоксичность. Внеклеточная lncRNA-SNHG14 может быть включена в экзосомы и перенесена в чувствительные раковые клетки, следовательно, переда-

вая устойчивость к трастузумабу. Опосредованный экзосомой перенос lncRNA-SNHG14 может приводить к устойчивости к трастузумабу раковых клеток-реципиентов путем активации сигнального пути Bcl-2/Bax. Кроме того, экспрессия сывороточной экзосомальной lncRNA-SNHG14 была выше у пациентов, которые показали устойчивость к лечению трастузумабом, в отличие от чувствительных пациентов. В совокупности lncRNA-SNHG14 может служить многообещающей терапевтической мишенью для вмешательства при раке молочной железы.

lncRNA RP11-838N2.4 (lncRP11-838N2.4) экспрессировалась в большом количестве в устойчивых к эрлотинибу клетках НМРЛ по сравнению с нормальными клетками НМРЛ [45]. FOXO1 (Forkhead box protein O1), супрессор транскрипции, негативно регулирует lncRP11-838N2.4 путем рекрутирования гистондеацетилазы [46]. lncRP11-838N2.4 может быть перенесен из устойчивых к эрлотинибу клеток НМРЛ в чувствительные клетки через экзосомы, что придает устойчивость к эрлотинибу реципиентным раковым клеткам. Механически lncRP11-838N2.4 был способен ингибировать клеточную цитотоксичность, индуцированную эрлотинибом, путем подавления уровней расщепленной PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) и расщепленной каспазы-3. Уровень экзосомального lncRP11-838N2.4 в сыворотке был повышен у пациентов с резистентностью к эрлотинибу по сравнению с пациентами с чувствительностью к лечению эрлотинибом. Таким образом, экзосомный lncRP11-838N2.4 может быть потенциальной терапевтической мишенью для пациентов с НМРЛ. Экспрессия lncRNA PART1 была повышена в клетках, устойчивых к gefitinibu, по сравнению с клетками плоскоклеточного рака пищевода (ПКРП) [47]. Глушение lncRNA PART1 усиливало гибель клеток, индуцированную gefitinибом, в то время как повышенный PART1 способствовал устойчивости клеток ПКРП к gefitinибу, функционируя как конкурирующая эндогенная РНК (ceRNA) против miR-129 для повышения экспрессии Bcl-2. PART1 может быть упакован в экзосомы и доставлен в чувствительные клетки, следовательно, распространяя устойчивость к gefitinибу. Кроме того, высокий уровень экзосомальной PART1 в сыворотке коррелировал с устойчивостью опухоли к лечению gefitinибом у пациентов с ПКРП. Часть 1, переданная экзосомами, участвовала в регуляции ответов gefitinиба в ПКРП. lncARSR коррелировал с клинически слабым ответом на сунитиниб у пациентов с запущенной ПМК [48]. lncARSR был активирован в сунитиниб-резистентных клетках ПМК по сравнению с их родительскими клетками. lncARSR усиливал устойчивость к сунитинибу клеток ПМК посредством конкурентного связывания miR-34/miR-449 для облегчения экспрессии онкогенных рецепторных тирозинкиназ AXL и c-Met. Аналогично уровень экзосомального lncARSR был значительно выше в резистентных к сунитинибу клетках ПМК, чем в родительских клетках. lncARSR может транспортироваться в чувствительные клетки через экзосомы. Перено-

симый экзосомой lncARSR придает резистентность к сунитинибу реципиентным клеткам ПМК и эндотелиальным клеткам. Глушение lncARSR *in vivo* может восстановить ответ сунитиниба при ПМК. Эти данные указывают на то, что lncARSR может работать в качестве потенциальной терапевтической мишени для устранения устойчивости к сунитинибу при ПМК.

Таким образом, экзосомальные lncRNAs играют важную роль в передаче свойств химиорезистентности опухоли, следовательно, снижая эффективность химиотерапевтических агентов. В опухолевых клетках lncRNAs, передаваемые экзосомами, ингибируют клеточную гибель, вызванную химиотерапией, и способствуют выживанию клеток путем регулирования пути клеточного апоптоза. Химиотерапия является основным методом лечения широкого спектра раковых заболеваний [49]. Тем не менее лекарственная устойчивость является преобладающей причиной заболеваемости и смертности у онкологических больных и будет оставаться острой проблемой в клинической терапии рака [50]. Следовательно, дальнейшие исследования роли экзосомальных lncRNAs в химиорезистентности опухолей приведут к разработке таких биомаркеров, как новые мишени для лечения рака. Миметики и/или антагонисты для каждой мишени экзосомальной lncRNA можно использовать в качестве дополнительной терапии для повышения эффективности обычных химиотерапевтических агентов.

#### **Циркулирующие экзосомальные lncRNAs в терапии рака**

Помимо того что они являются биомаркерами для ранней диагностики и прогноза рака, экзосомальные lncRNAs показали свою важную роль в лекарственной устойчивости опухолевых клеток, что предполагает клиническое применение в терапии. Gefitinиб, ингибитор тирозинкиназы, в настоящее время используется в качестве первой линии лечения пациентов с раком легкого, но он часто сопровождается лекарственной устойчивостью и влияет на терапевтический эффект [51]. Интересно, что экзосомальная lncRNA обнаруживает значительную корреляцию с устойчивостью к gefitinибу. Высвобождаемая опухолью lncRNA H19 способствовала устойчивости gefitinиба к пациентам с НМРЛ посредством упаковки в экзосомы [52]. Следовательно, онкологи могли бы предсказать реакцию gefitinиба на пациентов с НМРЛ, обнаружив экзосомальную lncRNA H19 и подготовившись к следующей целевой терапии. Кроме того, экзосомопосредованный перенос lncRNA PART1 индуцировал резистентность к gefitinибу при ПКРП посредством функционирования в качестве конкурирующей эндогенной РНК (ceRNA) [53]. Эти результаты показывают, что экзосомальные lncRNAs могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней. Сунитиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный TKI (tyrosine kinase inhibitor) с множественными эффектами ингибирования ангиогенеза опухоли и роста противоопухолевых клеток. Лечение сунитинибом было активным

у большинства пациентов с запущенной ПМК и было связано с управляемой токсичностью [54]. Было установлено, что lncRNA ARSR способствует устойчивости сунитиниба к клетке ПМК, действуя в качестве ceRNA [55]. Чтобы улучшить терапевтический эффект противоопухолевой химиотерапии, нацеливание на экзосомальную lncRNA может усилить реакцию современных клинических препаратов против рака первой линии на различные опухоли.

Экспрессия lncRNA UCA1 была заметно выше в устойчивых к цетуксимабу клетках колоректального рака (КРР) и их экзосомах. Циркулирующие UCA1-содержащие экзосомы могут предсказать клинический результат терапии цетуксимабом у пациентов с КРР, и экспрессия UCA1 была значительно выше у пациентов с прогрессирующим заболеванием или стабильным заболеванием, чем у пациентов с частичным или полным ответом. Кроме того, экзосомы, полученные из устойчивых к цетуксимабу клеток, могут изменять экспрессию UCA1 и передавать устойчивость к цетуксимабу чувствительным клеткам [56]. Эти результаты показали способность UCA1-содержащих экзосом передавать устойчивость к лекарственным средствам и потенциальное клиническое использование для прогнозирования устойчивости к цетуксимабу. Таким образом, жидкостная биопсия путем обнаружения экзосомальной lncRNA обеспечивает минимально инвазивный мониторинг реакции лекарственного средства в режиме реального времени и более точную информацию для клиницистов о введении нужного лекарства.

### Заключение

Пациенты с раком часто не могут проходить высокоинвазивные обследования из-за плохого физического состояния. Новый тип минимально инвазивного, воспроизводимого обнаружения в реальном времени крайне желателен. Таким образом, жидкая биопсия на основе lncRNA из экзосом неизбежно станет новым способом диагностики и прогнозирования рака в будущем. Большинство экзосомальных lncRNAs могут стабильно присутствовать в жидкостях организма человека благодаря защите экзосом. Фактически было подтверждено, что lncRNAs тесно связаны с развитием рака. Следовательно, экзосомальные lncRNAs имеют широкий спектр применений в диагностике, прогнозировании и лечении рака [57, 58]. Хотя исследования экзосомальных lncRNAs увеличиваются, широкое клиническое использование не имело места. Во-первых, необходимо полностью изучить клиническое значение экзосомальных lncRNAs в диагностике, прогнозе и лечении рака. Чтобы использовать экзосомальные lncRNAs в качестве новых биомаркеров, требуется высокая чистота и точность lncRNAs в экзосомах для обнаружения. В настоящее время разработано много методов для экстракции экзосом, каждый из которых имеет много преимуществ и недостатков [59]. Процедуры выделения и очистки экзосом должны постоянно оптимизироваться для улучшения качества экзосомальных lncRNAs [60]. Кроме того, метод

загрузки лекарств через экзосомы все еще нуждается в улучшении. Наночастицы требуют долгосрочного и более глубокого изучения. С быстрым развитием высокопроизводительных нанотехнологий будет определена клиническая роль и точный механизм экзосомальной lncRNA в процессах развития рака. Циркулирующие экзосомальные lncRNAs в качестве биомаркеров имеют огромный потенциал.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

### Список литературы / References

- Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1208–15. DOI: 10.1172/JCI81135
- Tomasetti M., Lee W., Santarelli L., Neuzil J. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy. *Exp Mol Med.* 2017;49(1):e285. DOI: 10.1038/emmm.2016.153
- Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373–83. DOI: 10.1083/jcb.201211138
- Chettimada S., Lorenz D.R., Misra V., Dillon S.T., Reeves R.K., Manickam C., et al. Exosome markers associated with immune activation and oxidative stress in HIV patients on antiretroviral therapy. *Sci Rep.* 2018;8(1):7227. DOI: 10.1038/s41598-018-25515-4
- King H.W., Michael M.Z., Gleadow J.M. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2012;12:421. DOI: 10.1186/1471-2407-12-421
- Sun Z., Shi K., Yang S., Liu J., Zhou Q., Wang G., et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. *Mol Cancer.* 2018;17(1):147. DOI: 10.1186/s12943-018-0897-7
- Melo S.A., Sugimoto H., O'Connell J.T., Kato N., Villanueva A., Vidal A., et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2014;26(5):707–21. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.09.005
- Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G., et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med.* 2012;18(6):883–91. DOI: 10.1038/nm.2753
- Ogawa Y., Kanai-Azuma M., Akimoto Y., Kawakami H., Yanoshita R. Exosome-like vesicles with dipeptidyl peptidase IV in human saliva. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(6):1059–62. DOI: 10.1248/bpb.31.1059
- Fu Y., Li C., Luo Y., Li L., Liu J., Gui R. Silencing of long non-coding RNA MIAT sensitizes lung cancer cells to gefitinib by epigenetically regulating miR-34a. *Front Pharmacol.* 2018;9:82. DOI: 10.3389/fphar.2018.00082
- Cai T., Liu Y., Xiao J. Long noncoding RNA MALAT1 knockdown reverses chemoresistance to temozolomide via promoting microRNA-101 in glioblastoma. *Cancer Medicine.* 2018;7(4):1404–15. DOI: 10.1002/cam4.1384
- Pang Y., Mao C., Liu S. Encoding activities of non-coding RNAs. *Theranostics.* 2018;8(9):2496–507. DOI: 10.7150/thno.24677
- Qi P., Zhou X.Y., Du X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives. *Mol Cancer.* 2016;15(1):39. DOI: 10.1186/s12943-016-0524-4
- Enderle D., Spiel A., Coticchia C.M., Berghoff E., Mueller R., Schlumberger M., et al. Characterization of RNA from exosomes and other extracellular vesicles isolated by a novel spin column-based method. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136133. DOI: 10.1371/journal.pone.0136133
- Zhou R., Chen K.K., Zhang J., Xiao B., Huang Z., Ju C., et al. The decade of exosomal long RNA species: an emerging cancer antagonist. *Mol Cancer.* 2018;17(1):75. DOI: 10.1186/s12943-018-0823-z
- Dong L., Lin W., Qi P., Xu M.D., Wu X., Ni S., et al. Circulating long RNAs in serum extracellular vesicles: their characterization and potential application as biomarkers for diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2016;25(7):1158–66. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0006
- Maurano M.T., Humbert R., Rynes E., Thurman R.E., Haugen E., Wang H., et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012;337(6099):1190–5. DOI: 10.1126/science.1222794

