

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 10, № 4, 2020
Vol. 10, No. 4, 2020

16+

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

КРЕАТИВНАЯ Хирургия и Онкология

Том 10, № 4, 2020

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», член Европейской ассоциации
урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, дирек-
тор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведую-
щий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической
анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Плечев Владимир Вячеславович,

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор,
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, зав. отделением сердечно-сосудистой
и рентгенхирургии и отделом рентгенхирургических методов
диагностики и лечения

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)
В.А. Вишневский — 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) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор
(Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.
(Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD
(Регенсбург, Германия)
Шигуанг Джао (Shiguang Zhao) — Prof., MD-PhD (Харбин, Китай)

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, Россия, 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

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 10, No. 4, 2020

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

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with a Course of Advanced 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,

Dr. Sci. (Med.), 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,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician 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,

Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Mikhail I. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshkin — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Fedor V. Moiseenko — Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Makhmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksey A. Fokin — Dr. Sci. (Med.), Professor (Chelyabinsk, Russia)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)

Wolf F. Wieland — Prof. Dr. (Regensburg, Germany)

Kazuo Umezawa — Professor (Nakagute, Japan)

Lucas M. Wessel — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Sergey A. Leontyev — Prof. Dr. med. (Leipzig, Germany)

Stefan Post — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Hans J. Schlitt — Prof., MD (Regensburg, Germany)

Shiguang Zhao — Prof., MD-PhD (Harbin, China)

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, Russian Federation

Tel./fax: +7 (347) 273-56-97

<http://surgonco.ru>

e-mail: 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.Н. Сорокин, Е.Б. Шахов, В.С. Захаров, Д.А. Савенков, С.А. Айвазян, А.А. Фролов
Многоцентровой ретроспективный анализ использования устройства «Angioseal»
для осуществления первичного и осложненного гемостаза259

- Ш.Х. Ганцев, О.Н. Липатов, К.В. Меньшиков
Возможности хирургического лечения рака вульвы в условиях пандемии COVID-19264

- А.Л. Ураков
Метод стопроцентного гемостаза270

- В.И. Сахаров, П.И. Миронов, И.А. Руслякова, И.И. Лутфарахманов
Ингаляционный полимиксин в лечении пожилых пациентов
с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*275

- И.И. Чернов, С.Т. Энгиноев, Д.А. Кондратьев, А.А. Зеньков, Д.Г. Тарасов
Наш опыт трансаортального доступа при двухклапанном протезировании281

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- В.С. Пантелеев, М.А. Нартайлаков, М.И. Лукманов, Г.И. Лукманова
Клинический случай эффективной таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза
печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1**A/A287

- О.В. Галимов, В.О. Ханов, Г.С. Мухамедьянов, А.Е. Секундов, Р.Г. Мазитов, М.А. Каримов
Успешный результат хирургического лечения кистозной гипоплазии легкого
на фоне тяжелой коморбидной патологии291

- М.О. Логинов, Э.С. Файзуллин, Д.Ф. Шакуров, Г.У. Мхитарян
Устранение экстравазации IIICCS типа передней межжелудочковой артерии стент-графтом.
Клинический случай.....296

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова
Вероятные механизмы патогенеза COVID-19.....302

- О.А. Бейлерли, И.Ф. Гареев, А.Б. Алышов, В.В. Кудряшов
Микро-РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при медуллобластомах.....311

- Р.Н. Мустафин, Л.В. Халикова, Э.К. Хуснутдинова
Особенности метастазирования рака яичника.....319

- О.Н. Липатов, К.Т. Ахметгареева
Роль генетических мутаций в профилактике злокачественных новообразований
у здорового населения (обзор литературы).....330

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 10, No. 4, 2020

ORIGINAL STUDIES

- Ilya N. Sorokin, Evgeniy B. Shakhov, Vladimir S. Zakharov, Danila A. Savenkov, Sergey A. Ayvazyan, Aleksey A. Frolov
259..... Efficacy of Angio-Seal Device for Primary And Complicated Haemostasis: a Multicentre Retrospective Assay
- Shamil Kh. Gantsev, Oleg N. Lipatov, Konstantin V. Menshikov
264..... Possibilities of Surgical Treatment of Vulva Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic
- Aleksandr L. Urakov
270..... A Technique for Absolute Haemostasis
- Valeriy I. Sakharov, Petr I. Mironov, Irina A. Ruslykova, Ildar I. Lutfarakhmanov
275..... Inhaled Polymyxin in Treatment of Elderly Patients with Severe Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumonia
- Igor I. Chernov, Soslan T. Enginoyev, Dmitry A. Kondratiev, Aleksandr A. Ziankou, Dmitry G. Tarasov
281..... Original Experience of Transaortic Approach in Bivalve Replacement

CLINICAL CASE

- Vladimir S. Panteleev, Mazhit A. Nartaylakov, Murad I. Lukmanov, Gulnur I. Lukmanova
287..... Effective Targeted Chemoprophylaxis of Recurrent Liver Echinococcosis with Haplotype *CYP1A2F1**A/A: a Clinical Case
- Oleg V. Galimov, Vladislav O. Khanov, Gaysar S. Mukhamadyanov, Aleksandr E. Sekundov, Rustam G. Mazitov, Marat A. Karimov
291..... Successful Surgery of Severely Comorbid Cystic Pulmonary Hypoplasia
- Maxim O. Loginov, Eduard S. Fayzullin, Danil F. Shakurov, Garegin U. Mhitarian
296..... Stent-Graft Treatment of Anterior Interventricular Artery Extravasation Type IIICS: a Clinical Case

LITERATURE REVIEW

- Rustam N. Mustafin, Elza K. Khusnutdinova
302..... Probable Mechanisms of COVID-19 Pathogenesis
- Ozal A. Beylerli, Ilgiz F. Gareev, Agash B. Alyshov, Valentin V. Kudriashov
311..... MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets for Medulloblastomas
- Rustam N. Mustafin, Larisa V. Khalikova, Elza K. Khusnutdinova
319..... Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis
- Oleg N. Lipatov, Kamila T. Akhmetgareeva
330..... The Role of Genetic Mutations in the Prevention of Malignant Tumours in a Healthy Population (A Review)

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-259-263>



Многоцентровой ретроспективный анализ использования устройства «Angioseal» для осуществления первичного и осложненного гемостаза

И.Н. Сорокин¹, Е.Б. Шахов^{2,3,6,*}, В.С. Захаров⁴, Д.А. Савенков⁵, С.А. Айвазян¹, А.А. Фролов^{5,6}

¹ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Россия, Нижний Новгород

² Городская клиническая больница № 5, Россия, Нижний Новгород

³ Специализированная кардиохирургическая клиническая больница, Россия, Нижний Новгород

⁴ Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Россия, Нижний Новгород

⁵ Городская клиническая больница № 13, Россия, Нижний Новгород

⁶ Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород

* **Контакты:** Шахов Евгений Борисович, e-mail: es-ngma@yandex.ru, +7 (910) 795-50-79

Сорокин Илья Николаевич — отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-7350-8353

Шахов Евгений Борисович — д.м.н., отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-4967-3252

Захаров Владимир Сергеевич — отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-1121-2597

Савенков Данила Анатольевич — отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0001-7684-6633

Айвазян Сергей Артемович — к.м.н., отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-9642-9754

Фролов Алексей Александрович — к.м.н., отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0001-7228-7563

Аннотация

Введение. Бедренный доступ для эндоваскулярных операций сохраняет свою актуальность, однако его выполнение связано с риском возникновения фатальных и нефатальных осложнений. Современные технологии аппаратного гемостаза, достигаемого с помощью устройства «Angioseal» («Terumo Corporation», Япония), предоставляют возможность снижения числа фатальных и нефатальных осложнений.

Цель исследования. Провести многоцентровую оценку эффективности и безопасности аппаратного закрытия пункционного отверстия с применением устройств «Angioseal» в различных условиях и клинических ситуациях.

Материалы и методы. Проведен многоцентровой ретроспективный анализ 1088 случаев использования устройства «Angioseal» для осуществления «первичного» и «осложненного» аппаратного гемостаза после бедренного доступа в период с 2018 по 2020 год. Средний возраст пациентов составил $62,3 \pm 11,6$ года. Мужчин было 845 (78,0 %), женщин — 243 (22,0 %). В исследовании приняли участие пять центров, осуществляющих плановую и экстренную рентгенэндоваскулярную помощь.

Результаты. Применение устройства «Angioseal» показывает высокую эффективность метода — 97,0 % успеха «первичного» аппаратного гемостаза (1055 случаев из 1088 успешных процедур гемостаза) в условиях различных клинических ситуаций. В структуре осложнений (3,0 %) — тромбоз артерий на стороне доступа составил 5 случаев из 33 наблюдений; остальные варианты осложнений были связаны с геморрагическими событиями (8 случаев) или отказом/повреждением устройства, наблюдаемым в 20 случаях.

Обсуждение. По данным проведенного исследования мы заключили, что случаи «осложненного» аппаратного гемостаза были сопряжены с техническими трудностями применения устройства и требовали заблаговременного планирования. Ключевыми моментами успешного применения устройства «Angioseal» можно считать прямолинейность прохождения якоря устройства по доставляющей трубке через мягкие ткани в просвет сосуда и контроль расположения якоря в сосуде.

Заключение. Конструктивные особенности и методика аппаратного гемостаза с применением устройства «Angioseal» в 97 % случаев позволяют эффективно и безопасно осуществлять первичное закрытие пункционного артериального доступа.

Ключевые слова: эндоваскулярные операции, гемостаз, гемостатические методы, Angioseal, сосудистые закрывающие устройства, послеоперационное кровотечение, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Сорокин И.Н., Шахов Е.Б., Захаров В.С., Савенков Д.А., Айвазян С.А., Фролов А.А. Многоцентровой ретроспективный анализ использования устройства «Angioseal» для осуществления первичного и осложненного гемостаза. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):259–263. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-259-263>

Efficacy of Angio-Seal Device for Primary And Complicated Haemostasis: a Multicentre Retrospective Assay

Ilya N. Sorokin —
Interventional Radiology
Department,
orcid.org/0000-0002-7350-8353

Evgeniy B. Shakhov —
Dr. Sci. (Med.), Interventional
Radiology Department,
orcid.org/0000-0002-4967-3252

Vladimir S. Zakharov —
Interventional Radiology
Department,
orcid.org/0000-0003-1121-2597

Danila A. Savenkov —
Interventional Radiology
Department,
orcid.org/0000-0001-7684-6633

Sergey A. Ayvazyan —
Cand. Sci. (Med.), Interventional
Radiology Department,
orcid.org/0000-0002-9642-9754

Aleksey A. Frolov —
Cand. Sci. (Med.), Interventional
Radiology Department,
orcid.org/0000-0001-7228-7563

Ilya N. Sorokin¹, Evgeniy B. Shakhov^{2,3,6,*}, Vladimir S. Zakharov⁴, Danila A. Savenkov⁵, Sergey A. Ayvazyan¹, Aleksey A. Frolov^{5,6}

¹ Privolzhsky District Medical Centre of the Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Specialist Cardiovascular Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital No. 13, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁶ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Correspondence to: Evgeniy B. Shakhov, e-mail: es-ngma@yandex.ru

Abstract

Background. Femoral approach in endovascular surgery remains relevant being, however, associated with the risk of fatal and non-fatal complications. Modern techniques for instrumental haemostasis achieved with the Angio-Seal device (Terumo Corporation, Japan) provide an opportunity to reduce the number of fatal and non-fatal complications.

Aim. A multicentre assay of the efficacy and safety of instrumental puncture closure using Angio-Seal devices (Terumo Corporation, Japan) in various settings and clinical situations.

Materials and methods. A multicentre retrospective analysis of 1088 use cases of the Angio-Seal device (Terumo Corporation, Japan) for “primary” and “complicated” instrumental haemostasis after femoral access has been conducted for the years 2018–2020. The mean patient age was 62.3 ± 11.6 years, including 845 men (78.0%) and 243 women (22.0%). Five centres for routine and emergency endovascular radiology participated in the study.

Results. The Angio-Seal device (Terumo Corporation, Japan) demonstrated a high method efficiency, with a 97.0% success rate of “primary” instrumental haemostasis (1055 of 1088 total successful haemostatic procedures) in various clinical settings. Arterial thrombosis at the approach side had a 3.0% complication rate (5 of 33 observations), all other complication types associated with haemorrhagic events (8 cases) or device malfunction and damage (20 cases).

Discussion. The assay conducted suggests that the incidence of “complicated” instrumental haemostasis relates to technical drawbacks of the device application that required advance planning. The key identified prerequisites for a successful Angio-Seal application (Terumo Corporation, Japan) are the alignment of anchor tube-delivery through soft tissue into the vessel lumen and its positioning inside the vessel.

Conclusion. The constructive features and instrumental haemostatic technique realised in the Angio-Seal device (Terumo Corporation, Japan) enable an effective and safe primary sealing of arterial puncture site in 97% cases.

Keywords: endovascular surgery, haemostasis, haemostatic techniques, Angio-Seal, vascular sealing devices, postoperative bleeding, postoperative complications

For citation: Sorokin I.N., Shakhov E.B., Zakharov V.S., Savenkov D.A., Ayvazyan S.A., Frolov A.A. Efficacy of Angio-Seal Device for Primary And Complicated Haemostasis: a Multicentre Retrospective Assay. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):259–263. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-259-263>

Введение

Использование бедренной артерии в качестве доступа для эндоваскулярных операций сохраняет свою актуальность [1–6]. Это связано с возможностью применения инструмента крупного диаметра и анатомическими особенностями выполнения процедур: для коронарных вмешательств, на артериях нижних конечностей, висцеральных сосудах и при нейроинтервенциях. Данный доступ связан с определенным риском осложнений [7], в том числе с формированием гематом и псевдоаневризм [8], которые могут повлечь за собой инвалидизацию и смерть пациента. Современные технологии аппаратного гемостаза, достигаемого с помощью использования специализированных устройств, предоставляют возможность снижения числа фатальных и нефатальных осложнений [9]. Так, успешное использование устройства «Angioseal» («Terumo Corporation», Япония) описано в случаях коронарных вмешательств [9], при электрофизиологических процедурах [10], после нейроинтервенций по поводу острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне терапии рекомбинантным активатором тканевого плазминогена и для эндоваскулярной коррекции псевдоаневризм бедренной артерии [11]. Существуют также данные, указывающие на возможные серьезные осложнения, связанные с применением устройства «Angioseal» [12]. Поэтому имеющиеся отдельные одноцентровые исследования и сравнения различных типов устройств в конкретных клинических ситуациях, опубликованные в литературе, не дают ясного ответа на вопрос об эффективности и безопасности применения аппаратного гемостаза в условиях ежедневной практики многопрофильных отделений рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения.

Цель исследования: провести многоцентровую оценку эффективности и безопасности аппаратного закрытия пункционного отверстия с применением устройства «Angioseal» в различных условиях и клинических ситуациях.

Материалы и методы

В рамках исследования на базе пяти многопрофильных отделений рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения был проведен многоцентровой ретроспективный анализ 1088 случаев использования устройства «Angioseal» для осуществления «первичного» и «осложненного» аппаратного гемостаза после бедренного доступа в период с 2018 по 2020 год. Средний возраст пациентов составил $62,3 \pm 11,6$ года. Мужчин было 845 (78 %), женщин — 243 (22 %).

Под «первичным» аппаратным гемостазом мы подразумеваем остановку кровотечения из места пункции непосредственно после извлечения инструмента при завершении лечебной или диагностической манипуляции. Под «осложненным» аппаратным гемостазом мы подразумеваем процесс повторной обтурации места пункции при возобновлении кровотечения после первичного гемостаза и формирования псевдоаневризмы, а также использование одновременно двух устройств

для окклюзии одного пункционного отверстия большего диаметра.

Подразделение видов аппаратного гемостаза на «первичный» и «осложненный» является авторским решением, используемым, ввиду отсутствия в доступной литературе общепринятых классификаций на данную тему, для более детальной оценки эффективности и безопасности закрытия области сосудистого доступа с помощью устройства «Angioseal».

В исследовании был проанализирован опыт закрытия пункционного артериального сосудистого доступа в условиях экстренной и плановой работы отделения РЭДЛ. Так, отделения на базах ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (НОКБ), ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» (ГКБ 13) и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» (ГКБ 5) представили данные об аппаратном гемостазе, выполняемом преимущественно в условиях экстренной медицинской помощи. Отделения на базах ГБУЗ НО «СМКБ» (СМКБ) и ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России (ПОМЦ) представили данные об аппаратном гемостазе, выполняемом преимущественно

Тип вмешательства	Учреждение					Всего, n = 1088
	НОКБ, n = 710	ГКБ 13, n = 264	ГКБ 5, n = 5	СМКБ, n = 49	ПОМЦ, n = 60	
СКГ, абс.	97	30				127 (11,7 %)
ЧКВ, абс.	233	76	5	48	19	381 (35,0 %)
ЦАГ, абс.	160	104				264 (24,3 %)
Операции на сосудах головного мозга, абс.	63	23				86 (7,9 %)
АГ БЦА, абс.		22				22 (2,0 %)
Стентирование сонных артерий, абс.	15				2	17 (1,7 %)
АГ периферические, абс.		3				3 (0,3 %)
Операции на сосудах конечностей, абс.		5			30	35 (3,2 %)
Операции на ОБП, абс.		1				1 (0,1 %)
ЭМА, абс.	142					142 (13,0 %)
РЧА, абс.					7	7 (0,6 %)
ТЛБВП*, абс.				1		1 (0,1 %)
Коррекция псевдоаневризм*, абс.					2	2 (0,2 %)
Осложнения, абс.	3	18	0	9	3	33 (3,0 %)

Примечание. СКГ — селективная коронарография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЦАГ — церебральная ангиография, АГ БЦА — ангиография брахиоцефальных артерий, АГ периферические — ангиография артерий нижних конечностей, ОБП — органы брюшной полости, ЭМА — эмболизация маточных артерий, ТЛБВП — транслюминальная баллонная вальвулопластика, РЧА — радиочастотная абляция при тахикардии; * — случаи осуществления «осложненного» аппаратного гемостаза.
 Notes: СКГ — selective coronary angiography, ЧКВ — percutaneous coronary intervention, ЦАГ — cerebral angiography, АГ БЦА — angiography of the brachiocephalic arteries, АГ периферические — angiography of the arteries of the lower extremities, ОБП — abdominal organs, ЭМА — embolization of the uterine arteries, ТЛБВП — transluminal balloon vulvoplasty, РЧА — radiofrequency ablation for tachyarrhythmias; * — cases of complicated hardware hemostasis.

Таблица 1. Характеристика клинических ситуаций использования аппаратного гемостаза (данные пяти отделений РЭДЛ)
Table 1. Clinical profile of instrumental haemostasis, data from five endovascular radiology centres

в условиях плановой медицинской помощи. Все представленные клинические случаи были связаны с артериальным феморальным доступом.

На основании анализа работы плановых и экстренных отделений рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения (РЭДЛ) нами были выделены тринадцать вариантов вмешательств, при которых использовалось устройство «Angioseal» (табл. 1).

К осложнениям гемостаза отнесены: продолжающееся кровотечение из места пункции, формирование клинически значимой гематомы в области доступа, ретроперитонеальная гематома, тромбоз артерий нижних конечностей на стороне доступа, неэффективный гемостаз, связанный с отказом или повреждением устройства. В процессе нашего исследования был установлен следующий факт — наблюдалось 33 случая осложнений, что составляет 3 % от общего числа выполненных вмешательств.

Результаты

Применение устройства «Angioseal» показывает высокую эффективность метода — 97 % успеха «первичного» аппаратного гемостаза (1055 случаев из 1088 успешных процедур гемостаза) в условиях различных клинических ситуаций. Значительная часть случаев — 39,7 % (433 случая из 1088 наблюдений, включающих ЧКВ, стентирование сонных артерий, операции на сосудах конечностей) имели высокий риск кровотечений, что связано с применением антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота — как монопрепарат, клопидогрел или тикагрелор — как агенты двойной антитромбоцитарной терапии). Диагностические ангиографические процедуры составили 37,9 % (413 случаев из 1088 наблюдений).

В структуре осложнений тромбоз артерий на стороне доступа составил 5 случаев из 33 наблюдений. Остальные варианты осложнений были связаны с геморрагическими событиями (8 случаев) или отказом/повреждением устройства, наблюдаемым в 20 случаях (рис. 1).

В условиях многопрофильных отделений РЭДЛ применение устройства «Angioseal» показало высокую

эффективность и безопасность при осуществлении гемостаза после различных вмешательств, выполненных через бедренный доступ, которая была достигнута в 97 % случаев (в 1055 наблюдений из 1088 случаев). Обращал на себя внимание следующий факт: значительная часть случаев, зарегистрированных как осложнение — 20 наблюдений из 33 случаев, что составляет больше половины, сопряжены с отказом или повреждением устройства. Это можно интерпретировать как нарушение технологии выполнения аппаратного гемостаза, о чем свидетельствует R. Ravi et al. (2015) [12]. Для уменьшения количества таких ситуаций мы можем рекомендовать проведение обучающих семинаров для персонала, а также более тщательный отбор пациентов с планированием алгоритма гемостаза уже на этапе пункции.

Обсуждение

Ключевыми моментами успешного применения устройства «Angioseal» можно считать прямолинейность прохождения якоря устройства по доставляющей трубке через мягкие ткани в просвет сосуда и контроль расположения якоря в сосуде. В ряде случаев нами было отмечено, что перелом мягкой направляющей трубки на фоне изгиба блокирует возможность проведения якоря в просвет сосуда и приводит к отказу устройства (рис. 2).

Это может быть связано со смещением входного отверстия вместе с кожей относительно пункционного отверстия в артерии, что особенно актуально при вмешательствах у пациентов с избыточной массой тела. Что касается контроля расположения якоря в сосуде, R. Ravi et al. (2015) выделяют фиксацию якоря в мелких ветвях и в атеросклеротических бляшках как причину продолжающегося кровотечения после применения устройства «Angioseal» [12, 13].

Наши рекомендации полностью согласуются с мнением S.A. Kennedy et al. (2020), делающих акцент на необходимости тщательной подготовки персонала и более детального обследования пациента перед проведением аппаратного гемостаза [14].

Наблюдаемые нами случаи осложнений закрытия области сосудистой пункции — «осложненного» аппаратного гемостаза включали в себя 1 случай ТЛБВП и 2 случая изоляции псевдоаневризмов. По данным проведенного исследования мы заключили, что случаи «осложненного» аппаратного гемостаза были сопряжены с техническими трудностями применения устройства и требовали заблаговременного планирования. К подобному заключению в своей работе приходят и F. Frenzel et al. (2020), проводящие детальный анализ собственных осложнений [15].

Заключение

Конструктивные особенности и методика аппаратного гемостаза с применением устройства «Angioseal» в 97 % случаев позволяют эффективно и безопасно осуществлять первичное закрытие пункционного артериального доступа.

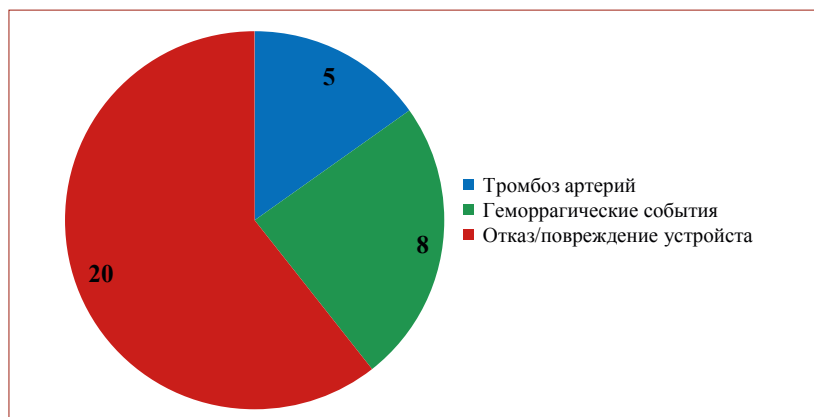


Рисунок 1. Структура осложнений аппаратного гемостаза (число случаев)
Figure 1. Structure of instrumental haemostatic complications, number of cases

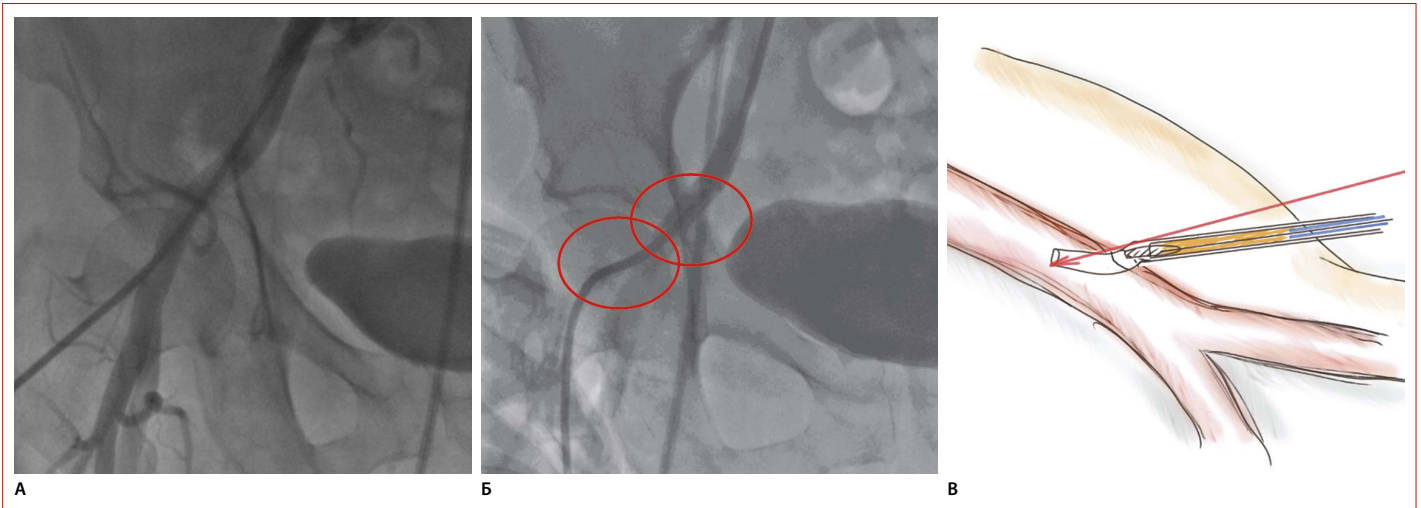


Рисунок 2. Причины отказа устройства «Angioseal»: А) прямолинейный ход рабочего интродьюсера 6F для осуществления внутрисосудистого доступа; Б) изгибы доставляющей трубки устройства «Angioseal» после замены рабочего интродьюсера; В) схематичное изображение области перелома и блокирования якоря

Figure 2. Causes of Angio-Seal 6F malfunction (Terumo Corporation, Japan): А) straight run of 6F insertion sheath (Terumo Corporation, Japan) for intravascular approach; Б) bends of Angio-Seal 6F carrier tube (Terumo Corporation, Japan) upon working sheath replacement; В) schematic of fracture area and anchor blockage

Сохраняющаяся актуальность использования бедренного доступа в условиях многопрофильных отделений РЭДЛ требует достаточной подготовки персонала, а также более детального обследования пациента перед проведением аппаратного закрытия пункционного отверстия для сокращения случаев «осложненного» аппаратного гемостаза.

Методика закрытия пункционного доступа с применением устройства «Angioseal» может являться перспективным решением для эндоваскулярной коррекции возможных осложнений, связанных с бедренным доступом, что требует дальнейшего исследования.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Noori V.J., Eldrup-Jørgensen J. A systematic review of vascular closure devices for femoral artery puncture sites. *J Vasc Surg.* 2018;68(3):887–99. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.05.019
- Kaur N., Sihag B.K., Panda P., Naganur S., Barwad P. Large arteriotomies closure using a combination of vascular closure devices during TEVAR/EVAR: A single centre experience. *Indian Heart J.* 2020;72(4):293–5. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.06.008
- Barrette L.X., Vance A.Z., Mantell M.P., Kratz K.M., Redmond J.W., Clark T.W.I. Safety and efficacy of arterial closure devices following antegrade femoral access: a case-control study. *Vasc Endovascular Surg.* 2020;54(7):612–7. DOI: 10.1177/1538574420941298
- Hadziomerovic A., Jetty P., Gupta A. Angioseal-assisted closure of iatrogenic refractory femoral arterial pseudoaneurysm: a novel technique. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(6):e55–7. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.265
- Brancheau D., Sarsam S., Assaad M., Zughuib M. Accelerated ambulation after vascular access closure device. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12(5):141–4. DOI: 10.1177/1753944718756604
- Kim S.H., Behnes M., Baron S., Shchetynska-Marinova T., Uensal M., Mashayekhi K., et al. Extravascular compared to intravascular femoral closure is associated with less bleeding and similar MACE after percutaneous coronary intervention. *Int J Med Sci.* 2019;16(1):43–50. DOI: 10.7150/ijms.29253
- Dencker D., Pedersen F., Engstrøm T., Kober L., Højberg S., Nielsen M., et al. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: A Danish register study. *Int J Cardiol.* 2015;202:604–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.018
- Stone P.A., Campbell J.E., AbuRahma A.F. Femoral pseudoaneurysms after percutaneous access. *J Vasc Surg.* 2014;60:1359–66. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.07.035
- Wu P.J., Dai Y.T., Kao H.L., Chang C.H., Lou M.F. Access site complications following transfemoral coronary procedures: comparison between traditional compression and angioseal vascular closure devices for haemostasis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:34. DOI: 10.1186/s12872-015-0022-4
- Maraj I., Budzikowski A.S., Ali W., Mitre C.A., Kassotis J. Use of vascular closure device is safe and effective in electrophysiological procedures. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43(2):193–5. DOI: 10.1007/s10840-015-0005-5
- Janssen H., Killer-Oberpfalzer M., Lange R. Closure of large bore 9 F arterial puncture sites with the AngioSeal STS device in acute stroke patients after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). *J Neurointerv Surg.* 2019;11(1):28–30. DOI: 10.1136/neurint-surg-2018-013829
- Ravi R., Chan T.Y., Shaikh U.H., McWilliams R.G. Ultrasound-guided angio-seal deployment. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(3):444–6. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.10.011
- Robben J., Shammas N.W. Novel technique to treat common femoral artery pseudoaneurysm using angio-seal closure device. *Int J Angiol.* 2016;25:266–70. DOI: 10.1055/s-0034-1382100
- Kennedy S.A., Rajan D.K., Bassett P., Tan K.T., Jaber A., Mafeld S. Complication rates associated with antegrade use of vascular closure devices: a systematic review and pooled analysis. *J Vasc Surg.* 2020; S0741-5214(20)32057–7. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.08.133
- Frenzel F., Fries P., Shayesteh-Kheslat R., Buecker A., Massmann A. Single Angio-Seal vascular closure device for transfemoral access exceeding 8F. *J Cardiol.* 2020;76(2): 211–6. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.02.024

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-264-269>

Возможности хирургического лечения рака вульвы в условиях пандемии COVID-19

Ганцев Шамиль
Ханафиевич —
д.м.н., профессор, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО,
orcid.org/0000-0003-2047-963X

Липатов Олег
Николаевич —
д.м.н., профессор, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО,
orcid.org/0000-0002-8867-504X

Меньшиков Константин
Викторович —
к.м.н., доцент, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО, отдел
химиотерапии,
orcid.org/0000-0003-3734-2779

Ш.Х. Ганцев¹, О.Н. Липатов¹, К.В. Меньшиков^{1,2,*}

¹Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

²Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

Введение. В конце 2019 года в Китайской Народной Республике выявлена новая коронавирусная инфекция. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19. В течение 2018 года выявлено 2068 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы, пик заболеваемости приходится на возраст 75–79 лет. Основным методом лечения пациенток с диагнозом рака вульвы (РВ) — хирургический. По мнению большинства авторов, хирургическое лечение — единственный метод, позволяющий достичь хороших отдаленных результатов. Одним из методов уменьшения объема хирургического лечения пациенток с данным диагнозом является селективная биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ).

Цель исследования: применение методики определения СЛУ при РВ с целью снижения объемов оперативного лечения, хирургических осложнений и длительности госпитализации в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Представлен опыт хирургического лечения 19 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы. Все пациентки находились в зоне риска по осложненному течению COVID-19 ввиду возраста и сопутствующей патологии. В 13 случаях произведена вульвэктомия с биопсией сторожевого лимфатического узла. Детекция СЛУ проводилась методом радиоизотопной лимфосцинтиграфии.

Результаты и обсуждение. Отмечено уменьшение сроков госпитализации в этой группе больных и отсутствие хирургических осложнений, характерных для лимфаденэктомий. Также немаловажным фактором является сокращение сроков нахождения пациенток в стационаре.

Заключение. Сокращение времени госпитализации в условиях пандемии COVID-19 является актуальной задачей. Методика определения СЛУ у пациенток с инвазивным плоскоклеточным раком вульвы с T1A–T2 является эффективной, позволяющей сократить объем оперативного лечения. Вульвэктомия с определением СЛУ представляет собой операцию выбора в условиях жестких противоэпидемиологических мероприятий при пандемии COVID-19.

Ключевые слова: рак вульвы, COVID-19, коронавирусная инфекция, сторожевой лимфатический узел, вульвэктомия, лимфосцинтиграфия, лимфаденэктомия

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Меньшиков К.В. Возможности хирургического лечения рака вульвы в условиях пандемии COVID-19. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):264–269. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-264-269>

Possibilities of Surgical Treatment of Vulva Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic

Shamil Kh. Gantsev¹, Oleg N. Lipatov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Shamil Kh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0003-2047-963X

Oleg N. Lipatov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0002-8867-504X

Konstantin V. Menshikov —
Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Department of Chemotherapy,
orcid.org/0000-0003-3734-2779

Abstract

Background. At the end of 2019, a new coronavirus infection emerged in the People's Republic of China. On March 11, 2020, the World Health Organization announced the start of the COVID-19 pandemic. During 2018, 2068 patients with malignant neoplasms of the vulva were identified, with the majority of patients aged 75–79 years. Surgical treatment is currently the main treatment method for vulva cancer (VC) patients. According to most authors, surgical treatment is the only method providing good long-term results. One of the approaches to reducing the volume of surgical treatment in such patients is the selective biopsy of the sentinel lymph node (SLN).

Aim. To apply the method of SLN biopsy in VC patients with the purpose of reducing the amount of surgical treatment and surgical complications, as well as shortening hospital stay in the context of the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. This paper presents the results of surgical treatment of 19 patients with malignant neoplasms of the vulva. All the patients were at risk for a complicated course of COVID-19 due to age and concomitant pathologies. In 13 cases, vulvectomy with SLN biopsy was performed. SLN biopsy was performed by radioisotope lymphoscintigraphy.

Results and discussion. A decrease in the duration of hospital stay and the absence of surgical complications characteristic of lymphadenectomies were noted.

Conclusion. Reducing the duration of hospital stay in the context of the COVID-19 pandemic is an urgent task. The method of SLN biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the vulva with T1A — T2 was found to be effective, allowing the amount of surgical treatment to be reduced. Vulvectomy accompanied by SLN biopsy is the surgical treatment of choice in the context of strict anti-epidemiological measures in the COVID-19 pandemic.

Keywords: vulvar cancer, COVID-19, coronavirus infection, sentinel lymph node, vulvectomy, lymphoscintigraphy, lymphadenectomy

For citation: Gantsev Sh.Kh., Lipatov O.N., Menshikov K.V. Possibilities of Surgical Treatment of Vulva Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):264–269. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-264-269>

Введение

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике выявлена новая коронавирусная инфекция, возбудителю дано временное название 2019-nCoV. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [1–3].

У людей в пожилом возрасте и больных с хроническими заболеваниями, несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев COVID-19 протекает как обычная простуда, в связи с низкой активностью иммунной системы высок риск развития осложнений. Особенно у онкологических больных в связи с иммуносупрессией на фоне специфического лечения данная инфекция может вызывать серьезные осложнения [4, 5].

В группу риска по COVID-19 попадают 86 847 пациентов, состоящих на диспансерном учете по поводу злокачественных новообразований в Республике Башкортостан. Основное количество онкологических больных находятся на диспансерном учете в ремиссии, им необходимо регулярно проходить обследования, чтобы не упустить рецидив.

14 008 пациентам в 2019 году впервые поставлен диагноз злокачественного новообразования, большинство из них находятся в активной фазе лечения, амбулаторно или в порядке госпитализации.

Злокачественные опухоли наружных половых органов встречаются достаточно редко. В течение 2018 года выявлено всего 2068 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы, пик заболеваемости приходится на возраст 75–79 лет. Удельный вес составил 0,61 %. Следует отметить, что 166 пациенток выявлено в возрасте до 50 лет. Самая распространенная опухоль — это инвазивный плоскоклеточный рак [6].

В период с 2015 по 2019 год в Республике Башкортостан у 324 пациенток были выявлены злокачественные новообразования наружных женских половых органов. Ежегодно регистрируется в среднем 60 случаев рака вульвы (РВ). Возраст пациенток с этой локализацией находится в диапазоне от 32 до 85 лет. Пациенток в возрастной группе старше 60 лет выявлено 240 (74 %). Наибольшее количество больных было в возрастных группах 61–69 (42 %) и 71–79 лет (41 %), а женщин 50–60 лет — 15 %. Таким образом, большинство пациенток с диагнозом РВ находятся в группе риска по осложненному течению COVID-19 [7, 8]. Пациентки, страдающие РВ, по мнению некоторых авторов, относятся к так называемой гериатрической гинекологии. Кроме того, высокая агрессивность этого вида рака затрудняет принятие решения об отсрочке начала лечения, как хирургического, так и химиолучевого [9].

Хирургический метод лечения РВ не потерял свою актуальность и в настоящее время, несмотря на достижения в радиационной медицине и лекарственном

лечении опухолей. Хирургический метод используется как самостоятельно при локализованных формах, так и как ведущий компонент комбинированного и комплексного лечения местно-распространенных стадий рака [10–13]. Радикальная вульвэктомия с «одноблочной» пахово-бедренной лимфаденэктомией (ЛАЭ) является операцией выбора при РВ и обеспечивает пятилетнюю выживаемость пациенток на уровне 65–70 %.

Одномоментная радикальная вульвэктомия с «одноблочной» пахово-бедренной ЛАЭ — довольно травматичная операция. Послеоперационный период сопровождается целым спектром осложнений, к которым относят прежде всего длительность восстановления. Также характерны такие осложнения, как длительная лимфорея, заживление вторичным натяжением, раневая инфекция. Средняя продолжительность нахождения пациенток в стационаре после радикальной вульвэктомии достигает 30 и более суток.

Уменьшение времени нахождения пациенток с диагнозом РВ в стационаре является актуальной задачей во время пандемии COVID-19. Одним из способов уменьшения длительности госпитализации является оптимизация объема хирургического лечения без ущерба радикальности. Тренд, направленный на сокращение объема операций, позволяет достичь сопоставимых отдаленных результатов, особенно при проведении адъювантной терапии.

Для хирургического лечения РВ актуальной является детекция сторожевого лимфоузла (СЛУ). Известно несколько методик определения СЛУ. В практической деятельности чаще используются такие методы, как непрямо контрастная лимфография и радионуклидный способ.

Поскольку ожидается, что пандемия COVID-19 останется актуальной в течение достаточно долгого времени, отсутствие конкретных рекомендаций по РВ, ориентированных в контексте пандемии, затрудняет оказание медицинской помощи этой группе пациенток.

Цель исследования: применение методики определения СЛУ при РВ с целью снижения объемов оперативного лечения, хирургических осложнений и длительности госпитализации в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы

На базе отделения оперативной онкогинекологии Республиканского клинического онкологического диспансера за период с января по апрель 2020 года проведено хирургическое лечение 19 пациенткам со злокачественными новообразованиями вульвы. По морфологической принадлежности опухоли в 18 случаях выявлен инвазивный плоскоклеточный рак, в 1 случае — меланома вульвы.

Медиана возраста пациенток на момент оперативного лечения составила 72,3 года. Все пациентки имели сопутствующие заболевания. Заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь — 82,5 %, атеросклероз — 76,3 %; заболевания органов дыхания — 56,5 %; заболевания органов пищеварения — 28,4 %, ожирение — 65,4 % пациенток, сахарный

диабет — 35,5 %. Все пациентки находились в зоне риска по осложненному течению COVID-19.

В таблице 1 представлено распределение больных по стадиям и возрасту.

С первичной опухолью T2 выявлено 7 пациенток, T1A — 5 пациенток. В возрастной группе старше 60 лет находились большинство пациенток — 13.

У 14 пациенток на момент оперативного лечения признаков метастазов в регионарные лимфатические узлы не было выявлено как клинически, так и по данным инструментальных методов исследования. В этой группе пациенткам произведена операция в объеме вульвэктомии с детекцией СЛУ. Метод определения СЛУ — радионуклидный способ. Методика выполнения радиоизотопной лимфосцинтиграфии стандартная. Радиофармпрепарат (РФП) вводился в 4 точки вокруг первичной опухоли вульвы, отступая от видимых границ опухоли на 1 см (рис. 1).

Выявление СЛУ проводилось портативным гамма-сканером, через отдельный разрез в паховой области выполнялась селективная биопсия сигнального лимфоузла. Сигнальным лимфоузлом считался лимфоузел с самым большим накоплением РФП (рис. 2).

СЛУ направлялся на срочное патоморфологическое исследование, в 1 случае выявлен микрометастаз плоскоклеточного рака. Пациентке в этом случае произведена вульвэктомия с пахово-бедренной ЛАЭ со стороны поражения.

В оставшихся 4 случаях произведена стандартная операция — вульвэктомия с пахово-бедренной ЛАЭ. В этой группе наличие метастатических паховых лимфоузлов подтверждено данными инструментальных методов исследования и верифицировано цитологически.

Результаты и обсуждение

Течение послеоперационного периода и количество осложнений у пациенток, перенесших стандартную вульвэктомию с биопсией СЛУ, соответствовало течению

Стадия (FIGO)	Возраст, лет					Всего
	До 49	50–59	60–69	70–79	80 и старше	
T1A	-	1	2	1	1	5
T1B	-	1	2	1	-	4
T2	1	2	1	2	1	7
T3	-	-	1	1	-	2

Таблица 1. Распределение больных РВ по возрасту, стадиям заболевания по критерию T
Table 1. Distribution of VC patients by age, stages of the disease according to the T criterion

у пациенток после простой вульвэктомии. Наличие дополнительно хирургического доступа в паховой области минимальных размеров не вызвало роста количества послеоперационных осложнений, не потребовало дополнительных мероприятий по послеоперационному уходу.

Средняя продолжительность нахождения пациенток в стационаре после вульвэктомии с пахово-бедренной ЛАЭ составила 28 дней. Для пациенток, перенесших вульвэктомию с биопсией СЛУ, данный показатель — 9 дней.

Хирургических осложнений раннего послеоперационного периода в обеих группах не отмечено.

По мнению некоторых авторов, стандартная вульвэктомия при РВ должна выполняться в любом случае и эта операция не терпит отсрочки [14]. Вульвэктомия должна выполняться с отрицательными хирургическими краями. Процедура определения СЛУ должна быть выполнена у всех пациенток с клинически статусом по критерию «N» 0, которые отвечают стандартным критериям (однофокусное поражение с первичной опухолью менее 4 см). Пациенткам, не соответствующим критериям по биопсии СЛУ, необходимо проводить стандартную вульвэктомию с ЛАЭ.



Рисунок 1. Введение радиоизотопа паратуморально
Figure 1. Paratumoral introduction of a radioisotope



Рисунок 2. Удаленный лимфоузел
Figure 2. Lymph node removed

Однако с учетом тяжелого течения послеоперационного периода, по мнению итальянских онкогинекологов, возможно проводить этой группе пациенток биопсию СЛУ после рассмотрения на мультидисциплинарной комиссии [15].

Также тщательное обследование пациенток на догоспитальном этапе с использованием методов МРТ, ПЭТ КТ зон регионарного лимфооттока позволяет более точно установить распространенность заболевания и ограничить показания к проведению различных видов ЛАЭ [16].

По мнению ученых из университетской клиники Gemelli (Италия), являющейся крупным центром в области онкогинекологии, биопсия СЛУ как способ хирургического стадирования может применяться у пациенток стадией III по FIGO с локализацией опухоли на противоположной стороне [14].

Заключение

Влияние пандемии COVID-19 на лечение злокачественных новообразований и последствия, к которым приводят ограничения, трудно прогнозировать. Пандемия COVID-19 в мире заставила пересмотреть подходы к лечению онкологических заболеваний. Особенно это коснулось таких вопросов, как диспансеризация здорового населения, раннее выявление злокачественных новообразований, проведение обширных хирургических вмешательств и агрессивной системной терапии. Решения, принятые в апреле и мае 2020 года, были обоснованы на момент первой волны пандемии, но они не учитывали столь продолжительный срок. Как сама пандемия, так и в большей степени противоэпидемиологические мероприятия заставляют пересмотреть подходы к оказанию помощи пациенткам с гинекологическим раком. Онкогинекологические злокачественные новообразования в большинстве случаев относятся к высокоагрессивным, за исключением, пожалуй, высокодифференцированных эндометриальных карцином, где проведение гормонотерапии является адекватным методом лечения. Плоскоклеточный инвазивный рак вульвы — это заболевание с достаточно агрессивным течением, требующее безотлагательного начала лечения. Контингент пациенток с диагнозом рака вульвы — это старшая возрастная группа, отягощенная соматически, находящаяся в зоне риска по тяжелому течению COVID-19. Сокращение времени госпитализации пациенток с этой патологией в условиях пандемии COVID-19, а также уменьшение объема хирургического лечения без ухудшения отдаленных результатов являются актуальной задачей. Определение и селективная биопсия СЛУ у пациенток с инвазивным плоскоклеточным раком вульвы с T1A–T2 — эффективный способ, позволяющий уменьшить объем операции без ухудшения непосредственных и отдаленных результатов. Вульвэктомия с определением СЛУ является операцией выбора в условиях жестких противоэпидемиологических мероприятий при пандемии COVID-19.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006–11. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378
- 2 Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- 3 Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41:145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- 4 Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(3):233–40. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-3-233-240
- 5 Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Рошин Д.О., Костин А.А., Алексеева Г.С., Хороненко В.Э. и др. Ремоделирование онкологической службы в условиях пандемии COVID-19 в федеральном научном центре I-го уровня. *Исследования и практика в медицине.* 2020;7(2):10–21. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-1
- 6 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- 7 Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М.: Минздрав РФ; 2020. 236 с.
- 8 Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Пушкарев В.А., Меньшикова И.А., Липатов Д.О. Распространение рака вульвы у пациентов Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s1):88.
- 9 Ramirez P.T., Chiva L., Eriksson A.G.Z., Frumovitz M., Fagotti A., Gonzalez Martin A., et al. COVID-19 global pandemic: options for management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(5):561–3. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001419
- 10 Raimond E., Delorme C., Ouldamer L., Carcopino X., Bendifallah S., Touboul C., et al. Surgical treatment of vulvar cancer: impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(11):2109–14. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.005
- 11 Мухин А.А., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Губайдуллина Т.Н., Кравченко Г.Р., Саевец В.В. и др. Хирургическое лечение больных раком вульвы. *Вопросы онкологии.* 2018;64(2):190–5.
- 12 Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N., Weigel M.T., Jonat W., Mundhenke C., et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015;7:305–13. DOI: 10.2147/IJWH.S68979
- 13 Ghebre R.G., Posthuma R., Vogel R.I., Geller M.A., Carson L.F. Effect of age and comorbidity on the treatment and survival of older patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):595–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.005
- 14 Garganese G., Tagliaferri L., Fragomeni S.M., Lancellotta V., Colloca G., Corrado G., et al. Personalizing vulvar cancer workflow in COVID-19 era: a proposal from Vul.Can MDT. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(10):2535–45. DOI: 10.1007/s00432-020-03312-9
- 15 Alongi P., Laudicella R., Desideri I., Chiaravallotti A., Borghetti P., Quartuccio N., et al. Positron emission tomography with computed tomography imaging (PET/CT) for the radiotherapy planning definition of the biological target volume: PART 1. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;140:74–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.011
- 16 Garganese G., Collarino A., Fragomeni S.M., Rufini V., Perotti G., Gentileschi S., et al. Groin sentinel node biopsy and ¹⁸F-FDG PET/CT-supported preoperative lymph node assessment in cN0 patients with vulvar cancer currently unfit for minimally invasive inguinal surgery: The GroSNaPET study. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(9):1776–83. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.06.018

References

- 1 Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006–11. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378
- 2 Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- 3 Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41:145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- 4 Gantsev S.K., Menshikov K.V. Oncological care during the Covid-19 pandemic (literature review). *Creative surgery and oncology.* 2020;10(3): 233–40 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-202010-3-233-240
- 5 Kaprin A.D., Gameeva E.V., Roshchin D.O., Kostin A.A., Alekseeva G.S., Khoronenko V.E., et al. Remodeling the cancer service in the context of the COVID-19 pandemic at the Federal research center of the 1st level. *Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(2):10–21 (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-1
- 6 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.) State of cancer care for population in Russia in 2018. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019 (In Russ.).
- 7 Temporary guidelines: the prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-2019). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 236 p. (In Russ.).
- 8 Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Pushkarev V.A., Menshikova I.A., Lipatov D.O. The extension of vulvar cancer in patients of the Republican Clinical Oncological Dispensary in Ufa. *Malignant neoplasms.* 2020;10(3s1):88 (In Russ.).
- 9 Ramirez P.T., Chiva L., Eriksson A.G.Z., Frumovitz M., Fagotti A., Gonzalez Martin A., et al. COVID-19 global pandemic: options for management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(5):561–3. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001419
- 10 Raimond E., Delorme C., Ouldamer L., Carcopino X., Bendifallah S., Touboul C., et al. Surgical treatment of vulvar cancer: impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(11):2109–14. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.005
- 11 Mukhin A.A., Zharov A.V., Chernova L.F., Gubaidullina T.N., Kravchenko G.R., Saevets V.V., et al. Surgical treatment of patients with cancer of the vulva. *Problems in oncology.* 2018;64(2):190–5 (In Russ.).
- 12 Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N., Weigel M.T., Jonat W., Mundhenke C., et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015;7:305–13. DOI: 10.2147/IJWH.S68979
- 13 Ghebre R.G., Posthuma R., Vogel R.I., Geller M.A., Carson L.F. Effect of age and comorbidity on the treatment and survival of older patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):595–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.005
- 14 Garganese G., Tagliaferri L., Fragomeni S.M., Lancellotta V., Colloca G., Corrado G., et al. Personalizing vulvar cancer workflow in COVID-19 era: a proposal from Vul.Can MDT. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(10):2535–45. DOI: 10.1007/s00432-020-03312-9
- 15 Alongi P., Laudicella R., Desideri I., Chiaravallotti A., Borghetti P., Quartuccio N., et al. Positron emission tomography with computed tomography imaging (PET/CT) for the radiotherapy planning definition of the biological target volume: PART 1. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;140:74–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.011
- 16 Garganese G., Collarino A., Fragomeni S.M., Ruffini V., Perotti G., Gentileschi S., et al. Groin sentinel node biopsy and ¹⁸F-FDG PET/CT-supported preoperative lymph node assessment in cN0 patients with vulvar cancer currently unfit for minimally invasive inguinal surgery: The GroSNaPET study. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(9):1776–83. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.06.018



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-270-274>

Метод стопроцентного гемостаза

Ураков Александр
Ливиевич —
д.м.н., профессор, кафедра
общей и клинической фарма-
кологии,
orcid.org/0000-0002-9829-9463

*А.Л. Ураков**

Ижевская государственная медицинская академия, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск

* **Контакты:** Ураков Александр Ливиевич, e-mail: urakoval@live.ru

Аннотация

Введение. Острые кровотечения, возникающие из паренхиматозных органов при ушибах мягких тканей твердыми тупыми предметами, разрезах колюще-режущими предметами и разрывах пулями и осколками, часто угрожают жизни пострадавших из-за гипоксии на фоне геморрагического шока. Гипоксия и геморрагический шок развиваются из-за непрерывного истечения крови из множества зияющих кровеносных сосудов, лишенных способности сужаться. Безопасный и эффективный метод хирургического органосохраняющего лечения паренхиматозных кровотечений окончательно не разработан.