- 18 Schmitt A.M., Chang H.Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell*. 2016;29(4):452–63. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010
- 19 Peng Z., Zhang C., Duan C. Functions and mechanisms of long non-coding RNAs in lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:4411–24. DOI: 10.2147/OTT.S109549
- 20 Cao C., Zhang T., Zhang D., Xie L., Zou X., Lei L., et al. The long non-coding RNA, SNHG6-003, functions as a competing endogenous RNA to promote the progression of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2017;36(8):1112–22. DOI: 10.1038/ncr.2016.278
- 21 Hu Y., Wang J., Qian J., Kong X., Tang J., Wang Y., et al. Long noncoding RNA GAMLINC regulates CD44-dependent cell invasiveness and associates with poor prognosis of gastric cancer. *Cancer Res*. 2014;74(23):6890–902. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0686
- 22 Li D., Liu X., Zhou J., Hu J., Zhang D., Liu J., et al. Long noncoding RNA HULC modulates the phosphorylation of YB-1 through serving as a scaffold of extracellular signal-regulated kinase and YB-1 to enhance hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2017;65(5):1612–27. DOI: 10.1002/hep.29010
- 23 Andrews S.J., Rothnagel J.A. Emerging evidence for functional peptides encoded by short open reading frames. *Nat Rev Genet*. 2014;15(3):193–204. DOI: 10.1038/nrg3520
- 24 Xu R., Rai A., Chen M., Suwakulsiri W., Greening D.W., Simpson R.J. Extracellular vesicles in cancer — implications for future improvements in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(10):617–38. DOI: 10.1038/s41571-018-0036-9
- 25 Trajkovic K., Hsu C., Chiantia S., Rajendran L., Wenzel D., Wieland F., et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*. 2008;319(5867):1244–7. DOI: 10.1126/science.1153124
- 26 Mulcahy L.A., Pink R.C., Carter D.R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*. 2014;3. DOI: 10.3402/jev.v3.24641
- 27 Jin X., Chen Y., Chen H., Fei S., Chen D., Cai X., et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5311–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577
- 28 Engreitz J.M., Haines J.E., Perez E.M., Munson G., Chen J., Kane M., et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. *Nature*. 2016;539(7629):452–5. DOI: 10.1038/nature20149
- 29 Lin C., Wang Y., Wang Y., Zhang S., Yu L., Guo C., et al. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HOXA13 by lncRNA HOTTIP facilitates tumorigenesis and metastasis in esophageal squamous carcinoma cells. *Oncogene*. 2017;36(38):5392–406. DOI: 10.1038/ncr.2017.133
- 30 Dong L., Lin W., Qi P., Xu M.D., Wu X., Ni S., et al. Circulating long RNAs in serum extracellular vesicles: their characterization and potential application as biomarkers for diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1158–66. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0006
- 31 Zhou R., Chen K.K., Zhang J., Xiao B., Huang Z., Ju C., et al. The decade of exosomal long RNA species: an emerging cancer antagonist. *Mol Cancer*. 2018;17(1):75. DOI: 10.1186/s12943-018-0823-z
- 32 Revenfeld A.L.S., Bak R., Nielsen M.H., Stensballe A., Varming K., Jørgensen M. Diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles in peripheral blood. *Clin Ther*. 2014;36(6):830–46. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.05.008
- 33 Skog J., Wurdinger T., Rijn S., Meijer D., Gainche L., Esteves M.S., et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*. 2008;10(12):1470–6. DOI: 10.1038/ncb1800
- 34 Qu L., Ding J., Cheng Chen, Zhen Jie Wu, Bing Liu, Yi Gao, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*. 2016;29(5):653–68. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004
- 35 Pan L., Liang W., Fu M., Huang Z.H., Li X., Zhang W., et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(6):991–1004. DOI: 10.1007/s00432-017-2361-2
- 36 Wang J., Zhou Y., Lu J., Sun Y., Xiao H., Liu M., et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma. *Med Oncol*. 2014;31(9):148. DOI: 10.1007/s12032-014-0148-8
- 37 Ge X., Wang Y., Nie J., Li Q., Tang L., Deng X., et al. The diagnostic/prognostic potential and molecular functions of long non-coding RNAs in the exosomes derived from the bile of human cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;25;8(41):69995–70005. DOI: 10.18632/oncotarget.19547
- 38 Zhang J., Liu S.C., Luo X.H., Tao G.X., Guan M., Yuan H., et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):1116–21. DOI: 10.1002/jcla.21990
- 39 Berrondo C., Flax J., Kucherov V., Siebert A., Osinski T., Rosenberg A., et al. Expression of the long non-coding RNA HOTAIR correlates with disease progression in bladder cancer and is contained in bladder cancer patient urinary exosomes. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147236. DOI: 10.1371/journal.pone.0147236
- 40 Guo K., Yao J., Yu Q., Li Z., Huang H., Cheng J., et al. The expression pattern of long non-coding RNA PVT1 in tumor tissues and in extracellular vesicles of colorectal cancer correlates with cancer progression. *Tumor Biology*. 2017;39(4). DOI: 10.1177/1010428317699122
- 41 Xue M., Chen W., Xiang A., Wang R., Chen H., Pan J., et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1. *Mol Cancer*. 25;16(1):143. DOI: 10.1186/s12943-017-0714-8
- 42 David C.J., Huang Y.H., Chen M., Su J., Zou Y., Bardeesy N., et al. TGF- $\beta$  Tumor Suppression through a Lethal EMT. *Cell*. 2016;164(5):1015–30. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.009
- 43 Xu C.G., Yang M.F., Ren Y.Q., Wu C.H., Wang L.Q. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4362–8. PMID: 27831634
- 44 Dong H., Wang W., Chen R., Zhang Y., Zou K., Ye M., et al. Exosome-mediated transfer of lncR-NASNHG14 promotes trastuzumab chemoresistance in breast cancer. *Int J Oncol*. 2018;53(3):1013–26. DOI: 10.3892/ijo.2018.4467
- 45 Zhang W., Cai X., Yu J., Lu X., Qian Q., Qian W. Exosome-mediated transfer of lncRNA RP11838N2.4 promotes erlotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*. 2018;53(2):527–38. DOI: 10.3892/ijo.2018.4412
- 46 Schmidt M., Fernandez de Mattos S., van der Horst A., Klompaker R., Kops G.J., Lam E.W., et al. Cell cycle inhibition by FoxO forkhead transcription factors involves downregulation of cyclin D. *Mol Cell Biol*. 2002;22(22):7842–52. DOI: 10.1128/mcb.22.22.7842-7852.2002
- 47 Kang M., Ren M., Li Y., Fu Y., Deng M., Li C. Exosome-mediated transfer of lncRNA PART1 induces gefitinib resistance in esophageal squamous cell carcinoma via functioning as a competing endogenous RNA. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):171. DOI: 10.1186/s13046-018-0845-9
- 48 Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*. 2016;29(5):653–68. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004
- 49 Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M., et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
- 50 Senthilane D.A., Rowe A., Thomford N.E., Shipanga H., Munro D., Mazeedi MAMA, et al. The role of tumor microenvironment in chemoresistance: to survive, keep your enemies closer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1586. DOI: 10.3390/ijms18071586
- 51 Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380–8. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530
- 52 Lei Y., Guo W., Chen B., Chen L., Gong J., Li W. Tumor-released lncRNA H19 promotes gefitinib resistance via packaging into exosomes in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2018;40(6):3438–46. DOI: 10.3892/or.2018.6762
- 53 Kang M., Ren M., Li Y., Fu Y., Deng M., Li C. Exosome-mediated transfer of lncRNA PART1 induces gefitinib resistance in esophageal squamous cell carcinoma via functioning as a competing endogenous RNA. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):171. DOI: 10.1186/s13046-018-0845-9
- 54 Coelho R.C., Reinert T., Campos F., Peixoto F.A., de Andrade C.A., Castro T., et al. Sunitinib treatment in patients with advanced renal cell cancer: The Brazilian National Cancer Institute (INCA) experience. *Int Braz J Urol*. 2016;42(4):694–703. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0226
- 55 Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*. 2016;29(5):653–68. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004

- 56 Yang Y.N., Zhang R., Du J.W., Yuan H.H., Li Y., Wei X., et al. Predictive role of UCA1-containing exosomes in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Cell Int.* 2018;18:164. DOI: 10.1186/s12935-018-0660-6
- 57 Fan Q., Yang L., Zhang X., Peng X., Wei S., Su D., et al. The emerging role of exosome-derived non-coding RNAs in cancer biology. *Cancer Lett.* 2018;414:107–115. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.10.040
- 58 Yang H., Fu H., Xu W., Zhang X. Exosomal non-coding RNAs: a promising cancer biomarker. *Clin Chem Lab Med.* 2016;1;54(12):1871–9. DOI: 10.1515/cclm-2016-0029
- 59 Marrugo-Ramírez J., Mir M., Samitier J. Blood-based cancer biomarkers in liquid biopsy: a promising non-invasive alternative to tissue biopsy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10). DOI: 10.3390/ijms19102877
- 60 Coumans F.A.W., Brisson A.R., Buzas E.I., Dignat-George F., Drees E.E.E., El-Andaloussi S., et al. Methodological guidelines to study extracellular vesicles. *Circ Res.* 2017;120(10):1632–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309417

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-305-310>



## УДАЛЕНИЕ ДЕСМОИДА ПРЯМОЙ МЫШЦЫ ЖИВОТА С УКРЕПЛЕНИЕМ МЫШЕЧНО-АПОНЕВРОТИЧЕСКОГО СЛОЯ СЕТЧАТЫМ ПРОТЕЗОМ

*С.П. Мужиков, М.Ю. Еременко, Ю.С. Кузнецов*

ООО «НикоМед», Россия, 350004, Краснодар, ул. Калинина, 354

**Контакты:** Еременко Марина Юрьевна, e-mail: [eremkamarinka@mail.ru](mailto:eremkamarinka@mail.ru), тел.: +7 (918) 930-77-75

**Мужиков Станислав Петрович** — к.м.н., врач-хирург, тел.: 89184773419, [orcid.org/0000-0002-0760-9762](https://orcid.org/0000-0002-0760-9762)  
**Еременко Марина Юрьевна** — врач-хирург, e-mail: [eremkamarinka@mail.ru](mailto:eremkamarinka@mail.ru), тел.: 89189307775, [orcid.org/0000-0002-9183-6393](https://orcid.org/0000-0002-9183-6393)  
**Кузнецов Юрий Сергеевич** — врач-хирург, [orcid.org/0000-0003-1593-9317](https://orcid.org/0000-0003-1593-9317)

**Введение.** Десмоидные фибромы — редко встречающиеся мезенхимальные опухоли, развивающиеся из дифференцированных фибробластов и избыточного количества коллагеновых волокон.