Материалы и методы. Проведен обзор научной и патентной литературы по способам гемостаза при кровотечениях из паренхиматозных органов путем локальных хирургических воздействий, дополненных локальными охлаждениями и нагреваниями. Исследование проведено с использованием баз данных Espacenet, Google Patent, eLibrary, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed.

Результаты и обсуждение. Показано, что в конце XX века в России был предложен оригинальный способ остановки паренхиматозного кровотечения. Метод основан на поперечном безопасном сдавливании органа в области сосудистого ствола, обеспечивающем безопасную ишемию травмированной части органа, и локальном нагревании раневой поверхности, обеспечивающем активацию свертывания крови. Сдавливание органа осуществляется с помощью хирургического инструмента, который обычно используется для мягкого сдавливания желудка и кишки. Механическое сдавливание органа осуществляется с силой, обеспечивающей полное пережатие его кровеносных сосудов и остановку вытекания крови из зияющих кровеносных сосудов раны. Локальная гипертермия раневой поверхности осуществляется с помощью прикладывания к ней твердого стерильного предмета с ровной гладкой и скользкой поверхностью при температуре +42...+45 °С. Ишемия и нагревание кровотока части паренхиматозного органа прекращаются через 5–15 минут. Критерием адекватности метода является полный гемостаз.

Заключение. Показано, что для достижения максимально быстрого кровоостанавливающего эффекта во всех случаях паренхиматозных кровотечений нет альтернативы немедленному прекращению кровоснабжения раневой поверхности, дополненному ее нагреванием до +42...+45 °С вплоть до наступления окончательного гемостаза. Для профилактики развития послеоперационных спаек в брюшной полости предложено завершать хирургическую операцию орошением всей поверхности брюшины раствором 50 % глицерина при pH 7,4 и температуре +37...+42 °С.

Ключевые слова: паренхиматозные кровотечения, локальный гемостаз, хирургическое лечение, экстренная помощь, геморрагический шок, спайки

Для цитирования: Ураков А.Л. Метод стопроцентного гемостаза. 2020;10(4):270–274. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-270-274>

A Technique for Absolute Haemostasis

Aleksandr L. Urakov*

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

* **Correspondence to:** Aleksandr L. Urakov, e-mail: urakoval@live.ru

Aleksandr L. Urakov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General and Clinical
Pharmacology,
orcid.org/0000-0002-9829-9463

Abstract

Background. Acute bleeding of parenchymal organs in blunt soft tissue traumas, sharp force injuries, bullet and shrapnel wounds is often life-threatening due to hypoxia combined with haemorrhagic shock. Hypoxia and haemorrhagic shock develop due to a continuous blood outflow from multiple gaping non-contractile blood vessels. A safe and effective organ-preserving surgery in parenchymal haemorrhage has not been developed to date.

Materials and methods. A survey of scientific and patent literature has been conducted on techniques for parenchymal bleeding haemostasis based on topical cooling and heating-aided surgical interventions. Sources were mined in the Espacenet, Google Patent, eLibrary, Google Scholar, Web of Science, Scopus and PubMed databases.

Results and discussion. An original method for parenchymal bleeding arrest was proposed in Russia at the end of the 20th century. The method is based on a safe transverse organ compression at vascular trunk to provide safe ischemia of the injured organ portion and using topical wound heating to trigger blood clotting. The compression is done with a surgical tool usually used for a gentle gastric or gut constriction. Mechanical compression is applied at a force that ensures a complete constriction of the organ's blood vessels arresting blood outflow from gaping vessels of the wound. Local hyperthermia of the wound surface is provided by a solid sterile object application with a smooth and slippery surface at +42–45 °C. Ischaemia and heating of the bleeding part of parenchymal organ are halted in 5–15 min. An adequacy criterion for the method is absolute haemostasis.

Conclusion. An immediate arrest of blood supply to the wound surface complemented by heating at +42–45°C until absolute haemostasis has been shown a sole rapid haemostatic technique effective in all forms of parenchymal haemorrhage. The entire peritoneal surface irrigation with 50% glycerol of pH 7.4 at +37–42 °C is advised to prevent postoperative abdominal adhesions at completion of surgery.

Keywords: parenchymal haemorrhage, local haemostasis, surgical treatment, emergency care, haemorrhagic shock, adhesions

For citation: Urakov A.L. A Technique for Absolute Haemostasis. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):270–274. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-270-274>

Введение

На сегодня общепринятая медицинская технология неотложного лечения потенциально опасных для жизни паренхиматозных кровотечений, вызванных ушибами мягких тканей твердыми тупыми предметами, разрезами колюще-режущими предметами и разрывами пулями и осколками, включает борьбу за жизнь пострадавшего из-за угрозы гипоксии, развивающейся на фоне геморрагического шока, возникающего вследствие массивной кровопотери, и борьбу с неукротимым истечением крови из множества зияющих кровеносных сосудов, лишенных сосудосуживающей способности [1, 2]. При этом современные методы борьбы с гипоксией основаны на искусственной вентилизации легких дыхательными газами; методы борьбы с геморрагическим шоком основаны на внутривенном введении инфузионных растворов и/или трансфузии донорской крови [3, 4]; а методы борьбы с паренхиматозным кровотечением основаны на селективной артериальной эмболизации, которая в последние годы заменила собой спленэктомия [5]. Однако медицинская технология экстренной помощи пострадавшим при паренхиматозных кровотечениях не доведена до совершенства [6]. В частности, инфузионная терапия опасна угнетением свертывания крови из-за водного разведения ее плазмы, а гемотрансфузия опасна инфекционным заражением, острой гемолитической реакцией, анафилактическим шоком и другими осложнениями [7–10]. В свою очередь, селективная артериальная эмболизация опасна артериальным кровотечением, чрезмерно длительной ишемией и некрозом части кровоточащего органа [11, 12]. Поэтому при паренхиматозных кровотечениях современные медицинские технологии нередко ухудшают здоровье пострадавших. В связи с этим **целью исследования** является предложение альтернативного метода гемостаза, который обеспечивает экстренную остановку паренхиматозного кровотечения без разведения плазмы крови, гемолиза эритроцитов и инфекционного заражения пациента.

Материалы и методы

Изучение научной и патентной информации, посвященной оригинальным способам гемостаза при острых паренхиматозных кровотечениях с помощью хирургических и температурных факторов локального взаимодействия, было проведено с использованием баз данных Espacenet, Google Patent, eLibrary, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed. Результаты были проанализированы, расставлены по приоритетам и обобщены. При этом были использованы следующие ключевые слова стратегии поиска: селезеночное кровотечение, мозговое кровотечение, почечное кровотечение, легочное кровотечение, паренхиматозное кровотечение, маточное кровотечение, остановка кровотечения, локальный гемостаз, хирургический гемостаз, способы локального гемостаза, угнетение свертывания крови, ускорение свертывания крови, холод, тепло, пузырь со льдом, грелка, локальная гипотермия, локальная гипертермия.

Ключевые слова были ограничены способами локального хирургического гемостаза и их использованием для остановки такого паренхиматозного кровотечения, как селезеночное кровотечение, а также их использованием в абдоминальной, торакальной и военно-полевой хирургии.

Результаты и обсуждение

Обзор научной и патентной литературы показал, что в конце XX века в России был изобретен оригинальный эффективный и безопасный способ немедленной остановки паренхиматозных кровотечений, получивший название «Способ остановки паренхиматозных кровотечений по А.Л. Уракову» (SU 1621890) [13]. Способ основан на локальных хирургических и температурных воздействиях, обеспечивающих немедленную остановку истечения крови из всех зияющих кровеносных сосудов и закупорку их тромбами через несколько минут. Остановка процесса истечения крови из раны достигается благодаря обратимой ишемии поврежденной части паренхиматозного органа, а экстренное свертывание крови в ране и закупорка тромбами зияющих кровеносных сосудов достигается локальной гипертермией кровоточащей раны. При этом обратимую атравматическую ишемию рекомендуется создавать путем временного пережатия проксимальной части поврежденного органа поперек предполагаемого сосудистого пучка вплоть до полного прекращения вытекания крови из раны. Для пережатия органа предложено применять мягкий медицинский жом (хирургический инструмент, используемый для мягкого пережатия желудка и/или кишки). Локальную гипертермию в области раны паренхиматозного органа предложено создавать путем прикладывания ко всей поверхности раны сухого твердого стерильного предмета с ровной гладкой и скользкой поверхностью при температуре +42...+45 °С. В частности, к ране может быть приложено дно химического стакана объемом 50–100 мл, наполненного водой с температурой +42...+45 °С.

Было показано, что причиной «неукротимости» паренхиматозного кровотечения является отсутствие мышечного слоя в стенках кровеносных сосудов паренхиматозных органов. В связи с этой особенностью строения сосудистых стенок сосудов паренхиматозных органов кровеносные сосуды не сужаются, не пережимают свой просвет и не останавливают вытекание из самих себя крови при нарушении целостности стенки. К этому следует добавить, что в таких условиях кровь не может закупорить кровеносные сосуды, так как в норме при нормальной температуре тела (при +36,7 °С) она может превратиться в тромб только через 3–5 минут. За этот промежуток времени кровь стекает с поверхности раны и удаляется далеко за ее пределы. Поэтому кровь, истекая из раны, превращается в тромб за пределами раны, то есть не там, где нужно. Именно поэтому при ранениях паренхиматозных органов кровь длительное время непрерывно течет через зияющие кровеносные сосуды, не закупоривая рану. Вполне очевидно, что кровь может свернуться

в ране и закупорить рану только при прекращении своего движения на срок, достаточный для превращения жидкой крови в тромб. Без медицинской помощи это наступает только после вытекания практически всей крови из кровеносного русла, остановки сердца и/или уменьшения до нуля давления крови в кровеносном русле. Но применение «русского» метода остановки паренхиматозного кровотечения обеспечивает надежный гемостаз через 1,5–2,5 минуты. Эффект достигается за счет немедленной остановки движения жидкой крови из-за ишемии и ускорения свертывания в 2 раза за счет повышения температуры на 5–8 °С по закону Аррениуса.

Тем не менее этот метод не решал другую хирургическую проблему, связанную не только с паренхиматозным кровотечением, но и с любым хирургическим вмешательством в брюшной полости. Речь идет о высокой вероятности развития спаек в брюшной полости, несмотря на успешное завершение хирургической операции [14]. Однако в начале XXI века эта проблема была также успешно решена в России. В этот период фармакологи Ижевска обнаружили, что глицерин способен исключать развитие спаечной болезни после хирургических вмешательств на органах брюшной полости. Это открытие легло в основу двух изобретений: «Способ профилактики послеоперационных спаек» (RU заявка № 2006147057) и «Антиспаечное средство» (RU 2645074). Сущность этих изобретений заключается в том, что на завершающем этапе хирургической операции в брюшной полости париетальная и висцеральная поверхности брюшины орошаются раствором 50 % глицерина при pH 7,4 и температуре +37...+42 °С. Однократное применение глицерина по разработанному способу исключает спаечный процесс, индуцированный появлением порций крови в брюшной полости из-за паренхиматозного кровотечения. Показано, что нагретый водный щелочной раствор глицерина оказывает в брюшной полости антифрикционное действие на поверхность органов, локальное инактивирующее действие на медиаторы воспаления, соединительнотканые белки и ферменты, участвующие в образовании спаек. При этом глицерин не оказывает местное раздражающее действие на брюшину, спастическое действие на кишечник, кровоточащее действие на хирургическую рану. Важно, что у женщин детородного возраста глицерин не оказывает воспалительное действие на придатки матки, инактивирующее действие на половые клетки и тератогенное действие на эмбрионы.

Заключение

Показано, что для достижения быстрого и надежного кровоостанавливающего эффекта при остром кровотечении из паренхиматозных органов нет альтернативы немедленному прекращению кровоснабжения раневой поверхности, дополненному ее нагреванием до +42...+45 °С вплоть до наступления окончательного гемостаза. Для профилактики развития

послеоперационных спаек в брюшной полости предложено завершать хирургическую операцию орошением всей поверхности брюшины раствором 50 % глицерина при pH 7,4 и температуре +37...+42 °С.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x
- Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М. «Глобальные» методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(6):958–64. DOI: 10.17816/KMJ2019-958
- Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Thermal Imaging Improves the Accuracy Hemorrhagic Shock Diagnostics. *The Concept and Practical Recommendations*. LAP LAMBERT Academic Publishing; 2016.
- Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipesco D., Hunt B.J., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3
- Waseem M., Bjerke S. Splenic Injury. 2020 Aug 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441993/>
- Курманбаев Т.Е., Яковлев Н.В., Хасанов А.А., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М. Современные методы оценки состояния системы гемостаза в акушерстве. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016;5–6:68–73.
- Coats T.J., Brazil E., Heron M. The effects of commonly used resuscitation fluids on whole blood coagulation. *Emerg Med J*. 2006;23(7):546–9. DOI: 10.1136/emj.2005.032334. 2016;(5–6):68–73
- Zubairova L.D., Nabiullina R.M., Nagaswami C., Zuev Y.F., Mustafin I.G., Litvinov R.I., et al. Circulating microparticles alter formation, structure, and properties of fibrin clots. *Sci Rep*. 2015;5:17611. DOI: 10.1038/srep17611
- Омельяненко А.Г. Влияние лазерного облучения зон локализации красного костного мозга на состояние системы крови экспериментальных животных. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2019;(4):106–14.
- Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., Чернов В.М., Мифтахова З.Р., Галавич А.С., и др. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2013;8(1):6–11.
- Awad A., Dhillon P.S., Ramjas G., Habib S.B., Al-Obaydi W. Transarterial embolisation (TAE) in haemorrhagic pelvic injury: review of management and mid-term outcome of a major trauma centre. *CVIR Endovasc*. 2018;1(1):32. DOI: 10.1186/s42155-018-0031-3
- Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Гурьянцева Л.А., Першина О.В. и др. Теория регуляции кровотока и создание на ее основе новых препаратов для терапии патологии системы крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;S2:6–13.
- Ураков А.Л., Набоков В.А. Способ остановки паренхиматозного кровотечения. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 1988;140(5):113–4.
- Ergul E., Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg*. 2008;6(3):253–60. DOI: 10.1016/j.ijsu.2007.05.010

References

- Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x
- Mustafin I.G., Kurmanbaev T.E., Shmidt A.A., Timoshkova Yu.L., Atayants K.M. “Global” assays of hemostasis in modern obstetrical practice. *Kazan medical journal*. 2019;100(6):958–64 (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2019-958

- 3 Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Thermal Imaging Improves the Accuracy Hemorrhagic Shock Diagnostics. The Concept and Practical Recommendations. LAP LAMBERT Academic Publishing; 2016.
- 4 Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B.J., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 2019;23(1):98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3
- 5 Waseem M., Bjerke S. Splenic Injury. 2020 Aug 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441993/>
- 6 Kurmanbayev T.E., Yakovlev N.V., Khasanov A.A., Mustafin I.G., Nabiullina R.M. Modern assays of hemostatic system in obstetric practice. Aspiranskiy vestnik Povolzhiya. 2016;5–6:68–73 (In Russ.).
- 7 Coats T.J., Brazil E., Heron M. The effects of commonly used resuscitation fluids on whole blood coagulation. Emerg Med J. 2006;23(7):546–9. DOI: 10.1136/emj.2005.032334. 2016;(5–6):68–73
- 8 Zubairova L.D., Nabiullina R.M., Nagaswami C., Zuev Y.F., Mustafin I.G., Litvinov R.I., et al. Circulating microparticles alter formation, structure, and properties of fibrin clots. Sci Rep. 2015;5:17611. DOI: 10.1038/srep17611
- 9 Omelyanenko A.G. The influence of laser irradiation of red bone marrow localization zones on the state of the blood system of experimental animals. Healthcare, education and security. 2019;(4):106–14 (In Russ.).
- 10 Gomzikova M.O., Gaifullina R.F., Mustafin I.G., Chernov V.M., Miftahova Z.R., Galyavich AS., et al. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in pathogenesis of diseases. Cell Transplantation and Tissue Engineering. 2013;8(1):6–11 (In Russ.).
- 11 Awwad A., Dhillon P.S., Ramjas G., Habib S.B., Al-Obaydi W. Transarterial embolisation (TAE) in haemorrhagic pelvic injury: review of management and mid-term outcome of a major trauma centre. CVIR Endovasc. 2018;1(1):32. DOI: 10.1186/s42155-018-0031-3
- 12 Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zyuzkov G.N., Guryantseva L.A., Pershina O.V., et al. Theory of the regulation of hematopoiesis and the creation on its basis of new drugs for the therapy of pathology of the blood system. Bull Exp Biol Med. 2008;S2:6–13 (In Russ.).
- 13 Urakov A.L., Nabokov V.A. Method of arresting of parenchymatous hemorrhage. Grekov's bulletin of surgery. 1988;140(5):113–4 (In Russ.).
- 14 Ergul E., Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. Int J Surg. 2008;6(3):253–60. DOI: 10.1016/j.ijsu.2007.05.010

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-275-280>



Ингаляционный полимиксин в лечении пожилых пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

В.И. Сахаров¹, П.И. Миронов^{2*}, И.А. Русякова³, И.И. Лутфарахманов²

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

* **Контакты:** Миронов Петр Иванович, e-mail: mironovpi@mail.ru

Сахаров Валерий Игоревич —
отделение анестезиологии-реанимации II,
orcid.org/0000-0001-5012-0586

Миронов Петр Иванович —
д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО,
orcid.org/0000-0002-9016-9461

Русякова Ирина Анатольевна —
к.м.н., отделение реанимации и интенсивной терапии № 2 клиники,
orcid.org/0000-0003-1507-833X

Лутфарахманов Ильдар Ильдусович —
д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО,
orcid.org/0000-0002-5829-5054

Аннотация

Введение. Одним из новых и недостаточно изученных направлений в современной пульмонологии является ингаляционное введение антибактериальных препаратов (АБП). К возможным преимуществам данного метода использования АБП относятся: доставка препарата непосредственно в очаг инфекции, достижение высокой концентрации антибиотика в трахеобронхиальном секрете и уменьшение риска развития системной токсичности. К наиболее частым АБП, которые вводятся ингаляционным путем, относятся аминогликозиды и полимиксин Е (колистин).

Цель работы: сравнительный анализ групп пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, получавших и не получавших ингаляционный колистин.

Материалы и методы. Дизайн — ретроспективное многоцентровое контролируемое нерандомизированное исследование. В разработку включены 45 пациентов. 20 из них получали колистин, 25 — нет. Конечная точка — выживаемость. Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Основные клинические и лабораторные характеристики сравниваемых групп пациентов достоверно не отличались. Также не было отмечено различий при балльной оценке по шкалам тяжести состояния и исходов. Однако были получены статистически значимые отличия в сроках длительности ИВЛ ($p = 0,04$) и разрешения пневмонии ($p = 0,044$).

Заключение. Добавление ингаляционного полимиксина в схему терапии тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Kl. pneumoniae*, достоверно снижает длительность ИВЛ и сроки разрешения пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста, но не влияет на выживаемость.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, колистин, *Klebsiella pneumoniae*, лекарственная ингаляция, антибактериальная терапия, пожилые

Для цитирования: Сахаров В.И., Миронов П.И., Русякова И.А., Лутфарахманов И.И. Ингаляционный полимиксин в лечении пожилых пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):275–280. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-275-280>

Inhaled Polymyxin in Treatment of Elderly Patients with Severe Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumonia

Valeriy I. Sakharov —
Department of Anaesthesiology and Critical Care II,
orcid.org/0000-0001-5012-0586

Petr I. Mironov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0002-9016-9461

Irina A. Ruslykova —
Cand. Sci. (Med.), Intensive Care Unit (ICU) No. 2 of the Clinic,
orcid.org/0000-0003-1507-833X

Ildar I. Lutfarakhmanov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education,
orcid.org/0000-0002-5829-5054

Valeriy I. Sakharov¹, Petr I. Mironov^{2*}, Irina A. Ruslykova³, Ildar I. Lutfarakhmanov²

¹ G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

* **Correspondence to:** Petr I. Mironov, e-mail: mironovpi@mail.ru

Abstract

Background. Inhaled administration of antibacterial drugs (ABD) is a new insufficiently studied area of modern pulmonology. Its feasible advantages comprise a targeted drug delivery to the infection site, amplified antibiotic concentration in tracheobronchial secretion and reduced systemic toxicity risks. The most common inhaled ABDs include aminoglycosides and polymyxin-E (colistin).

Aim. A comparison of patient cohorts with severe community-acquired pneumonia induced by *Klebsiella pneumoniae* receiving and not receiving inhaled colistin.

Materials and methods. The study conducted is a retrospective multicentre controlled non-randomised assay. Among the 45 patients included, 20 were and 25 were not receiving colistin inhalation. The endpoint was survival. Data were analysed with Statistica 6.0.

Results and discussion. The cohorts differed significantly neither in the main clinical and laboratory values, nor in point scoring of severity and outcome. However, statistical significance was obtained for differences in the ALV ($p = 0.04$) and pneumonia resolution ($p = 0.044$) times.

Conclusion. Inhaled polymyxin-supplemented therapy for severe community-acquired pneumonia induced by *Kl. pneumoniae* significantly reduces the ALV and pneumonia resolution times in elderly and senile patients but does not affect survival.

Keywords: community-acquired pneumonia, colistin, *Klebsiella pneumoniae*, inhaled drugs, antibiotic therapy, elderly people

For citation: Sakharov V.I., Mironov P.I., Ruslykova I.A., Lutfarakhmanov I.I. Inhaled Polymyxin in Treatment of Elderly Patients with Severe Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumonia. Creative Surgery and Oncology. 2020;10(4):275–280. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-275-280>

Введение

Одним из новых и недостаточно изученных направлений в современной пульмонологии является ингаляционное введение антибактериальных препаратов (АБП). К возможным преимуществам данного метода использования АБП относятся: доставка препарата непосредственно в очаг инфекции, достижение высокой концентрации антибиотика в трахеобронхиальном секрете и уменьшение риска развития системной токсичности [1].

Крупные рандомизированные контролируемые испытания, посвященные целесообразности применения ингаляционных антибиотиков (ИА), в настоящее время отсутствуют, поэтому Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней не рекомендует их рутинное применение [2]. Однако данные метаанализа Американского общества инфекционных болезней указывают на то, что сочетание ИА с системными увеличивает частоту разрешения нозокомиальной пневмонии без влияния на летальность и частоту развития побочных эффектов [3].

К наиболее частым АБП, которые вводятся ингаляционным путем, относятся аминогликозиды и полимиксин Е (колистин). Существуют ряд работ, в основе которых лежало одновременное применение внутривенных форм полимиксина и ингаляции колистина, их результаты были следующими: снижение летальности и более быстрое разрешение пневмонии, вызванной устойчивыми грамотрицательными бактериями; большая частота эрадикации возбудителя из мокроты; более быстрый перевод пациентов на самостоятельное дыхание [4–6]. Однако данные исследования были выполнены на популяции пациентов с нозокомиальной пневмонией. Оценка целесообразности использования ингаляционного полимиксина при тяжелой внебольничной пневмонии пока еще неизвестна [1, 6].

Целью нашей работы было проведение сравнительного анализа групп пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, получавших и не получавших ингаляционный колистин (ИК).

Материалы и методы

Дизайн исследования — ретроспективное многоцентровое контролируемое нерандомизированное исследование, которое проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) терапевтического профиля клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова г. Санкт-Петербурга (30 пациентов) и республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы (15 пациентов), за период 2016–2020 гг. Критерии включения: клинико-лабораторный и рентгенологический диагноз тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП), ассоциированной с *Klebsiella pneumoniae*, с оценкой по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score) 2 и более баллов. Заболевание развилось вне стационара или позже 4 недель с момента выписки и купирования из стационара, возраст >65 лет. Все пациенты находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Исследуемые больные были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты, получавшие ингаляционный колистин (20 человек);

2-я группа — пациенты, не получавшие колистин, которым назначена этиотропная антибактериальная терапия (АБТ) в соответствии с профилем чувствительности (25 пациентов). В дальнейшем группа пациентов, получавших ИК, была разделена с учетом исходов также на 2 подгруппы: а-подгруппа — выжившие пациенты (10 человек), в-подгруппа — умершие пациенты (10 человек).

Всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК); при затруднении в постановке диагноза и оценки эффективности маневра рекрутмента — спиральная компьютерная томография. Для оценки эффективности терапии, а также оценки сроков разрешения пневмонии рентгенологические методы исследования проводились в динамике. Кроме того, пациентам выполнялись стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на С-реактивный белок (С-РБ) и прокальцитонин (PCT). С целью идентификации этиологического фактора пневмонии в кратчайшее время от момента поступления производился забор промывных вод бронхов. С целью быстрой идентификации возбудителя в гемокультуре проводился забор крови во флаконы BacT/ALERT® 3D (метод MALDI-TOF). Проводились оценка структуры эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии, сравнительный анализ лабораторных данных между группами пациентов, оценивалась длительность проведения инвазивной респираторной поддержки, а также время разрешения пневмонии. Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкалам SOFA, PSI/PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

При бактериологическом исследовании образцов промывных вод из трахеобронхиального дерева у всех 35 пациентов выявлена *K. pneumoniae* в количестве 10^5 КОЕ и более. 20 пациентам из исследуемой группы вводился ингаляционный колистин в дозе 2 млн Ед 3 раза в сутки через небулайзеры, встроенные в аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) фирмы Hamilton. Частота выявления бактериемии в нашем исследовании составила 61,1 % (28 пациентов). Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) выявлены у 26 пациентов (57,7 %). С целью обнаружения бета-лактамаз использовались фенотипические методы, для дальнейшей верификации генов резистентности — метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Продуценты бета-лактамаз (карбапенемаз) были выявлены у 23 (51,1 %) пациентов, среди пациентов, получавших колистин, — 18 человек (90 %); и были представлены в основном KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) и NDM (металло-бета-лактамазы) — 16 пациентов (35,5 %), у 7 пациентов (15,5 %) обнаружены сериновые бета-лактамазы, относящиеся к классу ОХА. Полирезистентные микроорганизмы отмечались у 32 (71,1 %) больных, чувствительные только к одному антибиотiku — у 15 пациентов (33,3 %).

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием

статистической программы Statistica 6.0. При нормальном распределении показателей применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона), для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна — Уитни.

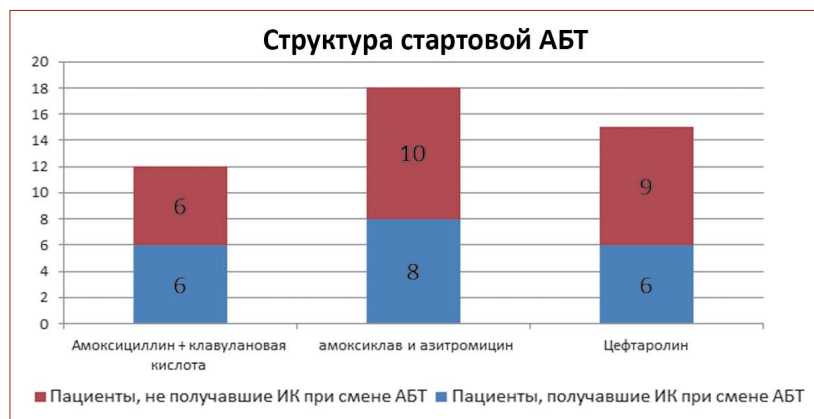


Рисунок 1. Структура эмпирической АБТ исследуемых пациентов
Figure 1. Structure of empirical antibacterial therapy in study cohorts

Результаты

Структура стартовой эмпирической антибактериальной терапии исследуемых пациентов представлена на рисунке 1.

При использовании цефтаролина в качестве лекарственного препарата, назначаемого эмпирически, процент летальных исходов составил 25 % (6 пациентов). В группе пациентов, принимавших комбинацию защищенных аминопенициллинов (ЗАП), процент летальных исходов составил 37,5 % (9 пациентов), схожие данные получены среди пациентов, получавших ЗАП в качестве монотерапии, — 37,5 % (9 пациентов).

Стоит отметить, что наибольшая частота летальных исходов была в группе пациентов, получавших в комбинации с колистином монотерапию меропенемом (75 % — 3 пациента), тогда как в группе меропенем + линезолид это были 3 пациента — 37,5 %, а в группе ванкомицин + меропенем 4 пациента — 50 %. Решение о добавлении в схемы терапии антибактериальных препаратов, которые оказывают бактерицидное действие преимущественно на грамположительную флору, принималось исходя из данных локального бактериологического мониторинга отделения.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика клинических данных пациентов, получавших и не получавших ингаляционный колистин в схемах этиотропной АБТ.

Согласно данным, представленным в таблице 1, основные клинические и лабораторные характеристики у пациентов достоверно не отличались. Также не было отмечено различий при балльной оценке по шкалам тяжести состояния и прогноза. Обращает на себя внимание примерно одинаковая летальность в данных группах пациентов. Однако были получены статистически значимые отличия в сроках длительности ИВЛ и разрешения пневмонии в данной группе пациентов.

В таблице 2 представлены данные сравнительного анализа клинических и лабораторных данных, а также балльных метрик в сравниваемых подгруппах больных. Стоит отметить, что достоверная разница была получена в балльной оценке по шкале SOFA на момент исхода, что выглядит вполне логичным, учитывая типы исходов пациентов. Отмечены достоверные отличия в уровне РСТ. Любопытно, что не была получена статистически значимая разница в сроках проведения ИВЛ, хотя респираторный индекс достоверно отличался у сравниваемых подгрупп пациентов.

Обсуждение

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что рекомендуемая национальными клиническими рекомендациями стартовая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии часто требует коррекции при тяжелом ее течении у пожилых больных. Кроме того, относительно большая доля бактериемии при нашем исследовании, вероятно, также обусловлена особенностями исследуемой группы, а именно, в исследование были включены пожилые пациенты с коморбидной патологией. Высокая частота детекции

Клинический параметр	Пациенты, получавшие ИК (n = 20)	Пациенты, не получавшие ИК (n = 25)	Критерий p (Mann—Whitney U Test)
Возраст (лет)	72,4 ± 12,3	72,5 ± 11,0	1
Сроки в ОРИТ (сутки)	7,45 ± 7,00	9,6 ± 7,8	0,658
Летальность, n (%)	10 (50)	14 (56)	
Индекс Charlson	7,9 ± 3,4	7,6 ± 3,2	0,692
PSI/PORT, баллы	169,0 ± 20,4	170,1 ± 17,5	0,937
SOFA, баллы	3,7 ± 1,7	3,6 ± 1,8	0,853
MODS-2, баллы	2,8 ± 1,4	2,8 ± 1,5	0,746
APACHE II, баллы	11,5 ± 5,2	11,2 ± 5,0	0,819
Шкала комы Глазго (ШКГ), баллы	14,8 ± 0,5	14,9 ± 0,4	0,564
Длительность ИВЛ, сутки	5,65 ± 4,90	9,1 ± 6,6	0,04
Сроки разрешения пневмонии, сутки	14,2 ± 6,7 (n = 10)	17,3 ± 9,2 (n = 11)	0,044
РаО ₂ /FiO ₂ при поступлении (мм рт. ст.)	192,2 ± 34,6	188,7 ± 39,6	0,623
Лейкоциты (WBC) (10 ⁹ /л)	11,2 ± 4,6	11,9 ± 6,6	0,319
Абсолютное число лимфоцитов (ЛЦ) (10 ⁹ /л)	1,10 ± 0,52	0,97 ± 0,53	0,529
Тромбоциты (PLT) (10 ⁹ /л)	219,3 ± 88,9	253,4 ± 101,4	0,112
Уровень СРБ (мг/л)	115,8 ± 64,3	122,5 ± 79,5	0,213
РСТ (нг/мл)	5,4 ± 4,2	6,2 ± 5,8	0,612
Альбумин (г/л)	28,1 ± 5,2	27,7 ± 6,1	0,713

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных пациентов, получавших и не получавших ингаляционный колистин в схемах этиотропной АБТ
Table 1. Clinical and laboratory profile comparison in patients receiving and not receiving inhaled colistin in etiotropic therapy

возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам (57,4 % пациентов), выявленная в нашем исследовании, в целом перекликается с данными современных исследований [6, 7]. Мы считаем, что этот факт объясняется еще и тем, что данная категория пациентов имеет частую кратность госпитализаций, увеличенное число имплантированных инвазивных «девайсов», а также ареактивную иммунную систему.

В целом неэффективность и отсутствие прямого влияния на летальность эмпирической АБТ можно объяснить самим возбудителем, а также большой долей БЛРС, что весьма характерно для *Kl. pneumoniae* [7]. Отсутствие достоверной разницы в возрасте и в балльной оценке коморбидной патологии говорит о том, что данные факторы риска не являлись значимыми в нашем исследовании, хотя могли вносить свой вклад в развитие полиорганной недостаточности и дальнейшую функцию внешнего дыхания после выписки из стационара [9]. Наличие лимфопении (абсолютное число ЛЦ $< 1,2 \times 10^9/\text{л}$) и гипоальбуминемии в обеих группах пациентов указывают на исходные иммуносупрессию и нутритивную недостаточность среди пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией. Доказано, что данный клинико-лабораторный симптомокомплекс достоверно ухудшает прогноз инфекционных заболеваний [9, 10].

По нашим результатам, использование шкал SOFA и APACHE II не дает возможности стратификации и определения дальнейшего прогноза на этапе госпитализации в ОРИТ, что согласуется с данными современных исследователей [8, 9]. Однако в нашем исследовании также достоверно показано ($p < 0,0001$), что шкала SOFA может использоваться в качестве одного из инструментов оценки эффективности терапии, в том числе антибактериальной [11]. При анализе данных лабораторных исследований, достоверно показано ($p = 0,07$), что прокальцитонин как один из биомаркеров сепсиса и ТВП обладает прогностическими свойствами, а также является одним из инструментов оценки эффективности антибактериальной терапии [11, 12].

Сроки ИВЛ статистически значимо ($p = 0,04$) различались между группами пациентов, получавших и не получавших ИК, что соответствует данным более крупных исследований. Также при сравнении пациентов, находившихся на ИВЛ, отмечалось достоверное снижение сроков разрешения пневмонии по данным инструментальных исследований в группе пациентов, получавших ИК [6, 12]. Однако в нашем исследовании не было установлено достоверной разницы между сроками ИВЛ ($p = 0,09$) у выживших и умерших пациентов, получавших ИК, вероятно, из-за незначительной выборки пациентов. Часто эффективность ингаляционных антибиотиков активно подвергается критике, при этом ссылаются на отсутствие снижения летальности при их применении [13]. Также не рекомендуется рутинное использование ИК при тяжелой пневмонии у пациентов, сохранивших приемлемую

Параметр	Умершие пациенты (n = 10)	Выжившие пациенты (n = 10)	Критерий p (Mann—Whitney U Test)
Возраст пациентов (лет)	76,9 ± 10,8	68,0 ± 12,5	0,165
Сроки в ОРИТ (сутки)	7,5 ± 6,2	7,40 ± 4,38	0,353
PSI/PORT (баллы)	171,8 ± 21,4	166,3 ± 20,1	0,579
Оценка по SOFA на момент поступления	3,7 ± 2,0	3,7 ± 3,5	1
Оценка по SOFA в динамике	8,7 ± 6,2	4,3 ± 3,4	0,042
Оценка по SOFA на момент исхода	12,2 ± 8,3	1,8 ± 1,0	0,0001
Длительность ИВЛ	6,2 ± 4,9	5,1 ± 2,6	0,09
PaO ₂ /FiO ₂ на момент исхода (мм рт. ст.)*	104,0 ± 29,2	286,0 ± 41,4	0,042
WBC (10 ⁹ /л)*	15,2 ± 9,9	12,30 ± 7,57	0,579
Абсолютное число лимфоцитов (10 ⁹ /л)*	0,89 ± 0,74	0,85 ± 0,42	0,393
PLT (10 ⁹ /л)*	227,90 ± 106,97	211,4 ± 120,5	0,529
Уровень СРБ (мг/л)*	140,30 ± 81,44	145,6 ± 97,5	0,796
РСТ (нг/мл)*	11,36 ± 9,20	3,97 ± 2,81	0,007
Альбумин (г/л)*	24,50 ± 4,48	25,7 ± 4,11	0,529

* Лабораторные данные указаны на момент инициации терапии колистином.

Таблица 2. Сравнение пациентов, получивших ИК, в зависимости от выживаемости
Table 2. Comparison of patients with inhaled colistin therapy by survival

чувствительность к внутривенным антибиотикам [14]. Однако согласно проведенному в нашей стране исследованию применение ингаляционных антибиотиков, в том числе ИК, до сих пор имеет значительное распространение, особенно при нозокомиальных пневмониях [15].

Необходимо отметить, что наша работа имела некоторые ограничения. Одним из основных недостатков исследования явилось то, что выборка пациентов была относительно небольшой и отсутствовала рандомизация. Выявленные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию ввиду малочисленности исследуемой выборки, что требует дальнейшего подтверждения полученных результатов на более значимой выборке больных.

Выводы

Необходим учет факторов риска наличия полирезистентных возбудителей у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией при выборе стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

Добавление ингаляционного полимиксина в схему терапии тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Kl. pneumoniae*, достоверно снижает длительность ИВЛ и сроки разрешения пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста, но не влияет на выживаемость

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Кузовлев А.Н., Гречко А.В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние проблемы и перспективы развития (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(5):69–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84
- 2 Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J.J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):629–39. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011
- 3 Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
- 4 Korbila I.P., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x
- 5 Tumbarello M., De Pascale G., Trecarichi E.M., De Martino S., Bello G., Maviglia R., et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768–75. DOI: 10.1378/chest.13-1018
- 6 Doshi N.M., Cook C.H., Mount K.L., Stawicki S.P., Frazee E.N., Personett H.A., et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45
- 7 Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(1):52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
- 8 Ahnert P., Creutz P., Horn K., Schwarzenberger F., Kiehnopf M., Hosain H., et al. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia — results from the prospective observational PROGRESS study. *Crit Care*. 2019;23(1):110. DOI: 10.1186/s13054-019-2316-x
- 9 Innocenti F., Tozzi C., Donnini C., De Villa E., Conti A., Zanobetti M., et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):405–12. DOI: 10.1007/s11739-017-1629-5
- 10 Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Одириев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;(71):120–34. DOI: 10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136
- 11 Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J., Paz H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1244–50. DOI: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9
- 12 Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H., Kim M.H., Cho W.H., Lee K., et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(5):207–14. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207
- 13 Кузовлев А.Н., Лазарев В.В., Шабанов А.К., Кузьков В.В., Китишвили И.З., Зыбин К.Д. и др. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии (анкетный опрос врачей — анестезиологов-реаниматологов). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020;(3):88–94. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-88-94
- 14 Karvouniaris M., Makris D., Zygooulis P., Triantaris A., Xitsas S., Mantzaris K., et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1732–9. DOI: 10.1183/13993003.02235-2014
- 15 Wunderink R.G. POINT: Should inhaled antibiotic therapy be used routinely for the treatment of bacterial lower respiratory tract infections in the ICU setting? Yes. *Chest*. 2017;151(4):737–9. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.006

References

- 1 Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Inhaled Antibiotics in Reanimatology: Problem State and Development Prospects (Review). *General Reanimatology*. 2017;13(5):69–84 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84
- 2 Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J.J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):629–39. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011
- 3 Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
- 4 Korbila I.P., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x
- 5 Tumbarello M., De Pascale G., Trecarichi E.M., De Martino S., Bello G., Maviglia R., et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768–75. DOI: 10.1378/chest.13-1018
- 6 Doshi N.M., Cook C.H., Mount K.L., Stawicki S.P., Frazee E.N., Personett H.A., et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45
- 7 Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2020;17(1):52–83 (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
- 8 Ahnert P., Creutz P., Horn K., Schwarzenberger F., Kiehnopf M., Hosain H., et al. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia — results from the prospective observational PROGRESS study. *Crit Care*. 2019;23(1):110. DOI: 10.1186/s13054-019-2316-x
- 9 Innocenti F., Tozzi C., Donnini C., De Villa E., Conti A., Zanobetti M., et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):405–12. DOI: 10.1007/s11739-017-1629-5
- 10 Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(71):120–34 (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136
- 11 Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J., Paz H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1244–50. DOI: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9
- 12 Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H., Kim M.H., Cho W.H., Lee K., et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(5):207–14. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207
- 13 Kuzovlev A.N., Lazarev V.V., Shabanov A.K., Kuzkov V.V., Kitiashvili I.Z., Zybin K.D., et al. Inhaled antibiotics in intensive care medicine (survey of Russian intensivists). A retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2020;3:88–94 (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-88-94
- 14 Karvouniaris M., Makris D., Zygooulis P., Triantaris A., Xitsas S., Mantzaris K., et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1732–9. DOI: 10.1183/13993003.02235-2014
- 15 Wunderink R.G. POINT: Should inhaled antibiotic therapy be used routinely for the treatment of bacterial lower respiratory tract infections in the ICU setting? Yes. *Chest*. 2017;151(4):737–9. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.006

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-281-286>



Наш опыт трансаортального доступа при двухклапанном протезировании

И.И. Чернов¹, С.Т. Энгиноев^{1,2,*}, Д.А. Кондратьев¹, А.А. Зеньков¹, Д.Г. Тарасов¹

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Россия, Астрахань

² Астраханский государственный медицинский университет, Россия, Астрахань

* Контакты: Энгиноев Сослан Тайсумович, e-mail: Soslan.enginoev@gmail.com

Аннотация

Введение. К сочетанным клапанным поражениям относятся поражения более чем одного клапана, что, в свою очередь, может затруднить правильную оценку степени тяжести состояния каждого клапана. Целью исследования стала оценка непосредственных результатов трансаортального протезирования митрального клапана (ТАПМК) при двухклапанном протезировании.

Материал и методы. На ретроспективное исследование были отобраны 19 пациентов, которым было выполнено ТАПМК при двухклапанном протезировании. Средний возраст больных составил $58,0 \pm 8,6$ года. Мужчин было 10. Сахарный диабет в анамнезе диагностирован у 3 пациентов, фибрилляция предсердий зарегистрирована у 14, ишемическая болезнь сердца — у 2, хроническая обструктивная болезнь легких — у 2, инсульт в анамнезе — у 1 пациента, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA — у 19 больных. Инфекционный эндокардит в качестве этиологии порока обнаружен у 4 больных. Двое больных ранее оперированы на сердце. Эхокардиографические параметры: средняя фракция выброса левого желудочка составила $55,0 \pm 7,3$ %, среднее давление в легочной артерии — $47,0 \pm 13,7$ мм рт. ст., медиана диаметра фиброзного кольца аортального клапана — 23 (21–25) мм.

Результаты и обсуждение. В 12 случаях были имплантированы механические протезы. Медиана времени операции составила 160 (150–185) мин, среднее время ишемии миокарда (ИМ) — $67,0 \pm 9,7$ мин, время искусственного кровообращения (ИК) — $87,0 \pm 12,5$ мин. Рестернотомия по поводу кровотечения выполнялась двум больным, медиана послеоперационной кровопотери составила 300 (212–587) мл. Делирий в раннем послеоперационном периоде развился у 4, острая почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа, отмечалась у 1 больного. Инсульт, периоперационное повреждение миокарда и нарушение проводимости, потребовавшее имплантации электрокардиостимулятора, не отмечены в послеоперационном периоде. Медиана времени искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составила 9,5 (6–15) часа, ИВЛ ≥ 24 часов — у 2. В раннем послеоперационном периоде умер один пациент.

Заключение. ТАПМК при двухклапанном протезировании — безопасная методика с коротким временем ИК, ИМ и длительности операции, которая может быть рекомендована к применению у пациентов с широким фиброзным кольцом АК.

Ключевые слова: сердечные клапаны, протезирование клапана, приобретенный порок сердца, трансаортальный доступ, аортальный стеноз, аортальная регургитация

Для цитирования: Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Кондратьев Д.А., Зеньков А.А., Тарасов Д.Г. Наш опыт трансаортального доступа при двухклапанном протезировании. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):281–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-281-286>

Чернов Игорь Иванович —
к.м.н., зам. главного врача
по хирургии,
orcid.org/0000-0002-9924-5125

Энгиноев Сослан
Тайсумович —
кардиохирургическое
отделение № 3, консульта-
тивно-диагностическое
отделение, кафедра сер-
дечно-сосудистой хирургии
факультета последиплом-
ного образования,
orcid.org/0000-0002-8376-3104

Кондратьев Дмитрий
Анатольевич —
кардиохирургическое
отделение № 1,
orcid.org/0000-0002-9158-8799

Зеньков Александр
Александрович —
д.м.н.,
orcid.org/0000-0002-7119-2340

Тарасов Дмитрий
Георгиевич —
к.м.н., главный врач,
orcid.org/0000-0002-0866-3939

Original Experience of Transaortic Approach in Bivalve Replacement

Igor I. Chernov —
Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief
Physician for Surgical Work,
orcid.org/0000-0002-9924-5125

Soslan T. Enginoyev —
Cardiac Surgery Department
No. 3, Counselling and Diag-
nostic Department, Depart-
ment of Cardiovascular Surgery
of the Faculty of Postgraduate
Education,
orcid.org/0000-0002-8376-3104

Dmitry A. Kondratiev —
Cardiac Surgery Department
No. 1,
orcid.org/0000-0002-9158-8799

Aleksandr A. Ziankou —
Dr. Sci. (Med.),
orcid.org/0000-0002-7119-2340

Dmitry G. Tarasov —
Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor,
orcid.org/0000-0002-0866-3939

Igor I. Chernov¹, Soslan T. Enginoyev^{1,2,*}, Dmitry A. Kondratiev¹, Aleksandr A. Ziankou¹, Dmitry G. Tarasov¹

¹ Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian Federation

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

*Correspondence to: Soslan T. Enginoyev, e-mail: soslan.enginoyev@gmail.com

Abstract

Background. Combined valve lesions affect more than one valve, which may hamper a correct estimation of the individual valve severity. The study aimed to assess the outcome of transaortic mitral valve replacement (TAMVR) in a bivalve replacement procedure.

Materials and methods. A retrospective study was conducted with 19 patients having TAMVR during bivalve replacement. The mean patient age was 58 ± 8.6 years, including 10 male patients. Diabetes mellitus was diagnosed in 3 patients, atrial fibrillation — in 14, coronary heart disease — in 2, chronic obstructive pulmonary disease — in 2, stroke in history — in 1, chronic heart failure stage 3–4 (NYHA) — in 19 patients. Infectious endocarditis as the disease aetiology was found in 4 patients. Two patients had previous heart surgery. Echocardiography: mean left ventricular ejection fraction 55 ± 7.3 %, mean pulmonary artery pressure 47 ± 13.7 mm Hg, median aortic valve fibrous ring diameter 23 (21–25) mm.

Results and discussion. Mechanical replacement was performed in 12 cases. Median surgery time was 160 (150–185) min, median myocardial ischaemia (MI) time — 67 ± 9.7 min and artificial circulation (AC) time — 87 ± 12.5 min. Rester-notomy for bleeding was performed in 2 patients, with median postoperative blood loss 300 (212–587) mL. Early postop-erative delirium developed in 4 patients, acute renal failure requiring haemodialysis — in 1 patient. Stroke, perioperative myocardial damage and conduction disorder requiring pacemaker implantation not observed in postoperative period. Median artificial lung ventilation time (ALV) was 9.5 (6–15) h, ≥ 24 h — in two cases. One lethal early postoperative case was registered.

Conclusion. TAMVR in a bivalve replacement setting is a safe technique with short AC, MI and surgery times and can be recommended in patients with a wide aortic valve fibrous ring.

Keywords: cardiac valves, valve replacement, acquired heart disease, transaortic approach, aortic stenosis, aortic regur-gitation

For citation: Chernov I.I., Enginoyev S.T., Kondratiev D.A., Ziankou A.A., Tarasov D.G. Original Experience of Transaortic Approach in Bivalve Replacement. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):281–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-281-286>

Введение

К сочетанным клапанным поражениям относятся поражения более чем одного клапана, что, в свою очередь, может затруднить правильную оценку степени тяжести состояния каждого клапана. Показания к операции при сочетанных поражениях аортального и митрального клапанов сердца более подробно расписаны в соответствующих рекомендациях [1, 2]. Чаще всего доступ к митральному клапану (МК) осуществляется через левое предсердие (ЛП) в области межпредсердной борозды [3]. Классический биатриальный доступ, описанный Dubost [4], позволяет хорошо визуализировать как МК, так и трикуспидальный клапаны. Еще реже применяется доступ к МК через крышу ЛП, описанный Guiraudon [5]. Трансаортальное протезирование митрального клапана (ТАПМК) впервые было описано Carmichael и его коллегами в 1983 году [6]. Несмотря на теоретические преимущества этого подхода, с тех пор в литературе было зарегистрировано лишь небольшое количество случаев ТАПМК, а конкретные технические аспекты имплантации не детализированы [7–9], также была описана упрощенная методика пластики митрального клапана (МК) «край-в-край» через аорту [10], тем не менее ТАПМК остается недостаточно используемым и редко описываемым методом.

Цель исследования: оценить непосредственные результаты трансаортального протезирования митрального клапана (ТАПМК) при двухклапанном протезировании.

Материалы и методы

С апреля 2009 по сентябрь 2019 г. в нашей клинике выполнено 53 ТАПМК. В ретроспективное исследование были отобраны 19 пациентов, которым было выполнено двухклапанное протезирование аортального и митрального клапанов сердца трансаортальным доступом. Средний возраст больных составил $58,0 \pm 8,6$ года. Мужчин было 10. Сахарный диабет (СД) в анамнезе диагностирован у 3 пациентов, фибрилляция предсердий (ФП) зарегистрирована у 14, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 2, хроническая обструктивная болезнь легких — у 2, инсульт в анамнезе — у 1 пациента, у всех больных хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA. Инфекционный эндокардит в качестве этиологии порока обнаружен у 4. Двое больных ранее оперированы на сердце. Эхокардиографические параметры: средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила $55,0 \pm 7,3$ %, медиана конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) — 150 (92–193) мл, медиана конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ) — 63 (39–91) мл, среднее давление в легочной артерии — $47,0 \pm 13,7$ мм рт. ст., медиана диаметра фиброзного кольца аортального клапана (АК) — 23 (21–25) мм (данные представлены в таблицах 1 и 2).

Критерии включения:

- ТАПМК при двухклапанном протезировании АК и МК,
- пациенты старше 18 лет.

Показатель	ТАПМК (n = 19)
Возраст, лет, M ± SD	58,0 ± 8,6
Пол мужской	10
ППТ, M ± SD	1,8 ± 0,2
СД	3
Инсульт в анамнезе	1
ФП	14
ИБС	2
ХОБЛ	2
ХСН по NYHA	
III	15
IV	4
Этиология	
ИЭ	4
ХРБС	15

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.
Note: ИБС — ischemic heart disease, ИЭ — infective endocarditis, ППТ — body surface area, СД — diabetes mellitus, ФП — atrial fibrillation, ХРБС — chronic rheumatic heart disease, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease, ХСН — chronic heart failure

Таблица 1. Демографические и дооперационные клинические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and preoperative clinical patient profiles

Показатель	ТАПМК (n = 19)
КДО ЛЖ, мл, M ± SD	147 ± 54
КСО ЛЖ, мл, M ± SD	67 ± 27
СДЛА, мм рт. ст., M ± SD	47,0 ± 13,7
ФВ ЛЖ (%), M ± SD	55,0 ± 7,3
Диаметр ФК АК, мм (Me (Q1–Q3))	23 (21–25)
Дисфункция клапана, n (%)	
АС	1
АН	4
АС + АН	14
МС	3
МН	3
МС + МН	13

Примечание: АС — аортальный стеноз, АН — аортальная недостаточность, МС — митральный стеноз, МН — митральная недостаточность, ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка.
Note: АС — aortic stenosis, АН — aortic regurgitation, МС — mitral stenosis, МН — mitral regurgitation, ФК АК — annulus of the aortic valve, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, СДЛА — systolic pressure in the pulmonary artery, КДО ЛЖ — end-diastolic volume of the left ventricle, КСО ЛЖ — end-systolic volume of the left ventricle.

Таблица 2. Основные дооперационные эхокардиографические показатели
Table 2. Main preoperative echocardiography values

Критерии исключения:

- гемодинамически значимое поражение коронарных артерий,
- поражение других клапанов (кроме АК и МК) и аорты, требующее вмешательства,
- процедура «Maze».

Хирургическая техника

Вводный наркоз и поддержание анестезии не отличались от стандартных операций на сердце. Всем пациентам до начала разреза и после завершения операции выполнялась интраоперационная чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ). Операции выполнялись в условиях ИК с нормотермической перфузией и фармакоологической кардиopleгией раствором «Кустодиол». Аппарат ИК в основном подключался по схеме «аорта — полые вены», при повторных вмешательствах по схеме — «аорта — правое предсердие». После аортотомии створки АК иссекались и при необходимости выполнялась декальцинация. Через фиброзное кольцо АК осуществлялась ревизия МК, как правило, створки были изменены, что требовало иссечения створок. После резекции

МК определяли размер протеза стандартным способом при помощи «сайзеров». В отличие от стандартного метода имплантации протеза отдельными П-образными швами, при ТАПМК применяли методику имплантации протеза непрерывным швом. После имплантации протеза в митральную позицию выполняли имплантацию протеза в аортальную позицию отдельными П-образными или непрерывными швами.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, IL, USA). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка, графически — с помощью квантильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали в форме среднего значения (стандартного отклонения); в случае отличного от нормального распределения — в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля).

Результаты

В 12 случаях были имплантированы механические протезы. Медиана времени операции составила 160 (150–185) мин, среднее время ишемии миокарда (ИМ) — $67,0 \pm 9,7$ мин, время искусственного кровообращения — $87,0 \pm 12,5$ мин. Рестернотомия по поводу кровотечения выполнялась двум больным, медиана послеоперационной кровопотери составила 300 (212–587) мл. Делирий в раннем послеоперационном периоде развился у 4, острая почечная недостаточность (ОПН), потребовавшая гемодиализа, отмечалась у 1 пациента. Такие осложнения, как инсульт, периоперационное повреждение миокарда и нарушение проводимости, потребовавшее имплантации ЭКС, не отмечены в периоперационном периоде. Медиана времени искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составила 9,5 (6–15) часа, ИВЛ >24 часов — у 2 (10,5 %) больных. В раннем послеоперационном периоде умер один пациент. Данные представлены в таблицах 3 и 4.

Обсуждение

На сегодня медиана госпитальной летальности после двухклапанного протезирования АК и МК составляет 9 % [11]. Н. Окуяма и соавт. сравнили обычный доступ с расширением корня аорты по Manouguian при двухклапанном протезировании АК и МК: авторами было показано, что процедура Manouguian не увеличивала госпитальную и среднесрочную летальность, поскольку выживаемость через 8 лет составила 83 % в группе Manouguian и 84 % в контрольной группе ($p = 0,82$), а частота отсутствия событий через 8 лет составила 79 % в группе Manouguian и 84 % в контрольной группе ($p = 0,6$) [12]. ТАПМК во время протезирования АК впервые описано Carmichael и его коллегами в 1983 году [6]. Этот доступ был первоначально

Показатель ТАПМК (n = 19)

Повторная операция	2
Размер митрального протеза	
27	3
29	14
31	2
Механический протез	12
Время операции, мин, Ме (Q1–Q3)	160 (150–185)
Время ИК, мин, М ± SD	87,0 ± 12,5
Время ИМ, мин, М ± SD	67,0 ± 9,7

Примечание: ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда.
Note: ИК — artificial blood circulation, ИМ — myocardial ischemia.

Таблица 3. Интраоперационные показатели
Table 3. Intraoperative values

Показатель ТАПМК (n = 19)

Время ИВЛ, час, Ме (Q1–Q3)	9,5 (6–15)
Время ИВЛ >24 часов, n (%)	2 (10,5 %)
Послеоперационная кровопотеря, мл, Ме (Q1–Q3)	300 (213–587)
Периоперационное повреждение миокарда	0
ЭКМО/БАБК	0
Делирий	4
ОПН	1
Имплантация ЭКС	0
Инсульт	0
Рестернотомия по поводу кровотечения	2
Время нахождения в реанимации (ч), Ме (Q1–Q3)	22 (17–47)
Период госпитализации (дн), Ме (Q1–Q3)	12 (10–14)
Госпитальная летальность	1

Примечание: БАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОПН — острая почечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.
Note: БАБК — intra-aortic balloon counterpulsation, ИВЛ — artificial ventilation of the lungs, ОПН — acute renal failure, ЭКС — pacemaker, ЭКМО — extracorporeal membrane oxygenation.

Таблица 4. Ранние послеоперационные показатели и осложнения
Table 4. Early postoperative values and complications

применен для больных с ИЭ аортального и митрального клапанов. В нашем исследовании в качестве этиологии ИЭ диагностирован у 4 больных. Имеются работы применения такого доступа при пластических операциях на МК [13–16], при декальцификации МК во время протезирования АК через мини-доступ [17], при миоектомии и пластике МК по Альфиери у больных с ГКМП и SAM-синдроме [18]. Несмотря на теоретические преимущества такого доступа, в литературе имеется очень ограниченное количество случаев применения этого доступа при ТАПМК [7–9, 19]. Wen-Jian Jiang и соавт. [20] сравнили трансаортальный и транс-септальный доступы при хирургии МК у больных с митральной регургитацией и аневризмой восходящей аорты, в результате сравнения выяснено, что время ИК и ИМ были статистически значимо меньше в группе с трансаортальным доступом.

Трансаортальный доступ при протезировании МК имеет ряд потенциальных преимуществ по сравнению с традиционными межпредсердными доступами. Во-первых, использование одного только трансаортального доступа при ТАПМК устраняет необходимость в дополнительных доступах, что, в свою очередь, сокращает время ИК и ИМ. Время ИК и ИМ является факторами, увеличивающими госпитальную летальность [21, 22] риск развития ОПН [23, 24]. Длительность ИК > 180 мин была статистическим значимым фактором для прогнозирования летальности, послеоперационных осложнений, длительности пребывания в реанимации и искусственной вентиляции легких [25]. Среднее время ИК и ИМ в нашем исследовании составило $87,0 \pm 12,5$ и $67,0 \pm 9,7$ мин соответственно. При ревизии МК через трансаортальный доступ отсутствует избыточная ретракция ЛП, что уменьшает риск повреждения стенок предсердия. Кроме того, отсутствуют дополнительные линии шва, что также снижает риск послеоперационного кровотечения. В нашем исследовании медиана послеоперационной кровопотери составила 300 (213–587) мл. Доступ имеет определенную привлекательность для пациентов, которым хирургическое вмешательство выполняется через мини-доступ [10, 26], и при повторных вмешательствах, поскольку устраняется необходимость полного кардиолиза правого предсердия.

Заключение

Трансаортальное протезирование митрального клапана при двухклапанном протезировании — безопасная методика с коротким временем ИК, ИМ и длительности операции, которая может быть рекомендована к применению у пациентов с широким фиброзным кольцом АК.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Writing Committee Members, Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735-1097(20)37902-X. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.035
- Sondergaard T., Gotzsche H., Ottosen P., Schultz J. Surgical closure of interatrial septal defects by circumclusion. *Acta Chir Scand*. 1955;109:188–96. PMID: 13248393
- Dubost C., Guilmet D., de Parades B., Pedferri G. New technic of opening of the left auricle in open-heart surgery: the transseptal bi-auricular approach. *Presse Med*. 1966;74:1607–8. PMID: 5932446
- Guiraudon G.M., Ofiesh J.G., Kaushik R. Extended vertical transatrial septal approach to the mitral valve. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:1058–62. DOI: 10.1016/0003-4975(91)91281-y
- Carmichael M.J., Cooley D.A., Favor A.S. Aortic and mitral valve replacement through a single transverse aortotomy: a useful approach in difficult mitral valve exposure. *Tex Heart Inst J*. 1983;10:415–9. PMID: 15226977
- Crawford E.S., Coselli J.S. Marfan's syndrome: combined composite valve graft replacement of the aortic root and transaortic mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 1988;45:296–302. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)62466-6
- Najafi H., Hemp J.R. Mitral valve replacement through the aortic root. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1334–6. DOI: 10.1016/S0022-5223(94)70055-9
- Abraham S., Joshi R., Kumar A.S. Transaortic double valve replacement with total chordal preservation. *Tex Heart Inst J*. 2002;29:133–5. PMID: 12075872
- Santana O., Lamelas J. Minimally invasive transaortic mitral valve repair during aortic valve replacement. *Tex Heart Inst J*. 2011;38:298–300. PMID: 21720478
- Writing Committee Members, Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735-1097(20)37796-2. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.018
- Okuyama H., Hashimoto K., Kurosawa H., Tanaka K., Sakamoto Y., Shiratori K. Midterm results of Manouguian double valve replacement: Comparison with standard double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:869–74. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.026
- Mihos C.G., Larrauri-Reyes M., Hung J., Santana O. Transaortic edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation during aortic valve replacement: A 13-year experience. *Innovations (Phila)*. 2016;11(6):425–9. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000306
- Çiloğlu U., Aldağ M., Albeyoğlu Ş., Kutlu H., Karakaya C. Transaortic repair of concomitant mitral insufficiency in patients with critical aortic stenosis undergoing aortic valvular replacement. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2019;27:9–14. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.16105
- Santana O., Panchamukhi K.B., Grana R., Traad E.A. Transaortic repair of the mitral valve in patients undergoing aortic valve replacement. *Heart Surg Forum*. 2009;12:E320–3. DOI: 10.1532/HSF98.20091056
- Mihos C.G., Xydias S., Nappi F., Santana O. Transaortic alfieri repair for secondary mitral regurgitation: effective and underused. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:1264. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2018.04.077
- Totsugawa T., Sakaguchi T., Hiraoka A., Matsushita H., Hirai Y., Yoshitaka H. Minimally invasive transaortic mitral decalcification during aortic valve replacement. *Innovations (Phila)*. 2015;10:288–90. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000174
- Shah A.A., Glower D.D., Gaca J.G. Trans-aortic Alfieri stitch at the time of septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2016;31:503–6. DOI: 10.1111/jocs.12804
- Салагаев Г.И., Лысенко А.В., Леднев П.В., Белов Ю.В. Трансаортальное протезирование митрального клапана у больного с сочетанным клапанным поражением. *Хирургия*. 2018;(5):106–7. DOI: 10.17116/hirurgia20185106-107
- Jiang W.J., Ma W.G., Wang X.L., Liu Y.Y., Zhu J.M., Sun L.Z., et al. Surgery for mitral regurgitation in patients with aortic root aneurysm: Transaortic or transseptal approach? *Int J Cardiol*. 2016;223:1059–65. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.258
- Kumar A., Anstey C., Tesar P., Shekar K. Risk factors for mortality in patients undergoing cardiothoracic surgery for infective endocarditis.

- Ann Thorac Surg. 2019;108:1101–6. DOI: 10.1016/j.athorac-surg.2019.05.029
- 22 Al-Sarraf N., Thalib L., Hughes A., Houlihan M., Tolan M., Young V., et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg.* 2011;9:104–9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.10.007
 - 23 Taniguchi F.P., De Souza A.R., Martins A.S. Cardiopulmonary bypass time as a risk factor for acute renal failure. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007;22:201–5. DOI: 10.1590/S0102-76382007000200008
 - 24 Axtell A.L., Fiedler A.G., Melnitchouk S., D'Alessandro D.A., Vil-lavencio M.A., Jassar A.S., et al. Correlation of cardiopulmonary bypass duration with acute renal failure after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019:S0022-5223(19)30286-7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.072
 - 25 Madhavan S., Chan S.-P., Tan W.-C., Eng J., Li B., Luo H.-D., et al. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59:274–81. DOI: 10.23736/S0021-9509.17.09864-0
 - 26 Чернов И.И., Макеев С.А., Козьмин Д.Ю., Тарасов Д.Г. Коррекция многоклапанных пороков сердца из мини-доступа. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2018;6(1):21–6.
- ## References
- 1 Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
 - 2 Writing Committee Members, Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020:S0735-1097(20)37902-X. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.035
 - 3 Sondergaard T., Gotzsche H., Ottosen P., Schultz J. Surgical closure of interatrial septal defects by circumclusion. *Acta Chir Scand.* 1955;109:188–96. PMID: 13248393
 - 4 Dubost C., Guilmet D., de Parades B., Pedferri G. New technic of opening of the left auricle in open-heart surgery: the transeptal bi-auricular approach. *Presse Med.* 1966;74:1607–8. PMID: 5932446
 - 5 Guiraudon G.M., Ofiesh J.G., Kaushik R. Extended vertical transatrial septal approach to the mitral valve. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:1058–62. DOI: 10.1016/0003-4975(91)91281-y
 - 6 Carmichael M.J., Cooley D.A., Favor A.S. Aortic and mitral valve replacement through a single transverse aortotomy: a useful approach in difficult mitral valve exposure. *Tex Heart Inst J.* 1983;10:415–9. PMID: 15226977
 - 7 Crawford E.S., Coselli J.S. Marfan's syndrome: combined composite valve graft replacement of the aortic root and transaortic mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1988;45:296–302. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)62466-6
 - 8 Najafi H., Hemp J.R. Mitral valve replacement through the aortic root. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:1334–6. DOI: 10.1016/S0022-5223(94)70055-9
 - 9 Abraham S., Joshi R., Kumar A.S. Transaortic double valve replacement with total chordal preservation. *Tex Heart Inst J.* 2002;29:133–5. PMID: 12075872
 - 10 Santana O., Lamelas J. Minimally invasive transaortic mitral valve repair during aortic valve replacement. *Tex Heart Inst J.* 2011;38:298–300. PMID: 21720478
 - 11 Writing Committee Members, Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020:S0735-1097(20)37796-2. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.018
 - 12 Okuyama H., Hashimoto K., Kurosawa H., Tanaka K., Sakamoto Y., Shiratori K. Midterm results of Manouguian double valve replacement: Comparison with standard double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:869–74. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.026
 - 13 Mihos C.G., Larrauri-Reyes M., Hung J., Santana O. Transaortic edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation during aortic valve replacement: A 13-year experience. *Innovations (Phila).* 2016;11(6):425–9. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000306
 - 14 Çiloğlu U., Aldağ M., Albeyoğlu Ş., Kutlu H., Karakaya C. Transaortic repair of concomitant mitral insufficiency in patients with critical aortic stenosis undergoing aortic valvular replacement. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2019;27:9–14. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.16105
 - 15 Santana O., Panchamukhi K.B., Grana R., Traad E.A. Transaortic repair of the mitral valve in patients undergoing aortic valve replacement. *Heart Surg Forum.* 2009;12:E320–3. DOI: 10.1532/HSF98.20091056
 - 16 Mihos C.G., Xydias S., Nappi F., Santana O. Transaortic alferi repair for secondary mitral regurgitation: effective and underused. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:1264. DOI: 10.1016/j.athorac-surg.2018.04.077
 - 17 Totsugawa T., Sakaguchi T., Hiraoka A., Matsushita H., Hirai Y., Yoshitaka H. Minimally invasive transaortic mitral decalcification during aortic valve replacement. *Innovations (Phila).* 2015;10:288–90. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000174
 - 18 Shah A.A., Glower D.D., Gaca J.G. Trans-aortic Alfieri stitch at the time of septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2016;31:503–6. DOI: 10.1111/jocs.12804
 - 19 Salagaev G.I., Lysenko A.V., Lednev P.V., Belov Y.V. Transaortic mitral valve replacement in patient with combined heart valve disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018;(5):106–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20185106-107
 - 20 Jiang W.J., Ma W.G., Wang X.L., Liu Y.Y., Zhu J.M., Sun L.Z., et al. Surgery for mitral regurgitation in patients with aortic root aneurysm: Transaortic or transseptal approach? *Int J Cardiol.* 2016;223:1059–65. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.258
 - 21 Kumar A., Anstey C., Tesar P., Shekar K. Risk factors for mortality in patients undergoing cardiothoracic surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:1101–6. DOI: 10.1016/j.athorac-surg.2019.05.029
 - 22 Al-Sarraf N., Thalib L., Hughes A., Houlihan M., Tolan M., Young V., et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg.* 2011;9:104–9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.10.007
 - 23 Taniguchi F.P., De Souza A.R., Martins A.S. Cardiopulmonary bypass time as a risk factor for acute renal failure. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007;22:201–5. DOI: 10.1590/S0102-76382007000200008
 - 24 Axtell A.L., Fiedler A.G., Melnitchouk S., D'Alessandro D.A., Vil-lavencio M.A., Jassar A.S., et al. Correlation of cardiopulmonary bypass duration with acute renal failure after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019:S0022-5223(19)30286-7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.072
 - 25 Madhavan S., Chan S.-P., Tan W.-C., Eng J., Li B., Luo H.-D., et al. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59:274–81. DOI: 10.23736/S0021-9509.17.09864-0
 - 26 Chernov I.I., Makeev S.A., Kozmin D.Y., Tarasov D.G. Correction of multivalve heart defects using mini-access. *Clinical and Experimental Surgery Academician B.V. Petrovsky.* 2018;6(1):21–6 (In Russ.).

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-287-290>



Клинический случай эффективной таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1**A/A

В.С. Пантелеев*, М.А. Нартайлаков, М.И. Лукманов, Г.И. Лукманова

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Пантелеев Владимир Сергеевич, e-mail: w.s.panteleev@mail.ru

Пантелеев Владимир Сергеевич — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Нартайлаков Мажит Ахметович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Лукманов Мурад Ильгизович — к.м.н., кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Лукманова Гульнур Ишмурзовна — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Аннотация

Введение. Одним из основных показателей качества лечения и профилактики эхинококкоза в отдаленном послеоперационном периоде является его рецидив, диапазон частоты которого широкий и в разных лечебных учреждениях составляет от 3 до 54 %. Одним из перспективных направлений в поиске этиопатогенетических факторов развития рецидивного эхинококкоза печени является исследование генетических особенностей заболевания, знание которых позволит прогнозировать возможное повторное развитие эхинококковых кист, а также подбирать индивидуальное лечение пациентов.

Материалы и методы. На базе Башкирского государственного медицинского университета (Россия, г. Уфа) проведен анализ клинического случая по оценке эффективности таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1**A/A (AA) с фенотипом — УМ «быстрого» метаболизера альбендазола сульфоксида в альбендазола сульфон.

Результаты и обсуждение. Наш клинический случай подтверждает целесообразность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа. Генетический анализ позволяет предположить, что обнаружение в крови пациента генотипа «быстрого» метаболизера приведет к ускоренному разрушению альбендазола, принимаемого пациентом, и тем самым к снижению антипаразитарной эффективности лекарства по сравнению с фенотипом нормального метаболизера, что будет способствовать рецидиву заболевания.

Заключение. Результаты успешной вторичной профилактики рецидива эхинококкоза подтверждают эффективность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа.

Ключевые слова: эхинококкоз печени, паразитарные болезни печени, таргетная терапия, альбендазол, бензимидазолы, рецидив, генетические исследования

Для цитирования: Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Лукманов М.И., Лукманова Г.И. Клинический случай эффективной таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1**A/A. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):287–290. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-287-290>

Effective Targeted Chemoprophylaxis of Recurrent Liver Echinococcosis with Haplotype *CYP1A2F1**A/A: a Clinical Case

Vladimir S. Pantelev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of General
Surgery with Transplantology
and Radiodiagnosis courses
for Advanced Professional
Education

Mazhit A. Nartaylov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of General
Surgery with Transplantology
and Radiodiagnosis courses
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0001-8673-0554

Murad I. Lukmanov —
Cand. Sci. (Med.), Department
of General Surgery with
Transplantology and
Radiodiagnosis courses
for Advanced Professional
Education

Gulnur I. Lukmanova —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Medical
Genetics and Fundamental
Medicine for Advanced
Professional Education

Vladimir S. Pantelev, Mazhit A. Nartaylov, Murad I. Lukmanov, Gulnur I. Lukmanova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Vladimir S. Pantelev, e-mail: w.s.pantelev@mail.ru

Abstract

Background. One of the main long-term quality criteria for treatment and prevention of echinococcosis is postoperative relapse, which rate varies widely within 3–54% between medical facilities. The genetic traits of recurrent liver echinococcosis comprise an important subject of research into its etiopathogenetic factors for an effective prognosis of cyst relapse and treatment personalisation.

Materials and methods. Bashkir State Medical University (Ufa, Russia) provided facilities to study targeted chemoprophylaxis efficacy in a case of relapsed liver echinococcosis with haplotype *CYP1A2F1**A/A (AA) and the UM phenotype of ultrarapid albendazole sulfoxide-to-albendazole sulfone metaboliser.

Results and discussion. The clinical case presented illustrates the rationale behind personalised chemoprevention of recurrent echinococcosis with albendazole based on genotyping data. Genotyping allows detection of an ultrafast metaboliser haplotype in blood implicating a rapid degradation of administered albendazole, reduced antiparasitic impact of drug therapy and more feasible relapse, in contrast with a normal metaboliser phenotype.

Conclusion. A successful secondary prevention of relapsed echinococcosis suggests the efficacy of personalising albendazole-based chemoprophylaxis of recurrent echinococcosis with genotyping data.

Keywords: liver echinococcosis, parasitic liver diseases, targeted therapy, albendazole, benzimidazole, relapse, genotyping

For citation: Pantelev V.S., Nartaylov M.A., Lukmanov M.I., Lukmanova G.I. Effective Targeted Chemoprophylaxis of Recurrent Liver Echinococcosis with Haplotype *CYP1A2F1**A/A: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):287–290. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-287-290>

Введение

Однокамерный эхинококкоз — распространенное паразитарное заболевание печени, которым ежегодно в мире заболевают около 200 человек на 100 000 населения [1–3]. Одним из основных показателей качества лечения и профилактики заболевания в отдаленном послеоперационном периоде является его рецидив, диапазон частоты которого широкий и в разных лечебных учреждениях составляет от 3 до 54 % [4, 5]. До настоящего времени отсутствует единство мнений по вопросам, касающимся причин рецидива заболевания, что не позволяет выбрать оптимальный способ эффективной профилактики заболевания в каждом конкретном случае. Одним из перспективных направлений в поиске этиопатогенетических факторов развития рецидивного эхинококкоза печени является исследование генетических особенностей заболевания, знание которых позволит прогнозировать возможное повторное развитие эхинококковых кист, а также подбирать индивидуальное лечение больных.

Клинический случай

На базе Башкирского государственного медицинского университета (Россия, г. Уфа) проведен анализ клинического случая по оценке эффективности таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1*A/A* (AA) с фенотипом — UM «быстрого» метаболизера альбендазола сульфоксида в альбендазола сульфоксид.