**Цель исследования:** демонстрация клинического случая удаления новообразования передней брюшной стенки — десмоида прямой мышцы живота, с укреплением мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом.

**Материалы и методы.** В хирургический стационар клиники «В надежных руках» в ноябре 2019 года в плановом порядке поступила пациентка Ч., 35 лет, с жалобами на наличие новообразования передней брюшной стенки, болезненного при пальпации, дизурические явления. Пациентке выставлен клинический диагноз: новообразование передней брюшной стенки.

**Результаты и обсуждения.** Пациентке проведено дообследование, выполнена операция в плановом порядке. Новообразование удалено в пределах здоровых тканей, выполнено укрепление передней брюшной стенки сетчатым протезом. Патогистологическое заключение соответствовало десмоиду прямой мышцы живота. В литературных источниках относительно мало информации о новообразованиях передней брюшной стенки, методах их удаления с одномоментной пластикой сетчатым протезом. Подобные случаи требуют дальнейшего изучения.

**Заключение.** При наличии десмоида прямой мышцы живота возможно его радикальное удаление с применением пластики передней брюшной стенки сетчатым протезом, что позволило достичь выраженного косметического эффекта, несмотря на объем операционной травмы.

**Ключевые слова:** десмоидная фиброма, новообразования, передняя брюшная стенка, прямая мышца живота, местный рецидив новообразования, сетчатый протез

**Для цитирования:** Мужиков С.П., Еременко М.Ю., Кузнецов Ю.С. Удаление десмоида прямой мышцы живота с укреплением мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):305–310. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-305-310>

## REMOVING RECTUS ABDOMINIS MUSCLE DESMOID TUMOUR WITH MESH IMPLANT REINFORCEMENT OF MUSCULOAPONEUROTIC LAYER

**Muzhikov Stanislav Petrovich** — Candidate of Medical Sciences, Surgeon, tel.: 89184773419, [orcid.org/0000-0002-0760-9762](https://orcid.org/0000-0002-0760-9762)  
**Eremenko Marina Yurevna** — Surgeon, e-mail: [eremkamarinka@mail.ru](mailto:eremkamarinka@mail.ru), tel.: 89189307775, [orcid.org/0000-0002-9183-6393](https://orcid.org/0000-0002-9183-6393)  
**Kuznetsov Yuriy Sergeevich** — Surgeon, [orcid.org/0000-0003-1593-9317](https://orcid.org/0000-0003-1593-9317)

*Stanislav P. Muzhikov, Marina Yu. Eremenko, Yuriy S. Kuznetsov*

OOO "NikoMed", 354 Kalinina str., Krasnodar, 350004, Russian Federation

**Contacts:** Marina Yurevna Eremenko, e-mail: [eremkamarinka@mail.ru](mailto:eremkamarinka@mail.ru), tel.: +7 (918) 930-77-75

**Introduction.** Desmoid fibroma is a rare mesenchymal tumour developing from differentiated fibroblasts and excessive amounts of collagen fibres.

This paper presents a clinical case of removal of an anterior abdominal wall neoplasm — a rectus abdominis muscle desmoid tumour, with the following mesh implant reinforcement of the musculoaponeurotic layer.

**Materials and methods.** A 35 year old female patient Ch. was referred to the surgery department of “V nadezhnykh rukakh” hospital in November 2019, with complaints of a neoplasm in the anterior abdominal wall that was causing pain when touched, and dysuria. The patient’s clinical diagnosis was recorded as a neoplasm of the anterior abdominal wall.

**Results and discussion.** The patient underwent further examination and scheduled surgery. The neoplasm was removed completely leaving the surrounding healthy tissues, the anterior abdominal wall was reinforced with a mesh implant. The pathology results matched a rectus abdominis muscle desmoid tumour. Literature offers very little information on anterior abdominal wall neoplasms or procedures for their removal with simultaneous plastic mesh implantation. Cases such as this require further study.

**Conclusion.** A desmoid tumour of the rectus abdominis muscle can be radically removed; the procedure can be combined with the anterior abdominal wall plastic surgery with a mesh implant, making it possible to achieve a pronounced cosmetic effect regardless of the extensive surgical injury.

**Keywords:** desmoid fibromatosis, neoplasms, anterior abdominal wall, rectus abdominis, local neoplasm recurrence, mesh implant

**For citation:** Muzhikov S.P., Eremenko M.Yu., Kuznetsov Yu.S. Removing Rectus Abdominis Muscle Desmoid Tumour with Mesh Implant Reinforcement of Musculoaponeurotic Layer. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):305–310. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-305-310>

## Введение

Десмоиды встречаются относительно редко, составляя 0,03 % всех новообразований и 3 % всех опухолей мягких тканей, при этом чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [1, 2].

На долю пациентов мужского пола приходится не более 3,5 % всех случаев заболеваний. Десмоиды чаще поражают женщин в возрасте 25–35 лет [1, 3–6].

Десмоиды относятся к промежуточному типу, они характеризуются местно-деструктивным инвазивным ростом, высоким потенциалом рецидивирования и отсутствием способности к метастазированию. Тяжесть течения десмоидов связана с частым упорным рецидивированием [2, 4].

Десмоиды передней брюшной стенки требуют большого объема радикальной операции, что приводит к деформированию передней брюшной стенки после операции. Данные литературы указывают на высокую частоту местных рецидивов даже при условии применения всего арсенала специальных видов лечения [1, 2, 7–10].

Появление десмоидов передней брюшной стенки связывают с предшествующей травмой, беременностью или кесаревым сечением [11].

В настоящее время в лечении пациентов применяют различные подходы, в основном это иссечение опухоли в пределах здоровых тканей [7, 8].

Многие авторы и Европейские рекомендации указывают на необходимость удаления опухоли в пределах видимых границ [1, 3–6, 12–15].

В данном клиническом случае представлен опыт удаления десмоида прямой мышцы живота с укреплением передней брюшной стенки сетчатым протезом. В литературе не так много данных о подобных опухолях. В настоящее время отсутствует единый подход к выбору метода лечения и объема операции.

Цель исследования: демонстрация клинического случая удаления новообразования передней брюшной стенки с укреплением мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом.

## Материалы и методы

В клинику «В надежных руках» в ноябре 2019 года обратилась пациентка Ч. 35 лет с жалобами на новообразование передней брюшной стенки, болезненное при пальпации, дизурические явления.

Из анамнеза: заболела около 2 месяцев назад, когда появилось новообразование передней брюшной стенки, иногда отмечает болезненность в области новообразования.

В гипогастрии справа от срединной линии на 5 см ниже пупка до области лона плотное новообразование до 10 см, не смещаемое пальпаторно, не отделимое от прямой мышцы живота. Живот при пальпации локально болезненный в области нижнего края новообразования.

В анамнезе 4 месяца назад роды путем кесарева сечения. Послеоперационный рубец по Пфаннштилю, без особенностей.

Лабораторные анализы: без особенностей.

При выполнении УЗИ органов брюшной полости: в мягких тканях гипогастрия справа, в толще прямой мышцы, определяется солидное объемное образование низкой акустической плотности, гетерогенной структуры, размером до 90,5×30,5 мм в поперечнике. В режиме доплеровского картирования определяется интра- и перинодулярная артериальная перфузия.

Выполнена тонкоигольная биопсия новообразования. Заключение: фасциит, воспалительный миозит.

КТ органов брюшной полости: объемное новообразование в толще правой прямой мышцы живота, без признаков инвазии в передний и задний листки апоневроза прямой мышцы живота, брюшную полость.

Колоноскопия: без признаков патологии.

Консультирована гинекологом, проведена дифференциальная диагностика с эндометриозом послеоперационного рубца. Эндометриоз послеоперационного рубца исключен. Гинекологическая патология исключена.

Консультирована урологом. Дизурические явления обоснованы механическим давлением новообразования на стенку мочевого пузыря.

Пациентке выставлен диагноз «новообразование передней брюшной стенки», показано оперативное лечение. Проведена предоперационная подготовка.

Оперативный доступ выполнен по Пфаннштилю с иссечением старого послеоперационного рубца после кесарева сечения. Кожа и подкожно-жировая клетчатка отслоены справа от срединной линии электрокоагуляцией до уровня пупка.

При дальнейшей ревизии: новообразование до 10×8 см плотной консистенции, располагающееся в толще прямой мышцы живота.

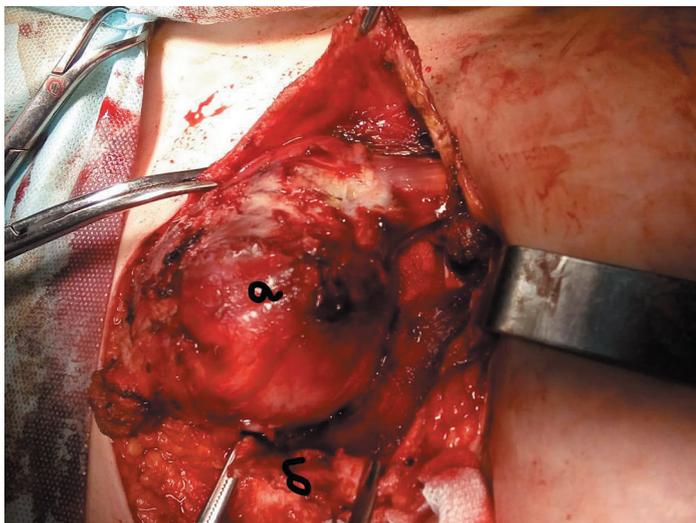
Рассечен передний листок влагалища прямой мышцы живота над новообразованием вертикальным доступом длиной около 10 см, выполнена его тракция зажимами от новообразования (рис. 1).

Новообразование поэтапно вылушено в операционную рану, зажимами отсечено от неизменных тканей прямой мышцы живота. Выполнен гемостаз. За новообразованием располагается неизменный задний листок влагалища прямой мышцы живота. Образование удалено, отправлено на патогистологическое исследование (рис. 2, 3).

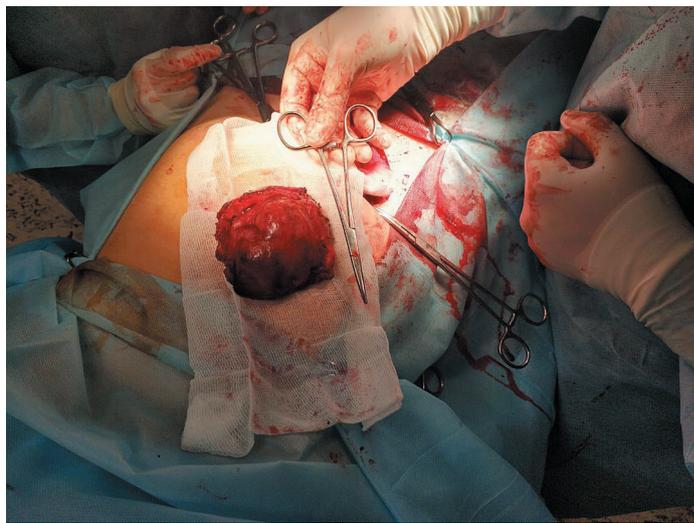
На дно послеоперационной раны установлен дренаж по Редону. Над ним сведены узловыми швами края отсеченной прямой мышцы живота и передний листок влагалища апоневроза прямой мышцы живота. Учитывая операционную травму, принято решение выполнить укрепление мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом. Полипропиленовый сетчатый протез фиксирован к лону, вдоль паховой связки, и, латерально отступив более 5 см от линии шва переднего листа влагалища прямой мышцы живота, узловыми швами (рис. 4).