Пациент К., 46 лет, поступил в отделение гастрохирургии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, с диагнозом: рецидивный эхинококкоз печени. Из данных анамнеза выяснено, что 16 месяцев назад перенес оперативное вмешательство по поводу эхинококка правой доли печени — лапаротомию, закрытую эхинококкэктомией. Профилактика рецидива проводилась по стандартной схеме: 10–15 мг/кг веса в сутки (не более 800 мг) три курса в год по 28 дней с перерывами между курсами 14 дней [6]. По данным КТ в правой доле печени (6–7-й сегменты) визуализируется эхинококковая киста с четкими контурами и фиброзной капсулой (рис. 1). В плановом порядке под интубационным наркозом пациент был прооперирован — лапаротомия, эхинококкэктомия с аплатизацией (абдоминализацией) остаточной полости и обработкой ее спиртом и глицерином. Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление раны первичное. Биологический материал пациента был подвергнут генетическому анализу, в результате которого выяснено, что имеет место ускоренный метаболизм — факт, который позволил сделать вывод о неэффективной (малой) дозировке быстро разрушаемого принимаемого после первой операции альбендазола. На основе сделанного вывода дозировка препарата после второго оперативного вмешательства была увеличена, что позволило в последующем избежать рецидива заболевания и подтвердить это регулярно выполняемым УЗИ печени (каждые полгода) на протяжении 3,5 года.

Результаты и обсуждение

Обзор данных литературы демонстрирует, что в условиях *in vitro* альбендазол вызывает дегенеративные изменения в эхинококковой кисте в 40–74 % случаев, а альбендазола сульфоксид в дозе 200 мкг/мл обладает 100 % сколицидной активностью [7–9]. Однако химиотерапия альбендазолом у реальных пациентов полностью эффективна лишь в 10–58 % случаев и неэффективна у 13–37 % пациентов [10–12]. Указанное различие в фармакологической активности в условиях *in vitro* и клинической эффективности логично обусловлено пациент-ассоциированными факторами [13, 14].

Skuhala T. et al. (2014) указывали на огромный диапазон значений концентрации альбендазола сульфоксида в крови пациентов (различия между минимумом и максимумом составляли 25–80 раз). По их данным, у пациентов, которые не получали терапию альбендазолом, частота рецидивов составила 16,7 %, в то время как не наблюдались рецидивы у больных, получавших химиопрофилактику. Приведенные доказательства убедительно свидетельствуют о том, что более высокие концентрации в плазме крови альбендазола сульфоксида коррелируют с более низким риском рецидива заболевания [15].

Наш клинический случай подтверждает целесообразность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа. Генетический анализ позволяет предположить, что обнаружение в крови пациента генотипа «быстрого» метаболизера приведет к ускоренному разрушению альбендазола, принимаемого пациентом, и тем самым к снижению антипаразитарной эффективности препарата по сравнению с фенотипом нормального метаболизера, что будет способствовать рецидиву заболевания.

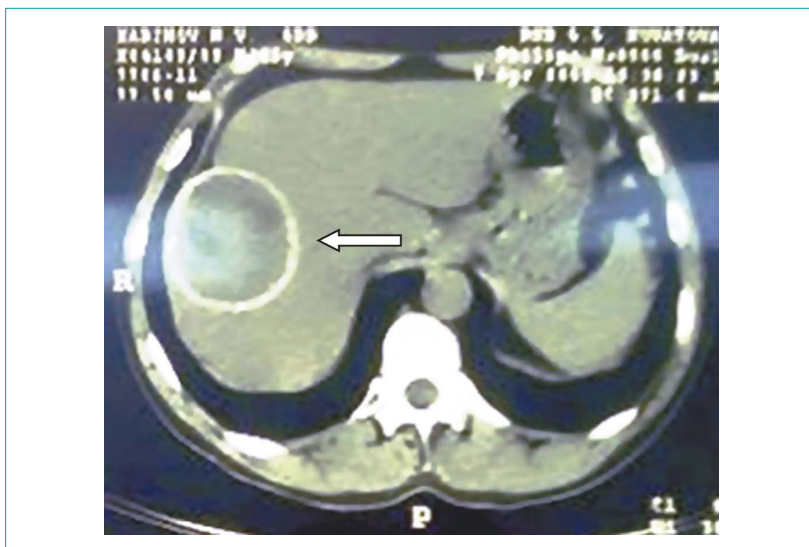


Рисунок 1. КТ-картина рецидивного эхинококкоза правой доли печени (указано стрелкой)
Figure 1. Computed tomography of relapsed right liver lobe echinococcosis, arrowed

Заключение

Таким образом установлено, что фармакологическая эффективность альбендазола зависит от многих факторов, в числе которых генетическая индивидуальность пациентов. Результаты успешной вторичной профилактики рецидива эхинококкоза подтверждают эффективность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Canali M., Aragrande M., Angheben A., Capelli G., Drigo M., Gobbi F., et al. Epidemiologic-economic models and the One Health paradigm: echinococcosis and leishmaniasis, case studies in Veneto region, Northeastern Italy. *One Health*. 2019;9:100115. DOI: 10.1016/j.onehlt.2019.100115
- Aydin M.F., Adigüzel E. Evaluation of cystic echinococcosis cases in terms of sociodemographic, clinical and hospitalization features in Karaman Province, Turkey. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2232–9. PMID: 31993392
- Khan A., Ahmed H., Naz K., Gul S., Ishaque M., Zaidi S.S.A., et al. Surgically confirmed cases of cystic echinococcosis from Baluchistan Province, Pakistan for the years 2011–2018. *Acta Trop*. 2020:105354. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105354
- Conraths F.J., Probst C., Possenti A., Boufana B., Saulle R., La Torre G., et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005801. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005801
- Авилов О.В. Принцип и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2019;(1):97–105.
- Ryan E.T. Antiparasitic agents. In: Long S., Prober Ch., Fischer M., editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Elsevier; 2018.
- Naseri M., Akbarzadeh A., Spotin A., Akbari N.A., Mahami-Oskouei M., Ahmadpour E. Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Parasitol Res*. 2016;115(12):4595–603. DOI: 10.1007/s00436-016-5250-8
- Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udu E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Y., Stavrova L.A., et al. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):448–55. DOI: 10.1007/s10517-019-04370-x
- Mousavi S.R., Samsami M., Fallah M., Zirakzadeh H. A retrospective survey of human hydatidosis based on hospital records during the period of 10 years. *J Parasit Dis*. 2012;36(1):7–9. DOI: 10.1007/s12639-011-0093-9
- Du L., Lei L., Zhao X., He H., Chen E., Dong J., et al. The interaction of smoking with gene polymorphisms on four digestive cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(8):1506–17. DOI: 10.7150/jca.22797
- Alvela-Suárez L., Velasco-Tirado V., Belhassen-Garcia M., Novo-Veleiro I., Pardo-Lledías J., Romero-Alegria A., et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):819–22. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0059
- Wen H., Vuitton L., Tuxon T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., et al. Echinococcosis: advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075-18. DOI: 10.1128/CMR.00075-18
- Wan Z., Peng X., Ma L., Tian Q., Wu S., Li J., et al. Targeted sequencing of genomic repeat regions detects circulating cell-free echinococcus DNA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):e0008147. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008147
- Chen X., Duan X., Shao Y., Jiang J., Zheng S., Wen H. Control of human echinococcosis in Xinjiang, China, with 2,544 surgeries in a multihospital network. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):658–65. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0052
- Skuhala T., Trkulja V., Runje M., Balen-Topić M., Vukelić D., Desnica B. Combined albendazole-praziquantel treatment in recurrent brain echinococcosis: case report. *Iran J Parasitol*. 2019;14(3):492–6. PMID: 31673271
- Canali M., Aragrande M., Angheben A., Capelli G., Drigo M., Gobbi F., et al. Epidemiologic-economic models and the One Health paradigm: echinococcosis and leishmaniasis, case studies in Veneto region, Northeastern Italy. *One Health*. 2019;9:100115. DOI: 10.1016/j.onehlt.2019.100115
- Aydin M.F., Adigüzel E. Evaluation of cystic echinococcosis cases in terms of sociodemographic, clinical and hospitalization features in Karaman Province, Turkey. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2232–9. PMID: 31993392
- Khan A., Ahmed H., Naz K., Gul S., Ishaque M., Zaidi S.S.A., et al. Surgically confirmed cases of cystic echinococcosis from Baluchistan Province, Pakistan for the years 2011–2018. *Acta Trop*. 2020:105354. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105354
- Conraths F.J., Probst C., Possenti A., Boufana B., Saulle R., La Torre G., et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005801. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005801
- Авилов О.В. Принцип и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2019;(1):97–105.
- Ryan E.T. Antiparasitic agents. In: Long S., Prober Ch., Fischer M., editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Elsevier; 2018.
- Naseri M., Akbarzadeh A., Spotin A., Akbari N.A., Mahami-Oskouei M., Ahmadpour E. Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Parasitol Res*. 2016;115(12):4595–603. DOI: 10.1007/s00436-016-5250-8
- Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udu E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Y., Stavrova L.A., et al. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):448–55. DOI: 10.1007/s10517-019-04370-x
- Mousavi S.R., Samsami M., Fallah M., Zirakzadeh H. A retrospective survey of human hydatidosis based on hospital records during the period of 10 years. *J Parasit Dis*. 2012;36(1):7–9. DOI: 10.1007/s12639-011-0093-9
- Du L., Lei L., Zhao X., He H., Chen E., Dong J., et al. The interaction of smoking with gene polymorphisms on four digestive cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(8):1506–17. DOI: 10.7150/jca.22797
- Alvela-Suárez L., Velasco-Tirado V., Belhassen-Garcia M., Novo-Veleiro I., Pardo-Lledías J., Romero-Alegria A., et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):819–22. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0059
- Wen H., Vuitton L., Tuxon T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., et al. Echinococcosis: advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075-18. DOI: 10.1128/CMR.00075-18
- Wan Z., Peng X., Ma L., Tian Q., Wu S., Li J., et al. Targeted sequencing of genomic repeat regions detects circulating cell-free echinococcus DNA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):e0008147. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008147
- Chen X., Duan X., Shao Y., Jiang J., Zheng S., Wen H. Control of human echinococcosis in Xinjiang, China, with 2,544 surgeries in a multihospital network. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):658–65. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0052
- Skuhala T., Trkulja V., Runje M., Balen-Topić M., Vukelić D., Desnica B. Combined albendazole-praziquantel treatment in recurrent brain echinococcosis: case report. *Iran J Parasitol*. 2019;14(3):492–6. PMID: 31673271

References

- Canali M., Aragrande M., Angheben A., Capelli G., Drigo M., Gobbi F., et al. Epidemiologic-economic models and the One Health paradigm: echinococcosis and leishmaniasis, case studies in Veneto region, Northeastern Italy. *One Health*. 2019;9:100115. DOI: 10.1016/j.onehlt.2019.100115
- Aydin M.F., Adigüzel E. Evaluation of cystic echinococcosis cases in terms of sociodemographic, clinical and hospitalization features in Karaman Province, Turkey. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2232–9. PMID: 31993392
- Khan A., Ahmed H., Naz K., Gul S., Ishaque M., Zaidi S.S.A., et al. Surgically confirmed cases of cystic echinococcosis from Baluchistan Province, Pakistan for the years 2011–2018. *Acta Trop*. 2020:105354. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105354
- Conraths F.J., Probst C., Possenti A., Boufana B., Saulle R., La Torre G., et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005801. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005801
- Авилов О.В. Принцип и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2019;(1):97–105.
- Ryan E.T. Antiparasitic agents. In: Long S., Prober Ch., Fischer M., editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Elsevier; 2018.
- Naseri M., Akbarzadeh A., Spotin A., Akbari N.A., Mahami-Oskouei M., Ahmadpour E. Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Parasitol Res*. 2016;115(12):4595–603. DOI: 10.1007/s00436-016-5250-8
- Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udu E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Y., Stavrova L.A., et al. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):448–55. DOI: 10.1007/s10517-019-04370-x
- Mousavi S.R., Samsami M., Fallah M., Zirakzadeh H. A retrospective survey of human hydatidosis based on hospital records during the period of 10 years. *J Parasit Dis*. 2012;36(1):7–9. DOI: 10.1007/s12639-011-0093-9
- Du L., Lei L., Zhao X., He H., Chen E., Dong J., et al. The interaction of smoking with gene polymorphisms on four digestive cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(8):1506–17. DOI: 10.7150/jca.22797
- Alvela-Suárez L., Velasco-Tirado V., Belhassen-Garcia M., Novo-Veleiro I., Pardo-Lledías J., Romero-Alegria A., et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):819–22. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0059
- Wen H., Vuitton L., Tuxon T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., et al. Echinococcosis: advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075-18. DOI: 10.1128/CMR.00075-18
- Wan Z., Peng X., Ma L., Tian Q., Wu S., Li J., et al. Targeted sequencing of genomic repeat regions detects circulating cell-free echinococcus DNA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):e0008147. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008147
- Chen X., Duan X., Shao Y., Jiang J., Zheng S., Wen H. Control of human echinococcosis in Xinjiang, China, with 2,544 surgeries in a multihospital network. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):658–65. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0052
- Skuhala T., Trkulja V., Runje M., Balen-Topić M., Vukelić D., Desnica B. Combined albendazole-praziquantel treatment in recurrent brain echinococcosis: case report. *Iran J Parasitol*. 2019;14(3):492–6. PMID: 31673271

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-291-295>



Успешный результат хирургического лечения кистозной гипоплазии легкого на фоне тяжелой коморбидной патологии

О.В. Галимов¹, В.О. Ханов¹, Г.С. Мухамедьянов², А.Е. Секундов¹, Р.Г. Мазитов¹, М.А. Каримов^{1*}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Каримов Марат Ахмадович, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com

Галимов Олег Владимирович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-4832-1682

Ханов Владислав Олегович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-1880-0968

Мухамедьянов Гайсар Саматович — к.м.н., туберкулезное легочное-хирургическое отделение, orcid.org/0000-0003-1398-5432

Секундов Александр Евгеньевич — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-1298-5731

Мазитов Рустам Газинурович — кафедра общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0003-1299-8730

Каримов Марат Ахмадович — кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2428-7766

Аннотация

Введение. Кистозная гипоплазия легкого — порок развития, при котором терминальные отделы бронхиального дерева на уровне субсегментарных бронхов или бронхиол представляют собой расширения кистообразной формы различных размеров. Она составляет 60–80 % всех пороков развития.

Материалы и методы. На примере клинического случая представлены особенности клинической картины, диагностической роли лучевых методов исследования и выбор хирургической тактики диагностики и лечения кистозной гипоплазии легкого. Пациентка К., 57 лет, поступила в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» (РКПТД) с диагнозом: фиброателектаз нижней доли правого легкого на фоне сахарного диабета II типа, ст. субкомпенсации, где была проконсультирована фтизиатром, торакальным хирургом и направлена на оперативное лечение.

Результаты и обсуждение. Тщательно собранный анамнез и данные лучевой диагностики в подавляющем большинстве случаев позволяют уверенно диагностировать врожденную природу кистозных изменений в легких. Выбор тактики лечения у таких пациентов проводят индивидуально, однако предпочтение отдают хирургическому. Только детальное и внимательное исследование патоморфологической ткани легкого, полученного во время хирургического лечения, очень часто дает возможность выставить верный диагноз.

Заключение. В диагностике данного заболевания решающая роль отводится современным инструментальным методам, и прежде всего мультиспиральной компьютерной томографии. Представляются важными и интересными публикации подобных наблюдений, обобщение которых поможет изучить причины возникновения заболевания.

Ключевые слова: кистозная гипоплазия легкого, поликистоз легких, сотовое легкое, врожденные аномалии, бронхоэктазия, компьютерная томография, торакотомия

Для цитирования: Галимов О.В., Ханов В.О., Мухамедьянов Г.С., Секундов А.Е., Мазитов Р. Г., Каримов М.А. Успешный результат хирургического лечения кистозной гипоплазии легкого на фоне тяжелой коморбидной патологии. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):291–295. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-291-295>

Successful Surgery of Severely Comorbid Cystic Pulmonary Hypoplasia

Oleg V. Galimov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Surgical
Diseases and New Technologies
with the Course of Additional
Professional Education,
orcid.org/0000-0003-4832-1682

Vladislav O. Khanov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Surgical
Diseases and New Technologies
with the Course of Additional
Professional Education,
orcid.org/0000-0002-1880-0968

Gaysar S. Mukhamadyanov —
Cand. Sci. (Med.), Tuberculous
Pulmonary Surgical
Department,
orcid.org/0000-0003-1398-5432

Aleksandr E. Sekundov —
Department of Surgical
Diseases and New Technologies
with the Course of Additional
Professional Education,
orcid.org/0000-0003-1298-5731

Rustam G. Mazitov —
Department of General
Surgery with the Course of
Radiodiagnosis for Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0003-1299-8730

Marat A. Karimov —
Department of Surgical
Diseases and New Technologies
with the Course of Additional
Professional Education,
orcid.org/0000-0003-2428-7766

Oleg V. Galimov¹, Vladislav O. Khanov¹, Gaysar S. Mukhamadyanov², Aleksandr E. Sekundov¹, Rustam G. Mazitov¹, Marat A. Karimov^{1,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Tuberculosis Treatment Dispensary, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Marat A. Karimov, e-mail: bsmukarimov1994@gmail.com

Abstract

Background. Cystic pulmonary hypoplasia is a malformation of terminal bronchial tree as a cystic dilatation of various size at the level of subsegmental bronchi or bronchioles, which accounts for 60–80% of the overall malformation incidence.

Materials and methods. We present a descriptive case of general clinical picture, diagnostic radiological examination and choosing a strategy for surgical diagnosis and treatment of cystic pulmonary hypoplasia. Patient K., 57 yo, was admitted to the Republican Clinical Tuberculosis Dispensary with fibroatelectasis of the right lung lower lobe and underlying subcompensated diabetes type II, inspected by a phthisiatrician, thoracic surgeon and referred for surgical treatment.

Results and discussion. A careful history inspection and X-ray data in most cases suffice to successfully diagnose the congenital type of cystic pulmonary defects. Treatment in such patients is personalised, with preference towards surgical intervention. A correct diagnosis is usually conditioned by a detailed and careful examination of the lung morbid morphology during surgery.

Conclusion. Modern instrumental methods, with multispiral computed tomography in particular, are key to correctly diagnose a malformation. Relevant case reports are of interest and importance to advance research into causative factors of the disease.

Keywords: cystic pulmonary hypoplasia, polycystic lung, honeycomb lung, congenital anomalies, bronchiectasis, computed tomography, thoracotomy

For citation: Galimov O.V., Khanov V.O., Mukhamadyanov G.S., Sekundov A.E., Mazitov R.G., Karimov M.A. Successful Surgery of Severely Comorbid Cystic Pulmonary Hypoplasia. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):291–295. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-291-295>

Введение

Кистозная гипоплазия легкого (КГЛ) — врожденная патология дыхательной системы, характеризующаяся недоразвитием альвеолярной ткани и сосудистой сети в сочетании с кистоподобными расширениями дистальных бронхиол и (или) субсегментарных бронхов. КГЛ (поликистоз легких) составляет 60–80 % всех пороков развития. Частое сочетание поликистоза с другими пороками развития, такими как диафрагмальная грыжа, пороки развития костной системы, мочеполовых органов, сердца, центральной нервной системы, пищеварительного тракта, наводит на мысль о врожденном происхождении данной патологии [1–3]. К морфологическим признакам, характерным для поликистоза легких, можно отнести прекращение развития бронхолегочного аппарата с образованием множественных кист. Размеры данных кист могут значительно (до 10–20 раз) превышать диаметр неизмененных бронхов. Внутренняя выстилка кист представлена эпителием кубовидной или цилиндрической формы. Кроме того, их стенки могут содержать хрящевые, мышечные и соединительнотканые элементы, характеризующиеся отсутствием дифференциации. Полезный объем легкого, а именно респираторный, уменьшен. Легочная ткань характеризуется различной степенью дифференцировки [4, 5]. Нередко бывает достаточно затруднительной дифференциальная диагностика кистозной гипоплазии и так называемого сотового легкого, представляющего собой конечный этап развития некоторых диссеминированных процессов [6, 7]. Для сотового легкого, в отличие от кистозной гипоплазии, характерны отсутствие клиники хронического нагноительного процесса в легких, неуклонное прогрессирование процесса с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, диффузность тяжистых и очаговых изменений в легочной ткани с ячеистой деформацией легочного рисунка (в первую очередь в нижних отделах), отсутствие ячеистой деформации на рентгенограммах, выполненных до начала или в начале заболевания, выраженность рестриктивных нарушений вентиляции в отсутствии или при слабой выраженности обструктивных. Множественные полостные образования в легком при буллезной эмфиземе обычно не дают на рентгенограммах отчетливо выраженного ячеистого рисунка и чаще всего проявляются повышением прозрачности легочной ткани в том или ином отделе легкого, ослаблением легочного рисунка [8, 9]. Обычно буллезная эмфизема является следствием диффузной эмфиземы легких и сопровождается общим увеличением объема легких, низким стоянием диафрагмы и другими рентгенологическими и функциональными признаками, совершенно не характерными для гипоплазии.

Материалы и методы

Описания клинических случаев всегда сопровождаются интересом у врачей хирургического профиля, что связано с многообразием проявления заболеваний, требующих оперативной коррекции, и всегда предоставляет возможность специалисту иметь свое «особое» мнение

по представленному случаю. Предлагаем наше клиническое наблюдение пациентки с КГЛ.

Пациентка К., 57 лет, поступила в ГБУЗ РКПТД с диагнозом: Фиброателектаз нижней доли правого легкого на фоне сахарного диабета II типа, ст. субкомпенсации. Из анамнеза известно, что развивалась соответственно возрасту и полу. В детстве никаких значимых клинических проявлений не наблюдалось, болела ОРВИ в весенний и осенний период, заболевания протекали без особенностей. В 2001 году была взята на учет по туберкулезу, приняла курс ПХТ, далее была снята с учета в 2004 году. В течение 15 лет сезонные обострения бронхита с продуктивным кашлем с мокротой слизисто-гнойного характера. Лечилась самостоятельно. В сентябре 2020 года во время очередного обострения обратилась к участковому терапевту с симптомами ОРВИ, выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой выявлены следующие изменения: в нижней доле правого легкого безвоздушный участок легочной ткани с просветами расширенных деформированных бронхов размерами 123,5×36,0 мм (рис. 1, видео 1, видео 2).

Далее была направлена в ГБУЗ РКПТД, где была проконсультирована фтизиатром, торакальным хирургом и направлена на оперативное лечение.

В ходе подготовки к операции выполнены следующие исследования:

[Смотреть видео 1 онлайн](#)

[Смотреть видео 2 онлайн](#)



Рисунок 1. Рентгенологическая картина фиброателектаза S7–S10 правого легкого (в нижней доле правого легкого безвоздушный участок легочной ткани с просветами расширенных деформированных бронхов размерами 123,5×36,0 мм)

Figure 1. Fibroatelectasis of right lung S7–S10, airless tissue in right lower lobe, dilated distorted bronchial lumens of 123.5 × 36 mm, X-ray

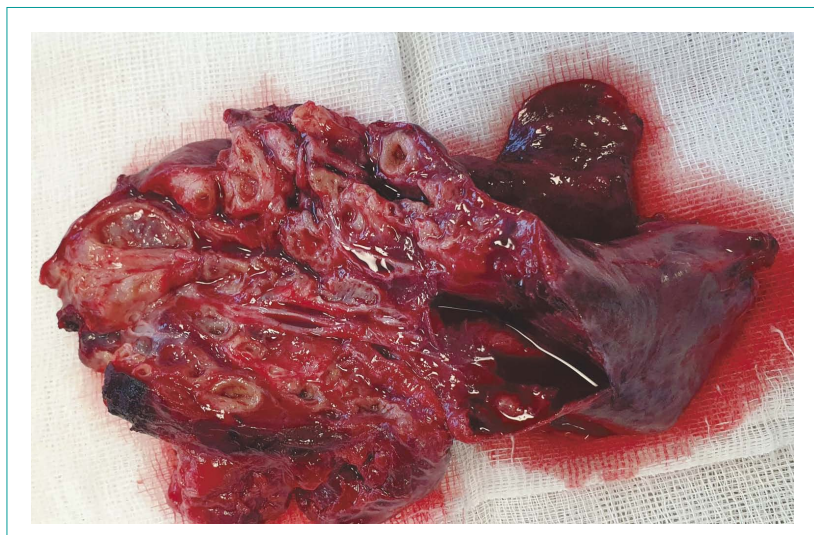


Рисунок 2. Макропрепарат. Множественные кисты диаметром более 1 см, выстланные мерцательным псевдослойным цилиндрическим эпителием. Между кистами располагаются тканевые элементы, напоминающие нормальные альвеолы

Figure 2. Multiple cysts >1 cm in diameter with ciliary pseudostratified columnar epithelium lining, normal alveoli-like tissue between cysts, total fixation

- гликированный гемоглобин на момент поступления — 10,9 %, на момент оперативного лечения — 7,5 %;
- функция внешнего дыхания: ЖЕЛ на нижней границе нормы, значительные нарушения проходимости дыхательных путей;
- фибробронхоскопия: диффузный двусторонний бронхит I степени интенсивности воспаления с деформацией B10 справа.

После проведенных исследований пациентка подготовлена к оперативному лечению. Ей была выполнена нижняя лобэктомия правого легкого, послеоперационный период протекал без особенностей. Макропрепарат представлен на рисунке 2.

Гистологическое заключение: Бронхоэктатическая болезнь легкого на фоне выраженных склеротических изменений, в стадии обострения. Данных за специфическое воспаление в объеме исследованного материала не выявлено.

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, дренажи удалены на 3-и сутки после операции, швы сняты на 12-е сутки. На 14-е сутки выписана на амбулаторное лечение по месту жительства.

Результаты и обсуждение

К патологиям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику по поводу КГЛ, относятся приобретенные мешотчатые бронхоэктазы. Случайную находку при рентгенологическом исследовании бессимптомных кистозных изменений в легких с большей вероятностью можно отнести к КГЛ [8, 10]. Множественные, рентгенологически определяемые

тонкостенные кистозные расширения бронхов, особенно при их локализации в верхних долях, чаще бывают проявлением кистозной гипоплазии [11, 12].

Важными морфологическими признаками врожденного характера заболевания являются тонкостенность кистозных расширений бронхов, наличие их на различных генерациях бронхиального дерева, полное отсутствие хрящевых пластинок в стенках кистозных образований, мозаичность изменений, характеризующаяся наличием наряду с кистозно-измененными нормально развитых бронхиальных ветвей, отсутствие или слабая выраженность воспалительных и пневмосклеротических изменений в сохранившемся респираторном отделе легочной ткани [4, 13]. Существенными доводами в пользу КГЛ являются наличие у больного врожденных аномалий других органов и систем. Совокупная оценка позволяет судить об истинном характере процесса. Только детальное и внимательное исследование патоморфологической ткани легкого, полученного во время хирургического лечения, очень часто дает возможность выставить верный диагноз [14, 15].

Для КГЛ характерно в целом благоприятное течение инфекционно-нагноительного процесса, длительные ремиссии и относительно доброкачественно протекающие обострения при наличии выраженных полостных изменений в легком. Тщательно собранный анамнез и данные лучевой диагностики в подавляющем большинстве случаев позволяют уверенно диагностировать врожденную природу кистозных изменений в легких. Выбор тактики лечения у таких пациентов проводят индивидуально, однако предпочтение отдают хирургическому.

Заключение

Данное наблюдение демонстрирует особенности клинической картины врожденной легочной патологии и возможности его активного хирургического лечения на фоне тяжелой коморбидной патологии. На основании рутинных обзорных рентгенограмм можно лишь заподозрить наличие кистозной гипоплазии легкого, главным образом при наличии ячеистого легочного рисунка, разумеется, с учетом соответствующих клинических данных. В диагностике данного заболевания решающая роль отводится современным инструментальным методам, и прежде всего мультиспиральной компьютерной томографии. Представляются важными и интересными публикации подобных наблюдений, обобщение которых поможет изучить причины их возникновения.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М., Лаптий И.В. Диагностические и патогенетические характеристики кистозной гипоплазии легких. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2016;(3):24–7.
- 2 Annunziata F, Bush A., Borgia F, Raimondi F, Montella S., Poeta M., et al. Congenital lung malformations: unresolved issues and unanswered questions. *Front Pediatr.* 2019;7:239. DOI: 10.3389/fped.2019.00239.
- 3 Овсянников Д.Ю., Фролов П.П., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018;97(1):152–61. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-152-161
- 4 Досмагамбетов С.П., Дженаляев Б.К., Бисалиев Б.Н., Тусупкалиев А.Б., Батыров А. Врожденная кистозная мальформация легких у новорожденных. *Новости хирургии.* 2018;26(4):496–501. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.4.496
- 5 Leblanc C., Baron M., Desselas E., Phan M.H., Rybak A., Thouvenin G., et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr.* 2017;176(12):1559–71. DOI: 10.1007/s00431-017-3032-7
- 6 Kradin R.L. Honeycomb lung: time for a change. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(11):1398–9. DOI: 10.5858/arpa.2015-0065-SA
- 7 Lezmi G., Hadchouel A., Khen-Dunlop N., Vibhushan S., Benachi A., Delacourt C. Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: diagnosis, treatment, pathophysiological hypothesis. *Rev Pneumol Clin.* 2013;69(4):190–7. DOI: 10.1016/j.pneumo.2013.06.001
- 8 Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б., Чепурной М.Г., Карагезян Р.Л., Лейга А.Б., Матвеев О.Л. и др. Хирургическое лечение кистозно-аденоматозной мальформации легких у детей. *Детская хирургия.* 2018;22(3):135–7. DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-3-135-137
- 9 Davies P., Bradley C. Vanishing lung syndrome: giant bullous emphysema. *Lancet.* 2017;390(10112):2583. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32246-8
- 10 Марченков Я.В. Многослойная спиральная компьютерная томография кистозных заболеваний легких. *Доктор.Ру.* 2014;(9–10):44–8.
- 11 Brown S.W., Jacobi A., Mathur A., Dua S. Diffuse lung cysts in a man with polycystic kidney disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(5):795–8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-765CC
- 12 Hamanaka R., Yagasaki H., Kohno M., Masuda R., Iwazaki M. Congenital cystic adenomatoid malformation in adults: Report of a case presenting with a recurrent pneumothorax and a literature review of 60 cases. *Respir Med Case Rep.* 2018;26:328–32. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.02.002
- 13 Emren S.V., Tülüce S.Y., Tülüce K. Isolated congenital unilateral agenesis of the left pulmonary artery with left lung hypoplasia in an asymptomatic adult patient. *Acta Cardiol Sin.* 2015;31(6):572–5. DOI: 10.6515/acs20150511b
- 14 Карнаушкина М.А., Буренчев Д.В., Струтынская А.Д. Воздушные кисты и кистоподобные изменения в легочной ткани. *Пульмонология.* 2019;29(6):745–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-745-754
- 15 Lange S., Walsh G. *Radiology of Chest Diseases.* New York: Thieme; 2011.

References

- 1 Krutko V.S., Poteiko P.I., Khodosh E.M., Laptiy I.V. Diagnosis and pathogenetic characteristics of cystic pulmonary hypoplasia. *Klinicheskaya immunologiya. Alerholohiya. Infektologiya.* 2016;(3):24–7 (In Russ.).
- 2 Annunziata F, Bush A., Borgia F, Raimondi F, Montella S., Poeta M., et al. Congenital lung malformations: unresolved issues and unanswered questions. *Front Pediatr.* 2019;7:239. DOI: 10.3389/fped.2019.00239
- 3 Ovsyannikov D.Y., Frolov P.A., Semenov P.A. Congenital malformation of pulmonary respiratory tract. *Pediatrics.* 2018;97(1):152–61 (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-152-161
- 4 Dosmagambetov S.P., Dzhenaaliev B.K., Bisaliev B.N., Tusupkaliev A.B., Batyrov A. Congenital cystic lung malformation in newborns. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(4):496–501 (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2018.4.496
- 5 Leblanc C., Baron M., Desselas E., Phan M.H., Rybak A., Thouvenin G., et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr.* 2017;176(12):1559–71. DOI: 10.1007/s00431-017-3032-7
- 6 Kradin R.L. Honeycomb lung: time for a change. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(11):1398–9. DOI: 10.5858/arpa.2015-0065-SA
- 7 Lezmi G., Hadchouel A., Khen-Dunlop N., Vibhushan S., Benachi A., Delacourt C. Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: diagnosis, treatment, pathophysiological hypothesis. *Rev Pneumol Clin.* 2013;69(4):190–7. DOI: 10.1016/j.pneumo.2013.06.001
- 8 Chepurnoy G.I., Katsupcev V.B., Chepurnoy Mikhail G., Karagezyan R.L., Leyga A.V., Matveev O.L., Pechkurov S.A. Surgical treatment of the cystic adenomatous pulmonary malformation in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2018;22(3):135–7 (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-3-135-137
- 9 Davies P., Bradley C. Vanishing lung syndrome: giant bullous emphysema. *Lancet.* 2017;390(10112):2583. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32246-8
- 10 Marchenkov Ya.V. Multislice spiral computed tomography in patients with cystic lung diseases. *Doctor.ru.* 2014;(9–10):44–8 (In Russ.).
- 11 Brown S.W., Jacobi A., Mathur A., Dua S. Diffuse lung cysts in a man with polycystic kidney disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(5):795–8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-765CC
- 12 Hamanaka R., Yagasaki H., Kohno M., Masuda R., Iwazaki M. Congenital cystic adenomatoid malformation in adults: Report of a case presenting with a recurrent pneumothorax and a literature review of 60 cases. *Respir Med Case Rep.* 2018;26:328–332. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.02.002
- 13 Emren S.V., Tülüce S.Y., Tülüce K. Isolated congenital unilateral agenesis of the left pulmonary artery with left lung hypoplasia in an asymptomatic adult patient. *Acta Cardiol Sin.* 2015;31(6):572–5. DOI: 10.6515/acs20150511b
- 14 Karanushkina M.A., Burenchev D.V., Strutyanskaya A.D. The air cysts and cystoid changes in pulmonary tissue. *Pulmonologiya.* 2019;29(6):745–54 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-745-754
- 15 Lange S., Walsh G. *Radiology of Chest Diseases.* New York: Thieme; 2011.



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-296-301>

Устранение экстравазации IIICS типа передней межжелудочковой артерии стент-графтом. Клинический случай

Логинов Максим Олегович —
отделение
рентгенохирургических
методов диагностики
и лечения

Файзуллин Эдуард Салаватович —
отделение
рентгенохирургических
методов диагностики
и лечения

Шакуров Данил Фаилевич —
отделение
рентгенохирургических
методов диагностики
и лечения

Мхитарян Гарегин Унанович —
отделение
рентгенохирургических
методов диагностики
и лечения

М.О. Логинов, Э.С. Файзуллин, Д.Ф. Шакуров, Г.У. Мхитарян*

Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Логинов Максим Олегович, e-mail: loginov.mo@gmail.com

Аннотация

Введение. Каждое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) потенциально может привести к грозным осложнениям, которые могут возникать в ходе операции. Рутинные манипуляции катетером, различными проводниками, системой доставки и стентом могут повредить стенку сосуда, вследствие чего незамедлительно развивается такое осложнение, как экстравазация. По данным интервенционных кардиологов, разрывы происходят в 0,19–0,93 % случаев ЧКВ. Эндоваскулярный хирург, столкнувшийся с данным осложнением во время операции, должен незамедлительно проанализировать ситуацию и принять решение о дальнейших действиях, чтобы устранить разрыв коронарной артерии.

Материалы и методы. В данной статье приведен клинический пример осложнения при ЧКВ — экстравазация IIICS типа при рутинном стентировании передней межжелудочковой артерии. С учетом и анализом всех факторов было принято решение имплантировать стент-графт в зоне перфорации.

Результаты и обсуждение. При выполнении чрескожного коронарного вмешательства необходимо быть готовым к любым осложнениям, исключением не являются и рутинные интервенции. Такое осложнение, как экстравазация, является прогнозируемым. Эндоваскулярный хирург должен обладать достаточным опытом для принятия решения и определения тактики дальнейших действий. Результат после имплантации стент-графта является удовлетворительным.

Заключение. При возникновении осложнений во время ЧКВ в виде экстравазации IIICS типа методом выбора может стать имплантация стент-графта.

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства, перфорация коронарной артерии, экстравазация, стент-графт, коронарное стентирование, эндоваскулярная хирургия, осложнения

Для цитирования: Логинов М.О., Файзуллин Э.С., Шакуров Д.Ф., Мхитарян Г.У. Устранение экстравазации IIICS типа передней межжелудочковой артерии стент-графтом. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):296–301. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-296-301>

Stent-Graft Treatment of Anterior Interventricular Artery Extravasation Type IIICS: a Clinical Case

Maxim O. Loginov*, Eduard S. Fayzullin, Danil F. Shakurov, Garegin U. Mhitaryan

G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Maxim O. Loginov, e-mail: loginov.mo@gmail.com

Maxim O. Loginov —
Department of Interventional
Radiology

Eduard S. Fayzullin —
Department of Interventional
Radiology

Danil F. Shakurov —
Department of Interventional
Radiology

Garegin U. Mhitaryan —
Department of Interventional
Radiology

Abstract

Background. Every percutaneous coronary intervention (PCI) is potentially causative of severe surgical accidents. Routine manipulations with catheters, guidewire, delivery systems or stents can damage vascular walls leading to immediate complications like extravasation. In interventional cardiology, ruptures occur in 0.19–0.93% of PCI cases. The endovascular surgeon is to immediately react in case of an accident and decide on further action to repair the coronary artery rupture.

Materials and methods. The article describes a clinical case of a PCI complication, extravasation type IIICS, during a routine stenting of anterior interventricular artery. Stent-grafting at rupture was decided upon conclusive analysis of the situation.

Results and discussion. A percutaneous coronary intervention, including routine surgery, potentially poses diverse complications. Extravasation is an expectable complication type. The endovascular surgeon must be sufficiently experienced to decide on an appropriate tactics. The outcome of stent-graft implantation was satisfactory.

Conclusion. Stent-graft placement may be a method of choice in a PCI complication of surgery like extravasation type IIICS.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary artery rupture, extravasation, stent-graft, coronary stenting, endovascular surgery, complications

For citation: Loginov M.O., Fayzullin E.S., Shakurov D.F., Mhitaryan G.U. Stent-Graft Treatment of Anterior Interventricular Artery Extravasation Type IIICS: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):296–301. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-296-301>

Введение

Перфорация коронарных артерий является редким осложнением чрескожного коронарного вмешательства. По данным интервенционных кардиологов, разрывы происходят в 0,19–0,93 % случаев ЧКВ. Смертность после разрыва коронарной артерии составляет от 7 до 17 % [1–4]. Данная частота встречаемости преимущественно формировалась в эпоху баллонной ангиопластики. На сегодня во многом поменялись как подходы к лечению коронарных артерий, так и спектр инструментов, которыми манипулирует эндоваскулярный хирург во время операции.

Основными факторами риска и предикторами развития коронарных разрывов являются:

- 1) немодифицируемые: возраст пациента, женский пол, перенесенное аортокоронарное шунтирование;
- 2) модифицируемые: курение, артериальная гипертензия, наличие заболевания периферических артерий, застойная сердечная недостаточность, низкий индекс массы тела, низкий клиренс креатинина;
- 3) коронарная анатомия и морфология: извитость коронарных артерий, угловатость, кальцинированные поражения, склонность к спазму, хронические тотальные окклюзии, кальциноз артерий;
- 4) мануальные факторы: агрессивное использование проводников (в особенности гидрофильных), баллонных катетеров и стентов.

Разрыв коронарной артерии приводит к гемоперикарду, который может осложниться тампонадой сердца, также к кардиогенному шоку, различным аритмиям, инфаркту миокарда и даже летальному исходу. Отсюда имеется необходимость понимать тип и тяжесть перфорации.

Классификация Эллиса, которую он и его коллеги предложили в 1994 году, является наиболее распространенной при классификации экстравазаций [5]:

I тип — образование экстралюминального кратера (затек) без экстравазации (8 % риск тампонады).

II тип — пропитывание (blushing) миокарда или перикарда (13 % риск тампонады).

IIICS (CavitySpilling) тип — перфорация диаметром 1 мм и более с выходом контрастного вещества за пределы стенки артерии; перфорация в анатомическую полость (до 63 % риск тампонады) [2].

Таким образом, при выявлении экстравазации эндоваскулярному хирургу необходимо определить тип разрыва и, учитывая морфологию сосуда и гемодинамические параметры, выбрать тактику дальнейшего лечения [6–9].

Смотреть видео 1 онлайн

Материалы и методы

На примере клинического случая в данной статье мы демонстрируем эффективность имплантации стент-графта в коронарную артерию при экстравазации IIICS типа.

Клинический случай

Пациентка В.К., 57 лет, поступила в стационарное лечение в отделение кардиологии, где был выставлен диагноз. Основной: ИБС. Стенокардия напряжения

ФК III. Сопутствующие: Нарушение ритма по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. ХСНIIA, ФК II., гипертоническая болезнь 3-я стадия, 1-я степень, 4-й риск.

Активные жалобы при поступлении: прогрессирующая одышка при физической нагрузке, чувство жжения за грудиной при подъеме на 2-й этаж, частые приступы сердцебиения, слабость, головная боль, повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст.

Объективно: Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. В контакт вступает легко. Телосложение правильное, умеренного питания. Нормостеник. Грудная клетка правильной формы, вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует. Правая, левая половина грудной клетки в акте дыхания не отстают. Аускультативно дыхание везикулярное. Хрипов нет. Частота дыхания — 17 в минуту. Границы сердца: правая по правому краю грудины, левая на 1,5 см кнутри от левой срединно-ключичной линии, верхняя на уровне II межреберья. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 70 в минуту. Пульс ритмичный, частота 70 ударов в минуту. Артериальное давление слева 140/90 мм рт. ст., справа 140/90 мм рт. ст. Отеков нет.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследований

Общий анализ крови: эритроциты — $4,9 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $258 \times 10^9/л$, гемоглобин — 131 г/л, лейкоциты — $8,2 \times 10^9/л$, лимфоциты — 19 %, моноциты — 0,9 %, палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 68 %, эозинофилы — 1 %. СОЭ — 28 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок — 75,4 г/л, креатинин — 78 мкмоль/л, глюкоза — 5,42 ммоль/л, общий холестерин — 6,41 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 4,6 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 1,07 ммоль/л, креатинкиназа — 63,3 МЕ/л, АЛТ — 20,5 ЕД/л, АСТ — 19,1 ЕД/л, K^+ — 4,1 ммоль/л, Na^+ — 143 ммоль/л.

ЭКГ: Синусовая брадикардия с частотой 55 ударов в минуту. Диффузные нарушения процессов реполяризации в миокарде левого желудочка, более выражено по передне-перегородочной, верхушечной, боковой областям.

Эхо-КГ: Уплотнение восходящего отдела аорты, фиброзных колец и створок аортального и митрального клапанов. Дилатация левого предсердия. Толщина стенок левого желудочка на верхней границе нормы. Незначительный выпот в полости перикарда. Фракция выброса — 63 %.

Ход операции (видео 1)

После трехкратной обработки операционное поле обложено стерильным бельем. Раствором новокаина 0,5 % — 7,0 мл выполнена местная анестезия. Выполнена пункция правой лучевой артерии. По методике Сельдингера в правую лучевую артерию установлен интродьюсер MeritMedical Prelude 6F. На проводнике Cordis Emerald 0.035 — 175,0 см коронарными катетерами MeritMedical PerformaJL 3.5, JR 3.5 6F поочередно катетеризированы левая и правая коронарные артерии. Выполнены серии

снимков в стандартных проекциях. На снимках: тип кровоснабжения правый.

При контрастировании из устья левой коронарной артерии определяются: ствол левой коронарной артерии, огибающая артерия, передняя межжелудочковая артерия и их ветви. Стеноз 6-го сегмента передней межжелудочковой артерии 25 %. Стеноз 8-го сегмента передней межжелудочковой артерии 80 % — протяженность стеноза 41 мм, проксимальный диаметр артерии 3,5 мм, дистальный диаметр артерии 2,5 мм (рис. 1).

При контрастировании из устья правой коронарной артерии визуализируются: правая коронарная артерия, ветвь синусового узла, ветвь острого края, задняя межжелудочковая артерия. Отмечается извитость артерии, склонность к спазму.

Учитывая клинику, данные ЭКГ, данные коронарографии, решено выполнить стентирование передней межжелудочковой артерии.

Проведен проводниковый катетер MeritMedical SBS 3.0 6F, катетеризирована левая коронарная артерия. К проводниковому катетеру присоединен Y-коннектор Angioline 7F. Проводник Asahi Fielder 0.014 — 180 см проведен за зону стеноза в дистальный сегмент передней межжелудочковой артерии. По проводнику поочередно проведены стент-системы Abbott Xience Alpine 2,5×18 мм, Biosensors Biomatrix Flex 3,5×28 мм, стенты имплантированы в зоне стеноза 8-го сегмента передней межжелудочковой артерии, раскрытие на 12,0 атм индифлятором Angioline. Выполнена коронарография — определяется недораскрытие ранее имплантированного стента до 35 %. По проводнику проведен баллонный катетер Abbott NC Trek 3,5×15 мм, выполнена постдилатация ранее имплантированных стентов, раскрытие на 14,0 атм индифлятором Angioline (рис. 2).

Выполнена контрольная коронарография — определяется экстравазация контрастного вещества в полость

левого желудочка, частично в перикардальную полость (рис. 3).

По проводнику проведен стент-графт Biotronik PK Papyrus SOS 3,5×26 мм, стент-графт имплантирован в зону экстравазации передней межжелудочковой артерии, раскрытие на 10,0 атм индифлятором Angioline. Выполнена коронарография — определяется недораскрытие ранее имплантированного стент-графта до 30 %. По проводнику проведен баллонный катетер Abbott NC Trek 3,5×15 мм, выполнена постдилатация ранее имплантированного стент-графта, раскрытие на 14,0 атм индифлятором Angioline.

Контрольная коронарография — кровоток в передней межжелудочковой артерии TIMI 3, признаков диссекции, экстравазации контрастного вещества, дислокации стентов не выявлено (рис. 4).

Проводник, катетер, интродьюсер удалены. Давящая асептическая повязка на сутки.

Результаты и обсуждение

Описанный клинический случай уникален тем, что удалось избежать тампонады сердца, частота которой при экстравазации III типа достигает 64%. Благодаря своевременной герметизации коронарной артерии этого не произошло. В послеоперационном периоде производился мониторинг гемодинамических показателей, в том числе Эхо-КГ, четырехкратно в течение двух суток: в первые сутки выпот в полость перикарда измерялся в объеме 150 мл, на вторые сутки — 40 мл.

Вероятной причиной разрыва артерии была постдилатация некомплаентным баллонным катетером, при раздутии которого было достигнуто высокое соотношение баллон—артерия.

Стент-графт — это безопасная и эффективная альтернатива открытой кардиохирургической операции,



Рисунок 1. Стеноз передней межжелудочковой артерии в 8-м сегменте
Figure 1. Stenosis of anterior interventricular artery at segment 8

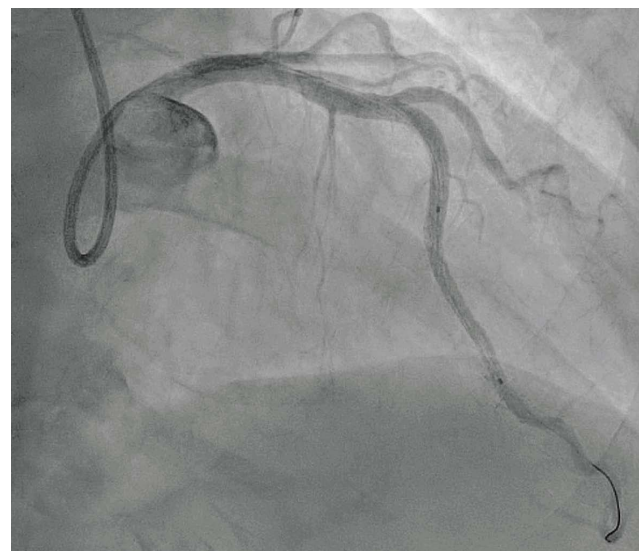


Рисунок 2. Недораскрытие ранее имплантированного стента
Figure 2. Incomplete expansion of earlier implanted stent



Рисунок 3. Сброс контрастного вещества в левый желудочек, частично — в полость перикарда
Figure 3. Contrast extravasation into left ventricle, partially into pericardial cavity

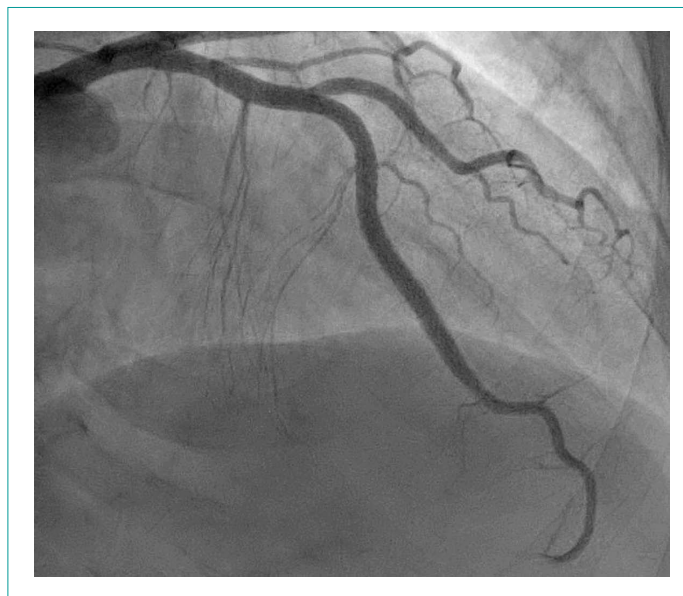


Рисунок 4. Контрольная коронарография после имплантации стент-графта
Figure 4. Control coronary angiography after stent-graft placement

которая может быть использована для герметизации крупного очага разрыва. В случае разрыва коронарной артерии наличие стент-графта является обязательным инвентарем каждой рентген-операционной. Использование стент-графта наименее инвазивно, быстрее и эффективнее по сравнению с открытыми хирургическими вмешательствами и обычно считается «золотым стандартом» в лечении экстравазаций, это обосновано технической быстротой использования данного метода. Тем не менее аортокоронарное шунтирование включает в себя экстренное дренирование полости перикарда и восстановление целостности артерии в ситуациях, когда гемостаз не может быть достигнут эндоваскулярными хирургами, а также у пациентов с нарушением гемодинамики, у которых эффект от перикардиоцентеза не является существенным [10–13]. В данном клиническом случае результат после имплантации стент-графта удовлетворительный. Несомненно, в послеоперационном периоде пациенту необходимо обеспечить непрерывное наблюдение за гемодинамикой: Эхо-КГ, ЭКГ. Необходимо обеспечить оксигенотерапию, восполнить объем циркулирующей крови и обеспечить инотропную поддержку. Кардиохирургическая служба должна быть оповещена о данном пациенте с осложнением, и в случае неэффективности эндоваскулярного лечения и консервативной терапии больной должен быть экстренно переведен в операционную [14, 15].