Подкожно-жировая клетчатка дренирована по Редону, ушита узловыми швами. Кожа ушита интрадермальным швом.

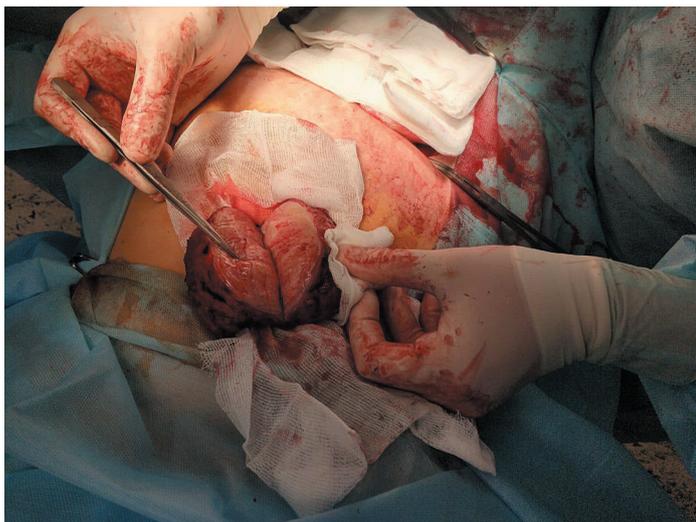
Послеоперационный период протекал без особенностей. Швы сняты, послеоперационные раны без признаков



**Рисунок 1.** Новообразование прямой мышцы живота (десмоид): а — новообразование; б — передний листок влагалища прямой мышцы живота  
**Figure 1.** Rectus abdominis muscle neoplasm (desmoid tumour); а — neoplasm, б — rectus sheath anterior lamina



**Рисунок 2.** Удаленное новообразование прямой мышцы живота  
**Figure 2.** Rectus abdominis muscle neoplasm removed



**Рисунок 3.** Вид новообразования на разрезе  
**Figure 3.** Neoplasm cross section



**Рисунок 4.** Вид передней брюшной стенки после фиксации сетчатого протеза  
**Figure 4.** Anterior abdominal wall following fixation of mesh implant

воспаления, заживают первичным натяжением. Укрепление мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом привело к сохранению эстетичного вида передней брюшной стенки, несмотря на объем операционной травмы.

Патогистологическое заключение: новообразование до 10 см в диаметре, соответствует десмоиду прямой мышцы живота. Края резекции без опухолевого роста.

### Результаты и обсуждение

Пациентка Ч., 35 лет, поступила в ноябре 2019 года в клинику «В надежных руках» с диагнозом «новообразование передней брюшной стенки». Учитывая анатомическое расположение новообразования, удалось удалить его полностью, что снижает риск местного

рецидива при сохранении косметического эффекта. Удаление новообразования выполнено с укреплением мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом.

Пациентка выписана через 5 суток после операции в удовлетворительном состоянии, без дренажей. Послеоперационный период протекал без осложнений, реабилитация без особенностей. Сетчатый протез выполнил роль каркаса для передней брюшной стенки, что позволило добиться эстетичного вида живота, несмотря на объем операционной травмы.

Операционная травма не потребовала применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, не повлияла на послеоперационную реабилитацию.

Учитывая редкость данного заболевания, отсутствие единых подходов к лечению, необходимо дальнейшее исследование данной патологии.

В литературных источниках, как российских, так и зарубежных, относительно мало информации о десмоидах прямой мышцы живота, методах их удаления с одноментальной пластикой сетчатым протезом. Ведутся споры о необходимости радикального удаления пораженной мышцы с апоневротическим футляром [1, 5, 12]. Данный метод не исключал рецидив заболевания, а также приводил к провисанию передней брюшной стенки, резкому ухудшению качества жизни в послеоперационном периоде [1, 2]. Сохранение неизменных листов влагалища апоневроза прямой мышцы живота и сетчатый протез позволили сохранить косметический эффект и функциональность передней брюшной стенки в данном клиническом случае, при этом выполнено радикальное удаление десмоида прямой мышцы живота в пределах здоровых тканей. Связь между укреплением мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом и увеличением риска местного рецидива десмоида научно не доказана. Описаны единичные случаи местного рецидива десмоида над сетчатым протезом [8]. Методы хирургического лечения десмоидов прямой мышцы живота необходимо систематизировать. Подобные клинические случаи требуют дальнейшего изучения.

## Закключение

1. Десмоиды прямой мышцы живота — достаточно редкое заболевание, методы оперативного лечения требуют дополнительного изучения. Необходимо сформировать единый подход к лечению данной патологии.
2. Укрепление мышечно-апоневротического слоя сетчатым протезом помогает достичь выраженного косметического эффекта, несмотря на объем операционной травмы при радикальном удалении десмоида прямой мышцы живота.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует. Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено. Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Хомяков В.М., Черемисов В.В., Чайка А.В., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л., Новикова О.В. и др. Опыт хирургического лечения десмоидных фибром абдоминальной и интраабдоминальной локализации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(11):17–25.
- 2 Кострыгин А.Б., Рыбов В.М., Хомяков О.В., Новикова В.В., Черемисов С.А., Аксенов А.В. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(2):4–15. DOI: 10.17116/onkolog2018724-15
- 3 Schoffski P, Requile A., van Cann T. Assessment of physician's systemic treatment preferences for patients with advanced desmoid-type fibromatosis: experience-based medicine in the absence of high-level evidence. *Oncol Res Treat*. 2018;41(4):214–9. DOI: 10.1159/000486514
- 4 Wang Z., Wu J., Lv A., Tian X., Hao C. En bloc resection for intra-abdominal/retroperitoneal desmoid-type fibromatosis with adjacent organ involvement: A case series and literature review. *Biosci Trends*. 2018;12(6):620–6. DOI: 10.5582/bst.2018.01285
- 5 Diebels I., Blockhuys M., Willemsen P., Pirenne Y. Embolization of a large progressive symptomatic desmoid tumor in the rectus muscle of a female patient with multiple sclerosis: a case report. *Acta Chir Belg*. 2018;118(3):192–5. DOI: 10.1080/00015458.2017.1341147
- 6 Loong H.H. Optimal management of desmoid fibromatosis. *Hong Kong Med J*. 2018;24(3):316. DOI: 10.12809/hkmj187250
- 7 Diaz Ruiz R., Flores Fernandez V., Pajares Diaz J.A. Desmoid fibromatosis of the esophagogastric junction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(10):677–8. DOI: 10.17235/reed.2018.5630/2018
- 8 Fiore M., MacNeill A., Gronchi A., Colombo C. Desmoid-type fibromatosis: evolving treatment standards. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Oct;25(4):803–26. DOI: 10.1016/j.soc.2016.05.010
- 9 Martinez Trufero J., Pajares Bernad I., Torres Ramon I., Hernando Cubero J., Pazo Cid R. Desmoid-type fibromatosis: who, when, and how to treat. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(5):29. DOI: 10.1007/s11864-017-0474-0
- 10 Awwad J., Hammoud N., Farra C. Abdominal wall desmoid during pregnancy: diagnostic challenges. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013;2013:350894. DOI: 10.1155/2013/350894
- 11 Otero S., Moskovic E.C., Strauss D.C., Benson C., Miah A.B., Thway K., et al. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol*. 2015;70(9):1038–45. DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.015
- 12 Penel N., Coindre J.M., Bonvalot S., Italiano A., Neuville A., Le Cesne A., et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer*. 2016;58:90–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.008
- 13 Shang H., Braggio D., Lee Y.J., Al Sanna G.A., Creighton C.J., Bolshakov S., et al. Targeting the Notch pathway: a potential therapeutic approach for desmoid tumors. *Cancer*. 2015;121(22):4088–96. DOI: 10.1002/cncr.29564
- 14 Kasper B., Baumgarten C., Bonvalot S., Haas R., Haller F., Hohenberger P., et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise — a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer*. 2015;51(2):127–36. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.11.005
- 15 Huang K., Wang C.M., Chen J.G., Du C.Y., Zhou Y., Shi Y.Q., et al. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. *Am J Surg*. 2014;207(6):847–54. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.007

## References

- 1 Khomiakov V.M., Cheremisov V.V., Chaika A.V., Vashakmadze L.A., Dar'ialova S.L., Novikova O.V., et al. Experience of surgical treatment of abdominal and intraabdominal desmoid fibromas. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(11):17–25 (In Russ.).
- 2 Kostrygin A.K., Ryabov A.B., Khomyakov V.M., Novikova O.V., Cheremisov V.V., Aksenov S.A., et al. Results of surgical treatment in patients with abdominal desmoid fibromas. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(2):4–15 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2018724-15
- 3 Schoffski P, Requile A., van Cann T. Assessment of physician's systemic treatment preferences for patients with advanced desmoid-type fibromatosis: experience-based medicine in the absence of high-level evidence. *Oncol Res Treat*. 2018;41(4):214–9. DOI: 10.1159/000486514
- 4 Wang Z., Wu J., Lv A., Tian X., Hao C. En bloc resection for intra-abdominal/retroperitoneal desmoid-type fibromatosis with adjacent organ involvement: A case series and literature review. *Biosci Trends*. 2018;12(6):620–6. DOI: 10.5582/bst.2018.01285
- 5 Diebels I., Blockhuys M., Willemsen P., Pirenne Y. Embolization of a large progressive symptomatic desmoid tumor in the rectus muscle of a female patient with multiple sclerosis: a case report. *Acta Chir Belg*. 2018;118(3):192–5. DOI: 10.1080/00015458.2017.1341147
- 6 Loong H.H. Optimal management of desmoid fibromatosis. *Hong Kong Med J*. 2018;24(3):316. DOI: 10.12809/hkmj187250
- 7 Diaz Ruiz R., Flores Fernandez V., Pajares Diaz J.A. Desmoid fibromatosis of the esophagogastric junction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(10):677–8. DOI: 10.17235/reed.2018.5630/2018
- 8 Fiore M., MacNeill A., Gronchi A., Colombo C. Desmoid-type fibromatosis: evolving treatment standards. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Oct;25(4):803–26. DOI: 10.1016/j.soc.2016.05.010
- 9 Martinez Trufero J., Pajares Bernad I., Torres Ramon I., Hernando Cubero J., Pazo Cid R. Desmoid-type fibromatosis: who, when, and how to treat. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(5):29. DOI: 10.1007/s11864-017-0474-0

- 10 Awwad J., Hammoud N., Farra C. Abdominal wall desmoid during pregnancy: diagnostic challenges. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013;2013:350894. DOI: 10.1155/2013/350894
- 11 Otero S., Moskovic E.C., Strauss D.C., Benson C., Miah A.B., Thway K., et al. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol.* 2015;70(9):1038–45. DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.015
- 12 Penel N., Coindre J.M., Bonvalot S., Italiano A., Neuville A., Le Cesne A., et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer.* 2016;58:90–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.008
- 13 Shang H., Braggio D., Lee Y.J., Al Sanna G.A., Creighton C.J., Bolshakov S., et al. Targeting the Notch pathway: a potential therapeutic approach for desmoid tumors. *Cancer.* 2015;121(22):4088–96. DOI: 10.1002/cncr.29564
- 14 Kasper B., Baumgarten C., Bonvalot S., Haas R., Haller F., Hohenberger P., et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise — a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer.* 2015;51(2):127–36. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.11.005
- 15 Huang K., Wang C.M., Chen J.G., Du C.Y., Zhou Y., Shi Y.Q., et al. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. *Am J Surg.* 2014;207(6):847–54. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.007

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-311-316>



## ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

О.А. Бейлерли<sup>1</sup>, Shiguang Zhao<sup>2</sup>, И.Ф. Гареев<sup>1</sup>, Xin Chen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>2</sup> Харбинский медицинский университет, Китай, 150081, Хэйлунцзян, Харбин, Наньган, Баоцзянь-роуд, 157

**Контакты:** Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeylerli@mail.ru, тел.: +7 (987) 598-00-03

**Бейлерли Озал Арзуман оглы** — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: obeylerli@mail.ru, тел.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460  
**Shiguang Zhao** — профессор, зав. кафедрой нейрохирургии, e-mail: guangsz@hotmail.com  
**Гареев Ильгиз Фанилевич** — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, e-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835  
**Xin Chen** — ассистент кафедры нейрохирургии, врач-фармаколог, e-mail: chenxin\_tracy@yeah.net

Аденомы гипофиза являются одними из наиболее распространенных первичных внутричерепных опухолей. Обычно доброкачественные, на их долю приходится 10–15 % всех внутричерепных новообразований. Подразделяются на 2 подгруппы: макроаденомы (>1 см) и микроаденомы (<1 см). Около 30 % аденом гипофиза не продуцируют гормоны. В остальных случаях опухоли могут продуцировать все гормоны передней доли гипофиза и тем самым вызывать эндокринные заболевания. Сжатие гипофиза, смежных черепных нервов и структур головного мозга может привести к недостаточности самой железы, недостаточности черепных нервов и другим неврологическим расстройствам. Нарушения зрения, как правило, с битемпоральной гемианопсией, являются одним из наиболее распространенных первичных симптомов. Диагностика заболевания требует междисциплинарного подхода. За исключением пролактином, трансназальная трансфеноидальная резекция требуется при всех симптоматических аденомах гипофиза. Пролактиномы очень хорошо поддаются лечению агонистами дофамина. В случае недостаточности гипофиза начало адекватной замены гормонов имеет большое значение. Долгосрочное наблюдение является неотъемлемой частью концепции терапии. В данном обзоре мы рассмотрим диагностические критерии выявления различных форм аденом гипофиза и современные методы их терапии.

**Ключевые слова:** аденома гипофиза, пролактинома, пролактин, соматотропин, дифференциальная диагностика, неврологическая диагностика, гипопизэктомия, радиотерапия гипофиза, послеоперационные осложнения

**Для цитирования:** Бейлерли О.А., Shiguang Zhao, Гареев И.Ф., Xin Chen. Диагностика и терапия аденом гипофиза. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):311–316. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-311-316>

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PITUITARY ADENOMAS

**Beylerli Ozal Arzuman** — Post-graduate student of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460.

**Shiguang Zhao** — Professor, Head of the Department of Neurosurgery, e-mail: guangsz@hotmail.com

**Gareev Ilgiz Fanilevich** — Post-graduate student of the Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with the Course of Additional Professional Education, e-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835.

**Xin Chen** — Assistant lecturer of the Department of Neurosurgery, Pharmacologist, e-mail: chenxin\_tracy@yeah.net

*Ozal A. Beylerli<sup>1</sup>, Shiguang Zhao<sup>2</sup>, Ilgiz F. Gareev<sup>1</sup>, Xin Chen<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

<sup>2</sup> Harbin Medical University, 157 Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, 150081, China

**Contacts:** Beylerli Ozal Arzuman, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +7 (987) 598-00-03

Pituitary adenomas are among the most common primary intracranial tumours. They are predominantly benign and account for 10–15 % of all intracranial neoplasms. These tumours are divided into two subgroups: macroadenomas (> 1 cm) and microadenomas (<1 cm). About 30% of pituitary adenomas do not produce hormones. In other cases tumours can produce any of the hormones of the anterior pituitary gland and thus cause endocrine disorders. Compression of the pituitary gland, adjacent cranial nerves and brain structures can lead to gland failure, cranial nerve deficit and other neurological disorders. Visual impairment, usually with bitemporal hemianopia, is one of the most common primary symptoms. Diagnosis of the disease requires an interdisciplinary approach. Transnasal transsphenoidal resection is indicated for all patients with symptomatic pituitary adenomas except prolactinomas. Prolactinomas respond very well to treatment with dopamine agonists. In cases of pituitary insufficiency a timely start of adequate hormone replacement therapy is important. Long-term follow-up is an integral part of the treatment concept. In this review we examine the current diagnostic criteria and treatment methods for various forms of pituitary adenomas.

**Keywords:** pituitary adenoma, prolactinoma, prolactin, somatotropin, differential diagnosis, neurologic diagnosis, hypophysectomy, pituitary radiotherapy, postoperative complications

**For citation:** Beylerli O.A., Shiguang Zhao, Gareev I.F., Xin Chen. *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. Creative surgery and oncology.* 2019;9(4):311–316. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-311-316>

## Введение

Аденомы гипофиза представляют собой доброкачественные новообразования передней доли гипофиза, на которые приходится 10–15 % всех внутричерепных опухолей [1]. Таким образом, они являются одними из наиболее распространенных первичных внутричерепных опухолей. Некоторые из этих новообразований являются локально инвазивными. Только очень небольшая часть (0,1–0,2 %) также показывает признаки злокачественности. К 30 годам от аденомы гипофиза лечатся больше женщины. Однако в более старшем возрасте аденома гипофиза чаще встречается у мужчин [2]. Возможным объяснением этого является то, что такие симптомы, как аменорея или галакторея, чаще становятся причиной диагноза у молодых женщин. В аденомах гипофиза необходимо проводить различие между гормон-продуцирующими и гормон-неактивными опухолями. Кроме того, аденомы гипофиза подразделяются на макроаденомы (>1 см) и микроаденомы (<1 см). Характер роста этих опухолей может быть очень различным. По мере увеличения размера опухоли может происходить супраселлярное расширение с компрессией зрительного хиазма или параселлярной инвазией в кавернозный синус. Редко при пролактиномах из-за инвазивного роста вдоль основания черепа происходит разрыв в клиновидной пазухе. Иногда опухоли диагностируются очень поздно, размером >4 см. В этих случаях говорят о «гигантских аденомах». Это может быть локальное сдавление в области гипоталамуса, окклюзия спинномозговой жидкости в области III желудочка, что приводит к гидроцефалии.

### Гормон-продуцирующая форма

В зависимости от линии клеток, из которой они произошли, опухоли могут продуцировать и секретировать все гормоны аденогипофиза, что может привести к метаболическим заболеваниям. Чаще всего (30–50 % аденом гипофиза) пролактин вырабатывается аденомами гипофиза [3, 4]. Избыток пролактина вызывает гипогонадизм путем подавления секреции гонадотропина. Это проявляется в потере либидо у женщин с галактореей и аменореей и у мужчин с нарушением потенции. Вторым наиболее распространенным гормоном, на который может влиять гиперсекреция, вызванная аденомой, является соматотропин. Около 10–15 % аденом гипофиза выделяют гормон роста [3, 4]. В детстве это проявляется через избыточный рост, а во взрослой жизни — через акромегалию. Типичные акромегалические стигматы включают увеличение носа, губ, гипертрофию лица, щек и подбородка, включая макроглоссию, увеличение рук и ног и внутренних органов. Пациенты часто страдают синдромом обструктивного апноэ во сне, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, болями в суставах и гипергидрозом. Без лечения гипертрофическая кардиомиопатия может привести к летальным осложнениям в течение нескольких лет. Симптомы болезни Кушинга (5 % аденом гипофиза) вызваны аденомой с гиперсекрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ), что впоследствии при-

водит к центральной гиперсекреции кортизола в коре надпочечников [3, 4]. Наблюдается типичная эритема и атрофия с образованием бороздок. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз, мышечная атрофия являются наиболее важными сопутствующими факторами, которые существенно влияют на течение заболевания. Очень редко (<2 %) наблюдается связанная с опухолью гиперсекреция гормона щитовидной железы (ТТГ), что приводит к гипертиреозу. По сравнению с первичным гипертиреозом заболевание встречается крайне редко. Относительно часто в препаратах опухоли может быть обнаружена секреция гонадотропинов, прежде всего лютеинизирующего гормона (ЛГ). Однако значимость этих результатов неясна. Клинически опухоли проявляют себя как гормон-активные аденомы.

### Гормон-неактивная форма

Около 30 % аденом гипофиза не продуцируют гормоны [5]. Эти опухоли обычно симптоматичны по массе. В большинстве случаев это сжатие *chiasma opticum*, которое может привести к нарушениям зрения с патномоничной битемпоральной гемианопсией. Недостаточность аденогипофиза часто выявляется только при эндокринологической диагностике. Гораздо реже сдавление кавернозного синуса может привести к сбоям черепных нервов III, IV, V и VI.

### Дифференциальная диагностика

В то время как аденомы гипофиза, безусловно, являются наиболее распространенными внутриклеточными опухолями, существует ряд диагнозов, которые необходимо учитывать. Для кистозных, чисто интраселлярных поражений, можно рассмотреть кисту из мешка Ратке и коллоидную кисту. В редких случаях в этой области диагностируется дермоид или эпидермоид [6]. Краниофарингиомы встречаются как в кистозной, так и в твердой формах [7]. Типичной локализацией для краниофарингиом является супраселлярная, с контактом со стеблем гипофиза. Расширение опухоли в III желудок или пара- и ретро-селлярную области встречается гораздо чаще, чем аденомы гипофиза. Чрезвычайно редким является рак гипофиза (~0,1 % аденом гипофиза), который характеризуется метастазированием. Тем не менее более распространенной группой опухолей, которые могут быть четко отделены морфологически от аденом гипофиза, являются менингиомы, хордомы и хондросаркомы. Хотя эти опухоли также встречаются в непосредственной близости от *Sella turcica*, они обычно имеют специфическую схему роста и приводят к изменениям в гипофизе, только позже.

### Диагностическое обследование

Диагностическая оценка аденом гипофиза сложна и требует междисциплинарного сотрудничества неврологов, нейрохирургов, эндокринологов, офтальмологов и рентгенологов. Инвазивные опухоли также требуют привлечения ЛОР-специалистов.

**Физическое обследование**

Если имеется подозрение на аденому гипофиза, пациенты должны быть тщательно проверены на наличие потенциальных симптомов. Это включает в себя неврологическое обследование с особым вниманием к остроте зрения и глазодвигательной системе, поскольку опухоли могут вызывать симптомы сдавления зрительного хиазма, зрительного нерва или нервов глазной мышцы, которые пациент не воспринимает. Для очень больших опухолей (гигантская аденома) будут характерны симптомы нарушения функций гипоталамуса и лимбической системы.

**Лучевая диагностика**

Визуализация формирует центральную опору диагностики различных патологических изменений в гипофизе. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора. Тонкоплочные рентгенограммы *Sella turcica* в коронарном и сагиттальном направлениях срезов в T2 и T1, проведенные с контрастными веществами и без них, обеспечивают лучшую диагностическую селективность и должны быть включены в любое исследование МРТ при гипофизарных процессах.