Заключение

Как отмечалось выше, при любых чрескожных коронарных вмешательствах нужно быть готовым к любым осложнениям, исключением не являются и рутинные интервенции. Необходимо учитывать и взвешивать предикторы, например такие, как морфология, лока-

лизация атеросклеротической бляшки, учитывать все возможные риски — клинические и операционные. Эндоваскулярный хирург должен обладать достаточным опытом для принятия решения и определения тактики дальнейших действий, знать все методики для устранения данного осложнения. Таким образом, при возникновении осложнений во время ЧКВ в виде экстравазации ИЧС типа методом выбора является имплантация стент-графта.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Lemmert M.E., van Bommel R.J., Diletti R., Wilschut J.M., de Jaegere P.P., Zijlstra F., et al. Clinical characteristics and management of coronary artery perforations: a single-center 11-year experience and practical overview. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e007049. DOI: 10.1161/JAHA.117.007049
- 2 Claessen B.E., Mehran R. Hope for the best, prepare for the worst: How to manage coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(4):E255–6. DOI: 10.1002/ccd.28055
- 3 Shaukat A., Tajti P., Sandoval Y., Stanberry L., Garberich R., Nicholas Burke M., et al. Incidence, predictors, management and outcomes of coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(1):48–56. DOI: 10.1002/ccd.27706
- 4 Chowdhury M.A., Sheikh M.A. Coronary bypass graft perforation during percutaneous intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(1):48–53. DOI: 10.1016/j.carrev.2015.11.004
- 5 Ellis S.G., Ajluni S., Arnold A.Z., Popma J.J., Bittl J.A., Eigler N.L., et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation.* 1994;90(6):2725–30. DOI: 10.1161/01.cir.90.6.2725
- 6 Krishnegowda C., Puttegowda B., Krishnappa S., Ananthakrishna R., Mahadevappa N.C., Siddegowda S.K., et al. Incidence, clinical and

- angiographic characteristics, management and outcomes of coronary artery perforation at a high volume cardiac care center during percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J.* 2020;72(4):232–8. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.07.012
- 7 Васильева О.И., Мазуренко С.О. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств — задачи, требующие решения. *Клиническая больница.* 2019;(2):36–9.
 - 8 Гречишкин А.А., Майнгарт С.В., Некрасов А.С., Федорченко А.Н., Порханов В.А. Возможные подходы к лечению дистальной перфорации коронарных артерий. *Инновационная медицина Кубани.* 2020;17(1):66–70. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-66-70
 - 9 Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Олейник Б.А., Харасова А.Ф. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы). *Медицинский вестник Башкортостана.* 2016;11(6):102–8.
 - 10 Mirza A.J., Taha A.Y., Aldoori J.S., Hawas J.M., Hassan K.W. Coronary artery perforation complicating percutaneous coronary intervention. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(2):101–6. DOI: 10.1177/0218492318755182
 - 11 Solomonica A., Kerner A., Feld Y., Yalonetsky S. Novel technique for the treatment of coronary artery perforation. *Can J Cardiol.* 2020;36(8):1326.e1–e3. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.03.017
 - 12 Nairooz R., Parzynski C.S., Curtis J.P., Mohsen A., McNulty E., Uretsky B.F., et al. Contemporary trends, predictors and outcomes of perforation during percutaneous coronary intervention (from the NCDR Cath PCI Registry). *Am J Cardiol.* 2020;130:37–45. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.06.014
 - 13 Giannini F., Candilio L., Mitomo S., Ruparelia N., Chieffo A., Baldetti L., et al. A practical approach to the management of complications during percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(18):1797–810. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.052
 - 14 Shi H., Wang J., Vorvolakos K., White K., Duraiswamy N. Pre-clinical evaluation of surface coating performance in guidewire surrogates: potential implications for coated interventional surgical devices. *J Biomater Appl.* 2020;34(7):928–41. DOI: 10.1177/0885328219884453
 - 15 Lee M.S., Shamouelian A., Dahodwala M.Q. Coronary artery perforation following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(3):122–31. PMID: 26945255
 - 3 Shaukat A., Tajti P., Sandoval Y., Stanberry L., Garberich R., Nicholas Burke M., et al. Incidence, predictors, management and outcomes of coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(1):48–56. DOI: 10.1002/ccd.27706
 - 4 Chowdhury M.A., Sheikh M.A. Coronary bypass graft perforation during percutaneous intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(1):48–53. DOI: 10.1016/j.carrev.2015.11.004
 - 5 Ellis S.G., Ajluni S., Arnold A.Z., Popma J.J., Bittl J.A., Eigler N.L., et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation.* 1994;90(6):2725–30. DOI: 10.1161/01.cir.90.6.2725
 - 6 Krishnegowda C., Puttegowda B., Krishnappa S., Ananthakrishna R., Mahadevappa N.C., Siddegowda S.K., et al. Incidence, clinical and angiographic characteristics, management and outcomes of coronary artery perforation at a high volume cardiac care center during percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J.* 2020;72(4):232–8. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.07.012
 - 7 Vasil'eva O.I., Mazurenko S.O. Complications of percutaneous coronary interventions — tasks to be solved. *The Hospital.* 2019;(2):36–9 (In Russ.)
 - 8 Grechishkin A.A., Maingart S.V., Nekrasov A.S., Fedorchenko A.N., Porhanov V.A. Possible treatment approaches for distal coronary artery perforation. *Innovative Medicine of Kuban.* 2020;17(1):66–70 (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-66-70
 - 9 Plechev V.V., Risberg R.Yu., Buzaev I.V., Oleinik B.A., Kharasova A.F. Complications of percutaneous coronary interventions. *Bashkortostan Medical Journal.* 2016;11(6):102–8 (In Russ.)
 - 10 Mirza A.J., Taha A.Y., Aldoori J.S., Hawas J.M., Hassan K.W. Coronary artery perforation complicating percutaneous coronary intervention. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(2):101–6. DOI: 10.1177/0218492318755182
 - 11 Solomonica A., Kerner A., Feld Y., Yalonetsky S. Novel technique for the treatment of coronary artery perforation. *Can J Cardiol.* 2020;36(8):1326.e1–e3. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.03.017
 - 12 Nairooz R., Parzynski C.S., Curtis J.P., Mohsen A., McNulty E., Uretsky B.F., et al. Contemporary trends, predictors and outcomes of perforation during percutaneous coronary intervention (from the NCDR Cath PCI Registry). *Am J Cardiol.* 2020;130:37–45. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.06.014
 - 13 Giannini F., Candilio L., Mitomo S., Ruparelia N., Chieffo A., Baldetti L., et al. A practical approach to the management of complications during percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(18):1797–810. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.052
 - 14 Shi H., Wang J., Vorvolakos K., White K., Duraiswamy N. Pre-clinical evaluation of surface coating performance in guidewire surrogates: potential implications for coated interventional surgical devices. *J Biomater Appl.* 2020;34(7):928–41. DOI: 10.1177/0885328219884453
 - 15 Lee M.S., Shamouelian A., Dahodwala M.Q. Coronary artery perforation following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(3):122–31. PMID: 26945255

References

- 1 Lemmert M.E., van Bommel R.J., Diletti R., Wilschut J.M., de Jaegere P.P., Zijlstra F., et al. Clinical characteristics and management of coronary artery perforations: a single-center 11-year experience and practical overview. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e007049. DOI: 10.1161/JAHA.117.007049
- 2 Claessen B.E., Mehran R. Hope for the best, prepare for the worst: How to manage coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(4):E255–6. DOI: 10.1002/ccd.28055



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-302-310>

Вероятные механизмы патогенеза COVID-19

Мустафин Рустам
Наилевич —
к.б.н., кафедра медицинской
генетики и фундаменталь-
ной медицины,
orcid.org/0000-0002-4091-382X

Хуснутдинова Эльза
Камилевна —
д.б.н., профессор,
orcid.org/0000-0003-2987-3334

Р.Н. Мустафин^{1,*}, Э.К. Хуснутдинова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Мустафин Рустам Наилевич, e-mail: ruji79@mail.ru

Аннотация

Обзорная статья посвящена поиску инновационных направлений в исследовании вирусной инфекции COVID-19 для улучшения методов вакцинопрофилактики и лечения болезни. В настоящее время получены убедительные данные о способности ретровирусных РНК-вирусов, в том числе реплицирующихся в цитоплазме, интегрировать фрагменты своих геномов в ДНК хозяев. Это обеспечивается благодаря обратной транскриптазе и интегразе эндогенных ретроэлементов и приводит к персистенции ретровирусных РНК-вирусов за счет экспрессии вирусных белков геномом хозяина, что может служить необходимым условием для поддержания жизнедеятельности вирусов. Интеграционные события играют роль в развитии иммунологического ответа организма и в защитных противовирусных реакциях с помощью системы РНК-интерференции. Данные механизмы могут зависеть от филогенетически древних остатков последовательностей ретровирусных РНК-вирусов в геномах животных. Обнаружение фрагментов SARS-CoV-2 у выздоровевших от COVID-19 позволяет сделать предположение о том, что в патогенезе болезни могли бы играть роль события встройки кДНК фрагментов генома вируса SARS-CoV-2 в геном человека с использованием белков эндогенных ретроэлементов. Подтверждением могут служить данные о развитии у пожилых пациентов преимущественно тяжелых форм COVID-19 с гиперактивностью иммунных реакций, несмотря на их снижение при старении, что может быть обусловлено возрастной аномальной активацией ретроэлементов, которые способствуют обратной транскрипции и встройке экзогенных вирусов. В пользу данного предположения говорят данные о наличии компонентов коронавируса в ядрах инфицированных клеток и об изменении экспрессии LINE-1 в клетках легочной ткани больных SARS. В связи с вероятной ролью ретроэлементов в патогенезе COVID-19 в качестве перспективных направлений лечения COVID-19 могут быть предложены ингибиторы обратной транскриптазы LINE-1 и таргетная терапия с использованием микро-РНК.

Ключевые слова: встройка, коронавирус, обратная транскриптаза, ретроэлементы, SARS-CoV-2, COVID-19, регуляция геномной экспрессии, генетическая рекомбинация, РНК вирусы, микро-РНК, таргетная терапия

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Вероятные механизмы патогенеза COVID-19. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):302–310. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-302-310>

Probable Mechanisms of COVID-19 Pathogenesis

Rustam N. Mustafin^{1,*}, Elza K. Khusnutdinova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Institute of Biochemistry & Genetics of Ufa Science Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

Rustam N. Mustafin —
Cand. Sci. (Biol.), Department
of Medical Genetics and Funda-
mental Medicine,
orcid.org/0000-0002-4091-382X

Elza K. Khusnutdinova —
Dr. Sci. (Biol.), Professor,
orcid.org/0000-0003-2987-3334

Abstract

This review paper focuses on the search for innovative directions in the study of COVID-19 viral infection with the purpose of improving the methods of its treatment and vaccination. Thus far, comprehensive data have been obtained on the ability of nonretroviral RNA viruses, including those replicated in the cytoplasm, to integrate fragments of their genomes into the host DNA. This mechanism provided by the reverse transcriptase and integrase of endogenous retroelements leads to the persistence of nonretroviral RNA viruses through the expression of viral proteins by the host genome, which may serve as a prerequisite for the survival of such viruses. DNA integration events play a role in the development of both the immunological response and protective antiviral responses through the RNA interference system. These mechanisms may depend on the phylogenetically ancient fossils of nonretroviral RNA sequences in animal genomes. The discovery of SARS-CoV-2 fragments in COVID-19 recovered patients suggests that the pathogenesis of this disease may be associated with the integration of SARS-CoV-2 genome fragments in the human genome by means of proteins of endogenous retroviral elements. This assumption can be confirmed by the data about the development in older patients of predominantly severe forms of COVID-19 with “hyperactive” immune reactions, which normally weaken with ageing. This may be attributed to age-related abnormal activation of retrocells, which contribute to reverse transcription and integration of exogenous viruses. This assumption is supported by the presence of coronavirus components in the nuclei of infected cells and the change in the expression of LINE-1 in the lung tissue cells of SARS patients. Due to the probable role of retrocells in the COVID-19 pathogenesis, LINE-1 reverse transcriptase inhibitors and targeted therapy using microRNAs may be offered as promising treatments for COVID-19.

Keywords: integration, coronavirus, reverse transcriptase, retrocells, SARS-CoV-2, COVID-19, gene expression regulation, genetic recombination, RNA viruses, microRNAs, targeted therapy

For citation: Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Probable Mechanisms of COVID-19 Pathogenesis. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):302–310. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-302-310>

Введение

История коронавируса человека началась в 1966 году, когда Turrell и Вупе описали перевиваемый вирус, названный ими B814. Он был получен из респираторного тракта взрослых людей, больных простудой, при выращивании вируса в клеточных культурах эмбриональной трахеи [1]. В дальнейшем под руководством Turrell была изучена группа вирусов человека и животных, которые вызывали разнообразные заболевания. Эти вирусы были объединены в одну группу в связи с характерным внешним видом при электронной микроскопии (выступы на поверхности, напоминающие корону) и наличием РНК [2]. Сероэпидемиологические исследования, проведенные в 1962–1964 и в 1965–1966 годах, показали, что коронавирусы (CoVs) могут вызывать до 30 % всех острых респираторных вирусных инфекций [3]. В 2002–2003 годах CoVs стали причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома SARS (Severe acute respiratory syndrome coronavirus), вызванного SARS-CoV. В ходе эпидемии SARS было выявлено около 8000 больных людей, из которых 774 умерло (9,6 %) [4]. В сентябре 2012 года ВОЗ впервые доложила о новой коронавирусной зооантропонозной инфекции MERS (Middle East respiratory syndrome), вызванной MERS-CoV, на Ближнем Востоке (около 80 % случаев — в Саудовской Аравии). MERS была зарегистрирована в 27 странах. По состоянию на 31 июля 2019 года ВОЗ зарегистрировала 2458 лабораторно подтвержденных случаев MERS, летальность от которых составила 34 % [5].

В декабре 2019 года в городе Ухань провинции Хубэй в Китае произошла вспышка пневмонии, эпидемиологически связанная с оптовым рынком морепродуктов Хуанань, где продавались живые живот-

ные (закрыт 1 января 2020 года). Были исключены такие инфекции, как грипп, птичий грипп, MERS, SARS и другие. Исследователи из Китая 7 января 2020 года выявили и секвенировали геном нового вируса, полученного от инфицированного человека. 12 января 2020 года в международной базе данных Genbank для всего мира стала доступной нуклеотидная последовательность (НП) нового вируса [6], который, согласно Международному комитету по таксономии вирусов (ICTV) был назван SARS-CoV-2 (www.ictvonline.org).

Природным резервуаром SARS-CoV-2 могут служить летучие мыши, такие как *Rhinolophus affinis* [7]. Эти данные были получены на основании сравнительного филогенетического анализа вируса с другими CoVs, показавшего, что новый вирус на 96 % идентичен SARS-подобным CoVs летучих мышей (*bat-SL-CoVZXC45* и *bat-SL-CoVZXX21*). Однако пока точно не установлено — благодаря какому промежуточному хозяину вирус смог преодолеть межвидовой барьер для заражения людей [8]. Вирус SARS-CoV-2 является причиной развития новой болезни, названной COVID-19, которая быстро распространилась по всему миру [7], в связи с чем 19 марта 2020 года ВОЗ объявила о глобальной пандемии COVID-19 (who.int/ru).

Согласно Международному комитету по таксономии вирусов, CoVs являются членами семейства *Coronaviridae* отряда *Nidovirales*. Они относятся к крупнейшим из известных вирусов с одноцепочечной «плюс-нитевой» РНК. Диаметр их сферических частиц составляет от 100 до 160 нм, а размер генома — от 27 до 32 т.п.н. В соответствии с геномной организацией и филогенетическими связями подсемейство *Orthocoronavirinae* подразделено на 4 рода: *Alphacoronavirus* (α-CoV), *Betacoronavirus* (β-CoV), *Gammacoronavirus* (γCoV) и *Deltacoronavirus* (δ-CoV). Из них к α-CoV относятся *Alphacoronavirus 1*, *Human coronavirus 229E*, *Human coronavirus NL63*, *Miniopterus bat coronavirus 1*, *Miniopterus bat coronavirus HKU8*, *Porcine epidemic diarrhea virus*, *Rhinolophus bat coronavirus HKU2*, *Scotophilus bat coronavirus 512*. Они вызывают желудочно-кишечные расстройства у человека, собак, кошек и свиней. Представителями β-CoV являются *Betacoronavirus 1*, *Human coronavirus HKU1*, *Murine coronavirus*, *Pipistrellus bat coronavirus HKU5*, *Rousettus bat coronavirus HKU9*, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Они инфицируют только млекопитающих. Вирусы рода γCoV и δ-CoV вызывают болезни у птиц, к δ-CoV относятся *Andecovirus*, *Buldecovirus*, *Herdecovirus*; γCoV включают виды *Brangacovirus*, *Cegacovirus*, *Igacovirus*. Основным природным резервуаром α-CoV и β-CoV являются летучие мыши [9, 10].

Было подтверждено высокое сходство (более 99 %) всех известных секвенированных геномов SARS-CoV-2 [10], которые более чем на 70 % сходны с SARS-CoV [6] и в меньшей степени — с MERS-CoV. У человека рецептором для SARS-CoV-2 и SARS-CoV является ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (ACE2). Однако SARS-CoV-2 связывается с ним слабее, чем SARS-CoV, что соответствует менее тяжелой инфекции. Кроме того, SARS-CoV содержит белок, кодируемый ORF3B,

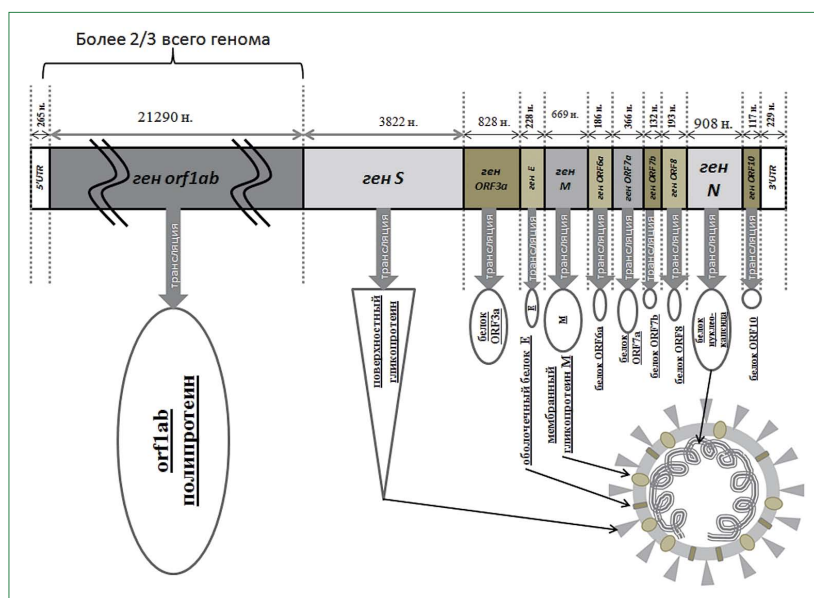


Рисунок 1. Схема строения генома SARS-CoV-2 (длина гена *orf1ab* условно срезана в связи со значительно большими размерами в сравнении с другими генами) по данным [11]

Figure 1. A scheme of the SARS-CoV-2 genome (the length of the *orf1ab* gene was shortened due to its much larger size compared to other genes), according to [11]

который ингибирует экспрессию IFN β [8]. Размер генома SARS-CoV-2 29,8 — 29,9 т.п.н., а его структура соответствует специфическим характеристикам известных CoV (рис. 1).

Более чем 2/3 генома SARS-CoV-2 на 5'-конце представлено ORF1AB (кодирует orf1-ab-полипротеины). Оставшаяся 1/3 генома вируса на 3'-конце состоит из генов, кодирующих структурные белки: нуклеокапсидные (N), мембранные (M), оболочечные (E) и поверхностные (S). Кроме того, SARS-CoV-2 кодирует 6 дополнительных белков при помощи генов ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b и ORF8 [11]. Продукт трансляции orf1ab (pp1ab) расщепляется на 16 неструктурных белков, которые участвуют в транскрипции и репликации вируса. По составу кодирующих специфические белки генов α -CoV, β -CoV, γ -CoV и δ -CoV несколько отличаются (рис. 2). Наиболее вариабельными генами SARS-CoV являются гены S и orf8 [9].

Гликопротеин шипа (белок S) выполняет функцию связывания с клеточным рецептором ACE2, посредством чего притягивает вирус к клетке, чем способствует проникновению вируса в клетку [7]. Оба конца геномов CoVs складываются в структуры РНК высокого порядка, которые участвуют во взаимодействиях с вирусными и клеточными белками для управления трансляцией, репликацией и синтезом субгеномной РНК [12]. Например, с 5'-UTR генома вируса SARS-CoV связываются структурные домены клеточных белков, такие как цинковый палец CCHC-типа и РНК-связывающий мотив 1 (MADP1). Важная роль MADP1 белка в синтезе коронавирусной РНК была выявлена при помощи siРНК, интерферирующих с MADP1 [13].

По физико-химическим свойствам SARS-CoV-2 чувствителен к ультрафиолетовым лучам и нагреванию при 56 °C в течение 30 минут, эфиру, 75 % этанолу, хлорсодержащим дезинфицирующим средствам, перекисной кислоте, хлороформу и другим жирорастворимым соединениям [8]. Отличительными симптомами COVID-19 являются сухой кашель, высокая температура и утомляемость. Инкубационный период болезни составляет в среднем от 5 до 6 дней, но может варьировать, в зависимости от дозы заражения, от 1 до 14 дней [14]. Поражение желудочно-кишечного тракта может наблюдаться у половины больных и ассоциировано с худшим исходом. Сухой кашель наблюдается у 68 % пациентов, лихорадка — у 44 %, одышка — у 19 %, боль в горле — у 15 %, диарея — 3–3,8 %. Тяжелое течение наблюдается главным образом у пожилых людей и страдающих сопутствующими гипертензией, диабетом, ожирением, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [15].

Помимо тяжелых форм, приводящих к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), характерно бессимптомное течение у вирусоносителей COVID-19 [16]. Кроме того, у больных после выздоровления обнаруживаются положительные результаты на SARS-CoV-2 через 7 [17] и даже 14 дней не только в образцах из дыхательной системы, но и в фекалиях [18]. Данное явление можно объяснить вероятными встройками кДНК

фрагментов генома вируса SARS-CoV-2 в геном человека. Это предположение основано на том, что обнаружение последовательностей неретровирусных РНК-вирусов (NRRV) у организмов, перенесших вирусную инфекцию, связано с интеграцией фрагментов патогенов в геном хозяина [19–21].

О существовании независимого от репликации механизма рекомбинации РНК было сделано предположение еще в 2004 году Gallei et al. в эксперименте *in vivo* на клеточной культуре бычьей почки с субгеномными транскриптами плюс-нитевого вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV) семейства *Flaviviridae* рода *Pestivirus*. Гомологичная и негомологичная рекомбинация происходила между двумя перекрывающимися транскриптами, в каждом из которых отсутствовали гены РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) [22]. Дальнейшие эксперименты *in vivo* с использованием BVDV показали, что большинство сайтов рекомбинации расположены в одноцепочечных областях молекул РНК. Вероятно, для высоковариабельных РНК-вирусов рекомбинация вносит значительный вклад в их генетические вариации, которые могут привести к изменениям вирулентности, адаптации к новым хозяевам, способности избежать иммунного ответа хозяина и появлению новых инфекционных агентов [23]. Можно предположить, что подобные механизмы могли стать причиной возникновения нового вируса SARS-CoV-2 из других коронавирусов.

Встройки фрагментов неретровирусных РНК-вирусов в геномы хозяев

Еще в 1975 году отечественный вирусолог В.М. Жданов обнаружил, что ДНК-транскрипты инфекционных РНК-вирусов встраиваются в геномы клеток

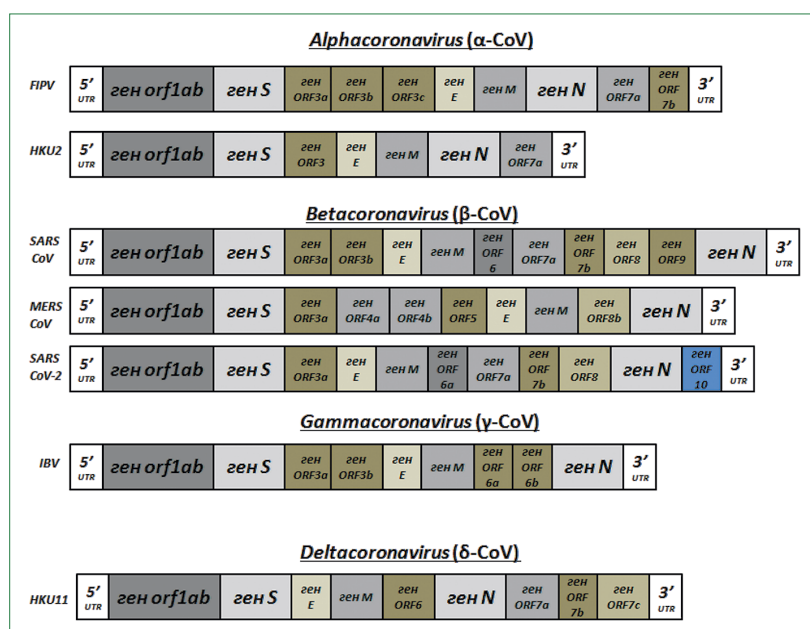


Рисунок 2. Схема строения геномов представителей разных родов