**Офтальмологическое обследование**

Периметрия и визуализация у офтальмолога являются частью любого исследования аденомы гипофиза. В случае ненормальных результатов следует искать декомпрессию.

**Эндокринологическая диагностика**

Исследование эндокринной функции аденогипофиза должно начинаться с терапии изменений гипофиза. Сначала определяются уровни базальных гормонов гипофиза. К ним относятся пролактин (ПРЛ), АКТГ с кортизолом, соматотропный гормон (СТГ) с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1), ТТГ и ЛГ, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и эстрадиол. Выраженная гипофункция может быть обнаружена уже в этом исследовании. Наличие выраженной гиперпролактинемии с ПРЛ более чем в 5 раз выше верхнего контрольного предела указывает на наличие пролактиномы. Однако исключение гормональной избыточной или недостаточной функции может быть сделано только с помощью тестов стимуляции или подавления. Если обнаружена патологическая секреция СТГ, АКТГ или ТТГ, наряду с обнаружением изменений гипофиза на МРТ, есть показания к хирургическому вмешательству.

**Терапия****Консервативный подход**

Консервативная терапия доступна только при пролактиноме. Даже при очень больших опухолях небольшая доза агонистов дофамина в течение короткого времени может привести к заметному уменьшению объема опухоли. Агонисты дофамина являются препаратом первой линии для лечения пролактиномы. Но одним из недостатков является то, что лечение должно проводиться в течение нескольких лет или до конца жизни

[8]. Хотя терапия имеет мало побочных эффектов, она переносится не всеми пациентами. Около 10 % пациентов не реагируют на лечение даже при высоких дозах агонистов дофамина [9]. Этим пациентам показано хирургическое лечение. Медикаментозная терапия при акромегалии и болезни Кушинга с целью нормализации гормонального баланса играет второстепенную роль в первичной терапии, но используется в резистентных к терапии случаях.

**Оперативное вмешательство**

Хирургия — это лечение выбора для всех симптоматических аденом гипофиза, кроме пролактиномы. В случае прогрессирующего размера, когда возникают эндокринологические или офтальмологические симптомы, показана операция. Для более крупных бессимптомных опухолей в контакте или смещении от зрительного хиазма показана операция. На этом этапе необходимо тесное междисциплинарное сотрудничество.

Резекция аденомы гипофиза происходит через трансназальный трансфеноидальный доступ. Только в редких гигантских аденомах с над- и параселлярным ростом иногда указывается транскраниальный доступ. Трансфеноидальный подход к гипофизу впервые был выполнен в 1907 году Германом Шлоффом [10]. С момента появления микрохирургической технологии для освещения и увеличения использовался хирургический микроскоп. В последние два десятилетия эндоскоп становится все более популярным в хирургии гипофиза [11]. Эндоскопическая техника обеспечивает панорамный обзор клиновидной пазухи, что значительно упрощает оценку сложных анатомических условий. Кроме того, использование эндоскопа позволяет расширить трансназальный доступ к средней линии основания черепа. При лечении классических аденом гипофиза эти две методики в настоящее время считаются эквивалентными. Тем не менее в литературе есть некоторые доказательства того, что эндоскопическая техника может выиграть от лучшей визуализации и раннего выявления дисфункции гипофиза [12].

В дополнение к различным хирургическим методам все чаще в хирургии гипофиза используется интраоперационная компьютерная навигация. В связи с этим важную роль играет интраоперационная МРТ (иМРТ). При использовании микрохирургической технологии иМРТ может компенсировать отсутствие ясности и значительно увеличить степень резекции [12, 13]. В то же время резектируемые остатки опухоли можно удалить с эндоскопической техникой в сочетании с иМРТ, чтобы распознавать инвазивные аденомы гипофиза и увеличивать частоту полных резекций аденомы [12, 13]. В результате выживания без прогрессирования может быть значительно продлено [14].

К интраоперационным методам визуализации также относится флуоресценция с индоцианином зеленым [15]. Во время операции клиновидная пазуха сначала открывается через клиновидную впадину и устье. В зависимости от требуемого размера доступа этот шаг может быть выполнен с обеих сторон и межсфеноидная перегородка может быть удалена. Доступ к клино-

видной пазухе через заднюю решетчатую кость также возможен, но требуется только во время обширной операции. При данном доступе со слизистой оболочкой носа следует контактировать как можно осторожнее, чтобы предотвратить возможные послеоперационные симптомы из-за нарушения мукоцилиарного клиренса (инкрустация, заложенность носа, синусит). При рецидивах и более крупных дефектах может потребоваться реконструкция основания черепа с помощью слизистой оболочки носа [16].

После вскрытия клиновидной пазухи открывается мозговая оболочка. Здесь использование интраоперационной навигации может облегчить ориентацию и помочь лучше определить пределы резекции. Ткань аденомы обычно очень мягкая и хорошо отличается от соседних структур.

При опухолях без инвазии в кавернозный синус полная резекция опухоли может быть достигнута более чем в 80 % случаев [12]. Однако опухоль нередко проникает в кавернозный синус, клиновидную пазуху или внутричерепную диафрагму через диафрагму спинки турецкого седла. Тогда резекция становится значительно более сложной, а резектабельность снижается. Частота полных резекций снижается до <40 % [17].

#### Радиотерапия

В случае первичной терапии аденомы гипофиза лучевая терапия показана только в исключительных случаях. Основным показанием для лучевой терапии в виде стереотаксического однократного облучения является прежде всего лечение нерезектабельных остатков опухоли или рецидива опухоли. Доза 15–25 Гр вводится за один сеанс. При этой дозе локальный контроль опухоли достигается более чем в 90 % случаев через 5 лет [18]. Ограничивающими дозу структурами являются зрительный хиазм и зрительный нерв. Тщательное планирование может снизить частоту повреждения зрительного нерва, вызванного терапией, до максимум 4 % случаев. Возникновение недостаточности передней доли гипофиза также зависит от дозы и увеличивается от  $\geq 11$  Гр до 51 % через 5 лет [19].

#### Осложнения

Одним из наиболее распространенных осложнений является риноликворея. Согласно современным исследованиям, заболеваемость составляет от 2 до 6 % [20, 21]. Текущие исследования не показывают повышенного риска ликвореи, связанного с эндоскопической техникой [12, 22]. В то же время инфекционные осложнения в результате инвазии встречаются редко. Риск составляет 0,4–3,7 % [20, 22, 23]. Транссфеноидальная декомпрессия зрительного хиазма является успешной в большинстве случаев независимо от используемой методики. В настоящем анализе операций степень коррекции зрения достигла почти 70 % [24, 25]. Следующая важная цель — послеоперационное сохранение функции гипофиза. Риск новой послеоперационной недостаточности передней доли гипофиза в настоящее время составляет от 6 до 15 % [22, 26, 27]. Размер аденомы и инвазивность являются важными прогностическими факторами, кото-

рые способствуют возникновению послеоперационной эффективности передней доли гипофиза. В настоящее время заболеваемость несхарным диабетом как осложнением операции на аденоме гипофиза составляет 6–11 % [12, 22]. Вполне возможно, что эндоскопическая техника может уменьшить случайную ятрогенную травму за счет лучшей визуализации гипофиза, тем самым сохраняя его функциональность [12, 26]. Сосудистые осложнения очень редки. Наиболее частым осложнением является носовое кровотечение (1–3 % случаев) [20, 22]. Повреждение внутренней сонной артерии является чрезвычайно редким (0–1,3 %), но серьезным осложнением, которое требует немедленного нейрорадиологического вмешательства с эндоваскулярной окклюзией поврежденного сосуда [22].

#### Контроль и наблюдение

Регулярный контроль зависит от размера опухоли и динамики ее роста. Однако обычно проводится ежегодная МРТ-проверка и двухлетнее эндокринное и офтальмологическое обследование. Важным аспектом является возраст. Молодым пациентам рекомендуется хирургическое вмешательство, даже если функция гипофиза сохраняется. Первый эндокринологический послеоперационный контроль нужно проходить через 4–6 недель. Дальнейший контроль проводится ежегодно у пациентов без нарушения парциальных функций гипофиза и у пациентов с нарушениями после первоначальной заместительной терапии с интервалом в полгода. Первый послеоперационный контроль с помощью МРТ обычно делают через 3–6 месяцев после операции. Дальнейший контроль проводится раз в год, а затем раз в 2–3 года.

#### Выводы

- Аденомы гипофиза представляют собой внутричерепные опухоли, которые могут проявляться различными симптомами.
- Важным является своевременное обнаружение и проведение необходимой диагностики.
- Необходимо сотрудничество радиологов, эндокринологов и офтальмологов.
- Если эндокринологические, офтальмологические или неврологические симптомы показывают подтвержденное визуализацией увеличение гипофиза, необходимо начать лечение.
- За исключением пролактиномы, предпочтительным лечением является транссфеноидальная резекция опухоли, которая, в зависимости от размера необходимого доступа, проводится в сотрудничестве с врачами ЛОР.
- Для опухолевых остатков или рецидивов может быть показана лучевая терапия, главным образом в форме стереотаксического излучения однократного воздействия.
- Последующая терапия должна осуществляться в тесном междисциплинарном сотрудничестве.
- При адекватной терапии могут быть достигнуты очень хорошие онкологические и функциональные результаты.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.  
**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

## Список литературы / References

- 1 Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J. (eds.) WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC; 2017. 355 p.
- 2 McDowell B.D., Wallace R.B., Carnahan R.M., Chrischilles E.A., Lynch C.F., Schlechte J.A. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14(1):23–30. DOI: 10.1007/s11102-010-0253-4
- 3 Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M., Holmberg E., Ragnarsson O., Rosén T., et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):519–26. DOI: 10.1530/EJE-14-0144
- 4 Askitis D., Tsitlakidis D., Müller N., Waschke A., Wolf G., Müller U.A., et al. Complete evaluation of pituitary tumours in a single tertiary care institution. *Endocrine*. 2018;60(2):255–62. DOI: 10.1007/s12020-018-1570-z
- 5 Przybylowski C.J., Dallapiazza R.F., Williams B.J., Pomeraniec I.J., Xu Z., Payne S.C., et al. Primary versus revision transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: matched cohort study. *J Neurosurg*. 2016;76(5):889–96. DOI: 10.3171/2016.3.JNS152735
- 6 Vaz-Guimaraes F., Koutourousiou M., de Almeida J.R., Tyler-Kabara E.C., Fernandez-Miranda J.C., Wang E.W., et al. Endoscopic endonasal surgery for epidermoid and dermoid cysts: a 10-year experience. *J Neurosurg*. 2018;100(5):1–11. DOI: 10.3171/2017.7.JNS162783
- 7 Dhandapani S., Singh H., Negm H.M., Cohen S., Souweidane M.M., Greenfield J.P., et al. Endonasal endoscopic reoperation for residual or recurrent craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. 2016;3(5):418–30. DOI: 10.3171/2016.1.JNS152238
- 8 Ji M.J., Kim J.H., Lee J.H., Lee J.H., Kim Y.H., Paek S.H., et al. Best candidates for dopamine agonist withdrawal in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2017;20(5):578–84. DOI: 10.1007/s11102-017-0820-z
- 9 Langlois F., McCartney S., Fleseriu M. Recent progress in the medical therapy of pituitary tumors. *Endocrinol Metab*. 2017;32(2):162–70. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.162
- 10 Schloffer H. Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Wien Klin Wochenschr*. 1907;20:621–4.
- 11 Gondim J.A., Almeida J.P., de Albuquerque L.A., Gomes E., Schops M., Mota J.I. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in elderly patients with pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2015;123(1):31–8. DOI: 10.3171/2014.10.JNS14372
- 12 Pala A., Knoll A., Brand C., Etzrodt-Walter G., Coburger J., Wirtz C.R., et al. The value of Intraoperative magnetic resonance imaging in endoscopic and microsurgical transsphenoidal pituitary adenoma resection. *World Neurosurg*. 2017;102:144–50. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.132
- 13 Coburger J., König R., Seitz K., Bätzner U., Wirtz C.R., Hlavac M. Determining the utility of intraoperative magnetic resonance imaging for transsphenoidal surgery: a retrospective study. *J Neurosurg*. 2014;120(2):346–56. DOI: 10.3171/2013.9.JNS122207
- 14 Sylvester P.T., Evans J.A., Zipfel G.J., Chole R.A., Uppaluri R., Haughey B.H., et al. Combined high-field intraoperative magnetic resonance imaging and endoscopy increase extent of resection and progression-free survival for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2015;18(1):72–85. DOI: 10.1007/s11102-014-0560-2
- 15 Amano K., Aihara Y., Tsuzuki S., Okada Y., Kawamata T. Application of indocyanine green fluorescence endoscopic system in transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(4):695–706. DOI: 10.1007/s00701-018-03778-0
- 16 Li Z., Ji T., Huang G.D., Guo J., Yang J.H., Li W.P. A stratified algorithm for skull base reconstruction with endoscopic endonasal approach. *J Craniofac Surg*. 2018;29(1):193–8. DOI: 10.1097/SCS.00000000000004184
- 17 Sanmillán J.L., Torres-Díaz A., Sánchez-Fernández J.J., Lau R., Ciller C., Puyalto P., et al. Radiologic predictors for extent of resection in pituitary adenoma surgery. A single-center study. *World Neurosurg*. 2017;108:436–46. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.017
- 18 Losa M., Spatola G., Albano L., Gandolfi A., Del Vecchio A., Bolognesi A., et al. Frequency, pattern, and outcome of recurrences after gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Endocrine*. 2017;56(3):595–602. DOI: 10.1007/s12020-016-1081-8
- 19 Graffeo C.S., Link M.J., Brown P.D., Young W.F., Pollock B.E. Hypopituitarism after single-fraction pituitary adenoma radiosurgery: dosimetric analysis based on patients treated using contemporary techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(3):618–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.169
- 20 Gao Y., Zheng H., Xu S., Zheng Y., Wang Y., Jiang J., et al. Endoscopic versus microscopic approach in pituitary surgery. *J Craniofac Surg*. 2016;27(2):e157–9. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002401
- 21 Zhan R., Ma Z., Wang D., Li X. Pure endoscopic endonasal transsphenoidal approach for nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly: surgical outcomes and complications in 158 patients. *World Neurosurg*. 2015;84(6):1572–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.08.035
- 22 Magro E., Graillon T., Lassave J., Castinetti F., Boissonneau S., Tabouret E., et al. Complications related to the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for Nonfunctioning pituitary macroadenomas in 300 consecutive patients. *World Neurosurg*. 2016;89(C):442–453. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.02.059
- 23 Fan Y., Lv M., Feng Sh., Fan X., Hong H., Wen W., et al. Full endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma—emphasized on surgical skill of otolaryngologist. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(Suppl 1):S334–40. DOI: 10.1007/s12070-011-0317-4
- 24 Zhang H., Wang F., Zhou T., Wang P., Chen X., Zhang J., et al. Analysis of 137 patients who underwent endoscopic transsphenoidal pituitary adenoma resection under high-field Intraoperative magnetic resonance imaging navigation. *World Neurosurg*. 2017;104:802–15. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.056
- 25 Mortini P., Losa M., Barzaghi R., Boari N., Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1222–33. DOI: 10.1227/01.NEU.0000159647.6275.9D
- 26 Laws E.R., Iuliano S.L., Cote D.J., Woodmansee W., Hsu L., Cho C.H. A benchmark for preservation of normal pituitary function after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary macroadenomas. *World Neurosurg*. 2016;91:371–5. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.04.059
- 27 Serra C., Burkhardt J.K., Esposito G., Bozinov O., Pangalu A., Valavanis A., et al. Pituitary surgery and volumetric assessment of extent of resection: a paradigm shift in the use of intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus*. 2016;40(3):E17. DOI: 10.3171/2015.12.FOCUS15564

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-317-319>



## ИЗМЕРЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ СТРУКТУР ВО ВРЕМЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

О.В. Галимов<sup>1</sup>, В.О. Ханов<sup>1</sup>, Р.Р. Сайфуллин<sup>1,2</sup>, Д.О. Галимов<sup>1</sup>, М.А. Каримов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>2</sup>Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, 450083, Уфа, ул. Шафиева, 2

**Контакты:** Каримов Марат Ахмадович, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com, тел.: +7 (937) 470-71-81

На сегодня в лапароскопической хирургии очень важную роль играет определение точных размеров анатомических структур, что позволяет наиболее верно подбирать необходимые размеры инструментов, протезирующих материалов, выбирать дальнейшую тактику оперативного вмешательства. Разработанное в клинике устройство хорошо зарекомендовало себя в повседневной клинической практике и на данный момент применяется при выполнении лапароскопических операций по поводу хиатальных грыж, измерении размеров холедоха у пациентов с холедохолитиазом, измерением размеров культи желудка при резекции его у пациентов с морбидным ожирением. Данный клинический случай доказывает, что получение объективных данных в видеоэндохирургии позволяет выбрать оптимальную тактику лечения заболеваний.

**Ключевые слова:** лапароскопия, грыжа пищеводного отверстия, холедохолитиаз, лапароскоп, круорография

**Для цитирования:** Галимов О.В., Ханов В.О., Сайфуллин Р.Р., Галимов Д.О., Каримов М.А. Измерение анатомических структур во время лапароскопических вмешательств. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):317–319. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-317-319>

**Галимов Олег Владимирович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, e-mail: galimov@mail.ru, orcid.org/0000-0003-4832-1682  
**Ханов Владислав Олегович** — д.м.н., профессор, доцент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, e-mail: khanov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1880-0968  
**Сайфуллин Рустам Рашитович** — врач хирург, аспирант кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, e-mail: rustik\_saiff@mail.ru, orcid.org/0000-0003-1199-8630  
**Галимов Дмитрий Олегович** — студент, e-mail: galimov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-2228-3756  
**Каримов Марат Ахмадович** — клинический ординатор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com, тел.: 8-937-470-71-81, orcid.org/0000-0003-2428-7766

## ANATOMICAL CHANGES DURING LAPAROSCOPIC PROCEDURES

**Galimov Oleg Vladimirovich** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and New Technologies with the Course of Additional Professional Education, e-mail: galimovov@mail.ru, orcid.org/0000-0003-4832-1682

**Khanov Vladislav Olegovich** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases and New Technologies with the Course of Additional Professional Education, e-mail: khanovvo@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1880-0968

**Saifullin Rustam Rashitovich** — Surgeon, Post-graduate student of the Department of Surgical Diseases and New Technologies with the Course of Additional Professional Education, e-mail: rustik\_saifff@mail.ru, orcid.org/0000-0003-1199-8630

**Galimov Dmitry Olegovich** — Student, e-mail: galimovov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-2228-3756

**Karimov Marat Akhmadovich** — Resident of the Department of Surgical Diseases and New Technologies with the Course of Additional Professional Education, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com, tel.: 8-937-470-71-81, orcid.org/0000-0003-2428-7766

*Oleg V. Galimov<sup>1</sup>, Vladislav O. Khanov<sup>1</sup>, Rustam R. Saifullin<sup>1,2</sup>, Dmitry O. Galimov<sup>1</sup>, Marat A. Karimov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University Clinic, 2 Shafiev str., Ufa, 450083, Russian Federation

**Contacts:** Karimov Marat Akhmadovich, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com, tel.: +7 (937) 470-71-81

Determining the exact sizes of anatomical structures play a very important today in laparoscopic surgery. This makes it possible to make a correct selection of gauges of instruments needed, prosthetic materials, and to make decisions regarding the further strategy of the surgical procedure. The device developed at the clinic has proven itself in everyday clinical practices. It is currently used in laparoscopic operations for hiatal hernias, choledoch measurements in patients with choledocholithiasis, stomach stump size measurements during the resection in patients with morbid obesity. The presented clinical case serves to confirm that obtaining objective data in video endoscopic surgery makes it possible to choose the optimal treatment strategy.

**Keywords:** laparoscopy, hiatal hernia, choledocholithiasis, laparoscope, crurorhaphy

**For citation:** Galimov O.V., Khanov V.O., Saifullin R.R., Galimov D.O., Karimov M.A. Anatomical Changes During Laparoscopic Procedures. Creative surgery and oncology. 2019;9(4):317–319. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-317-319>

В лапароскопической хирургии очень важную роль играет определение точных размеров анатомических структур, что дает возможность правильно подобрать необходимые размеры инструментов, протезных материалов, выбрать дальнейшую тактику оперативного вмешательства [1–4]. Например, определение размера пищеводного отверстия диафрагмы важно для выбора метода крурорафии (у пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы) или определения необходимого размера импланта для закрытия дефекта при грыже. Принимая во внимание оптические свойства видеосистемы (лапароскоп — видеокамера — монитор), в зависимости от расстояния от лапароскопа до объекта и угла зрения размеры анатомических структур на мониторе определяют «на глаз» — сопоставляя и сравнивая их с размером хирургического инструмента на экране (например, с размером бранш диссектора или размером клипсы). Очевидно, что субъективная оценка оптических искажений сравниваемых размеров не может характеризовать истинные размеры анатомических структур. Нами предложено устройство для измерения анатомических структур (Патент РФ на изобретение № 2088158). Данное устройство состоит из корпуса, в котором располагаются части подвижной бранши. Перемещение ручки посредством тяги через ось и подвижной бранши приводит к раскрытию измерительного устройства с возможностью располагаться под любым углом от 0 до 90 градусов. Шкала измерительного инструмента градуирована в сантиметрах (от 0 до 10 см). При проведении видеоэндоскопического оперативного вмешательства заявляемое устройство вводится через 5-мм троакар. Посредством тяги на подвижную ручку и одновременного перемещения бранши раскрывается измерительное устройство, которое подводится к измеряемому объекту, и определяется его размер.

Разработанное в клинике устройство хорошо зарекомендовало себя в повседневной клинической практике и в настоящее время применяется при лапароскопических операциях по поводу грыж пищеводного отверстия диафрагмы, определения размеров холедоха у больных холедохолитиазом, измерении размеров культи желудка при резекции у больных с морбидным ожирением. Во всех случаях лапароскопических оперативных вмешательств с использованием заявленного инструмента бригаде хирургов всегда удавалось получить исчерпывающую информацию об истинных размерах анатомических структур, что позволяло выбрать оптимальную лечебную тактику.

Приведем два видеоматериала клинического случая, который наглядно демонстрирует преимущества предложенной методики. Больная Х., 44 г., поступила в клинику с жалобами на болезненную изжогу, отрыжку, усиливающуюся после еды и в горизонтальном положении. Рентгенологически и эндоскопически был выставлен диагноз: скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, осложненная эрозивным рефлюкс-эзофа-

гитом. После клинического, инструментального обследования больная прооперирована в плановом порядке. Под эндотрахеальным наркозом наложен пневмоперитонеум, введены лапароскоп и троакары с манипуляторами. При мобилизации пищеводно-желудочного перехода возникла необходимость определения истинных размеров пищеводного отверстия диафрагмы для определения дальнейших этапов вмешательства. Через 5-мм троакар в правом подреберье заявляемый инструмент вводили в брюшную полость. Измерительный инструмент был раскрыт путем перемещения подвижной ручки. Определяли диаметр пищеводного отверстия диафрагмы (4,5 см) (видео 1). После этого измерительный инструмент был сложен и выведен через 5-мм троакар. Произведено наложение фундопликационной манжеты с последующей задней диафрагмокрурорафией. После контрольного интраоперационного измерения — реконструированное пищеводное отверстие диафрагмы диаметром 2,0 см (видео 2). Послеоперационный период протекал гладко. Каких-либо диспептических расстройств, дисфагии не выявлялось. Выписана на 5-е сутки после операции с выздоровлением. Через год после операции с ней проведена беседа, объективна осмотрена, жалоб не предъявляет. Рентгеноэндоскопически обследована — рецидива заболевания не наблюдается.

Смотреть видео 1 онлайн

Смотреть видео 2 онлайн

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Анищенко В.В., Разумахина М.С., Платонов П.А., Ковган Ю.М. Анализ отдаленных результатов фундопликации при рефлюксной болезни в сочетании и без грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Наука и Мир. 2014;2(11):129–31.
- 2 Галимов О.В., Галлямов Э.А., Голлобов Ю.Н. Устройство для определения размеров анатомических структур при выполнении лапароскопических операций. Патент 7834, Российская Федерация. 1998, Октябрь 16.
- 3 Ратчик В.М., Пролом Н.В., Шевченко Б.Ф., Бабий А.М., Буренко А.Н. Опыт хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы лапароскопическим доступом. Гастроэнтерология. 2017;51(3):171–5. DOI: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112632
- 4 Буриков М.А., Сказкин И.В., Шульгин О.В., Кинякин А.И., Сокиренко И.А., Двуреченский В.В. Алгоритм планирования лапароскопического лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Эндоскопическая хирургия. 2019;25(1):12–6. DOI: 10.17116/endoskop20192501112

## References

- 1 Anishchenko V.V., Razumakhina M.S., Platonov P.A., Kovgan Y.M. The analysis of distant results of fundoplication when suffering from reflux disease in combination or without hiatal hernia. Science and world. 2014;2(11):129–31 (In Russ.).
- 2 Galimov O.V., Gallyamov E.A., Gololobov Yu.N. Device for measuring anatomical structures during laparoscopic surgery. Patent 7834, Russian Federation. 1998 October 16 (In Russ.).
- 3 Ratchik V.M., Prolom N.V., Shevchenko B.F., Babiy A.M., Burenko A.N. The experience of surgical treatment of hiatal hernia with laparoscopic access. Gastroenterology. 2017;51(3):171–5 (In Russ.). DOI: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112632
- 4 Burikov M.A., Skazkin I.V., Shulgin O.V., Kinyakin A.I., Sokirenko I.A., Dvurechensky V.V. Planning of laparoscopic hiatus hernia repair. Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic surgery. 2019;25(1):12–6. DOI: 10.17116/endoskop20192501112



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-320-322>

## КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ОТ СТАНОВЛЕНИЯ К НОВЫМ ГОРИЗОНТАМ

*Ш.Х. Ганцев*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**Для цитирования:** Ганцев Ш.Х. Кафедра онкологии Башкирского государственного медицинского университета: от становления к новым горизонтам. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):320–322. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-320-322>

## DEPARTMENT OF ONCOLOGY OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY: FROM EARLY DAYS TO NEW HORIZONS

*Shamil Kh. Gantsev*

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

**For citation:** Gantsev Sh.Kh. Department of Oncology of Bashkir State Medical University: from Early Days to New Horizons. Creative surgery and oncology. 2019;9(4):320–322. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-320-322>

Начало активного развития онкологии в нашей стране пришлось на 30–40-е годы XX века. Именно тогда хирургическая компонента стала дополняться внедрением принципов консервативной терапии, стала развиваться радиологическая служба, но хирургия все же оставалась приоритетным подходом в лечении злокачественных новообразований, что было продиктовано уровнем знаний и технологий той эпохи. В Республике Башкортостан точки роста и становления онкологической службы также были тесно связаны с передовыми хирургическими базами. В настоящее время с учетом современных достижений в области молекулярной онкологии можно констатировать, что это были подходы симптоматического хирургического лечения. Безусловно, говорить о науке в области онкологии в тот период не приходится, но это был старт развития крупной отрасли медицины, которая в настоящее время по своей актуальности практически вышла на первый план.

Обращаясь к истокам онкологии в Башкирии, следует отметить вклад известного хирурга профессора И.Г. Кадырова, который уже в 40–50-е годы прошлого столетия уделял пристальное внимание организационным вопросам онкологической службы. Он понимал,

что полноценное развитие невозможно без научного поиска и правильной организации. Именно в тот период начинает формироваться онкологическая специфика в хирургическом лечении злокачественных новообразований.

Серьезным драйвером в развитии онкологии в нашей стране стал период становления академической онкологии, когда начали создаваться первые кафедры онкологии при медицинских вузах. Большой вклад в это внес министр здравоохранения СССР академик Б.В. Петровский. Это были 70-е годы, когда мы знали о природе рака значительно меньше, нежели сейчас, это была «макроонкология», когда начали формироваться общая доктрина отечественной онкологии, педагогические школы и научные центры. В этот же период, в 1975 году, при участии академика Н.Г. Гатауллина и профессора Н.П. Никова в Башкирском государственном медицинском университете был создан курс онкологии, который впоследствии был реорганизован в кафедру онкологии.

Первым заведующим кафедрой стал профессор Николай Петрович Ников (1975–1986 гг.). Под его руководством впервые в республике начали проводиться

научно-практические республиканские и межрайонные онкологические конференции. Основным направлением, которым он занимался, в большей степени была практическая онкология. С 1986 по 1989 год кафедрой заведовал доцент М.М. Мурзанов, а в сентябре 1989 года ее возглавил профессор Ш.Х. Ганцев. С тех пор минуло уже 30 лет. За эти годы была проведена колоссальная работа по подготовке кадров, научным исследованиям, развитию организации онкологической службы республики. Кафедра пережила несколько реорганизаций. В 2002 году при кафедре был создан курс онкологии Института последипломного образования, который возглавил и возглавляет по настоящее время доктор медицинских наук, профессор О.Н. Липатов.

На кафедре всегда уделялось большое внимание совершенствованию учебного процесса. С 1989 года онкология преподается по блочному принципу. С 1990 года онкология включена в учебный план на педиатрическом факультете. Онкология является обязательным предметом клинических ординаторов всех специальностей. В 1995 году на кафедре создана лаборатория новых образовательных технологий, на базе которой подготовлен электронный учебник «Онкология» под редакцией академика РАМН В.И. Чиссова и профессора Ш.Х. Ганцева. В 2001 году электронный учебник был переиздан, его презентация состоялась на съезде онкологов России (Казань). В 2003 году на кафедре был издан первый российский электронный учебник «Онкология» с грифом УМО МО РФ, признанный по итогам года лучшим российским учебником. Также в 2003 и 2004 годах были изданы 5 учебных пособий с грифом УМО МО РФ. Достижением за все годы работы кафедры было издание учебника «Онкология» для студентов медицинских вузов России с грифом УМО МО (2004, 2006). Закономерным итогом постоянного совершенствования учебно-методического процесса на кафедре стало то, что решением Проблемной учебно-методической комиссии по онкологии МЗ РФ от 28.06.2005 кафедра онкологии Башкирского государственного медицинского университета признана лучшей кафедрой онкологии среди вузов России за создание учебно-методического комплекса учебник-практикум-атлас на электронных носителях.

В 2007 году был издан практикум по онкологии, а в 2008 году — иллюстрированный атлас по онкологии в соавторстве с академиком М.И. Давыдовым. В 2009 году сотрудники кафедры участвовали в издании модульного практикума по онкологии (под редакцией академика М.И. Давыдова). В 2010 году был издан новый учебник по онкологии (М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев), который был переиздан в 2013 и 2019 годах. В 2020 году выйдет в свет новый учебник «Онкология» по аспектам частной онкологии.

В 2013 году в истории кафедры начался новый виток развития, касающийся научных исследований. Проекты, созданные и разрабатываемые профессором

Ш.Х. Ганцевым, получили статус резидента инновационного центра Сколково, среди них следует отметить «Создание нового метода лечения рака молочной железы на основе препаратов, полученных путем стимуляции и индукции неолимфогенеза», «Создание технологии лечения различных форм онкологических заболеваний, используя новый NF-κB ингибитор». Была проведена большая работа по доказательству состоятельности научных теорий, лежащих в основе этих проектов. Сколковская экспертиза включает в себя комиссионную оценку международной группой независимых ученых, положительное заключение которой, безусловно, является признанием научных результатов.

В 2019 году на средства гранта Российского фонда фундаментальных исследований был издан уникальный атлас «Лимфатический узел и его микроокружение при раке молочной железы», куда вошли результаты 10-летней работы сотрудников кафедры по изучению лимфатической системы при раке. Атлас содержит большое количество оригинальных фотографий и схем, иллюстрирующих анатомию, методы исследования, особенности строения лимфатического аппарата при онкологических заболеваниях.

Отдельно следует отметить, что в конце 2019 года также был заключен договор с международным издательством «Шпрингер» (Springer Nature), одним из ведущих мировых издателей в области исследований, образования и профессиональной деятельности, на издание англоязычного атласа "Atlas of Lymphatic System Cancer — Sentinel Lymph Node, Lymphangiogenesis, and Neolymphogenesis" («Атлас лимфатической системы при раке — сторожевой лимфатический узел, лимфангиогенез, неолимфогенез»). Книга будет доступна в электронных библиотеках и книжных магазинах по всему миру.

В настоящее время можно выделить следующие научные направления кафедры.

- Совершенствование теории метастазирования рака, развития канцероматоза брюшины, роли сторожевого лимфатического узла при раке на основе углубленного изучения вопросов локальной микролимфоциркуляции, неолимфогенеза, неолимфангиогенеза, микроанатомических особенностей строения органов.
- Совершенствование профилактики рака путем создания и внедрения скрининговых программ на основе облачных технологий, методов ранней иммуоферментной диагностики, организации противотабачных и иных мероприятий.
- Совершенствование хирургических (мультиорганных, органосохраняющих) и биотерапевтических методов лечения рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, канцероматоза.
- Разработка и апробация новых противоопухолевых препаратов, совершенствование лекарственных форм на основе нанотехнологий. Повышение биодоступ-

ности фармакопрепаратов при раке за счет совершенствования путей и методов доставки лекарственных средств.

В 2020 году кафедра отметит свое 45-летие. Серьезный срок, за который было сделано многое, прошли подготовку тысячи студентов и врачей, были подготовлены

десятки кандидатов и докторов наук, сформирована научная школа. Ничто не рождается на пустом месте, тот задел, что был сформирован за эти годы, позволяет с уверенностью смотреть в сторону новых горизонтов онкологии как в научных исследованиях, так и в подготовке кадров.

A series of horizontal dotted lines spaced evenly down the page, intended for taking notes.





ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >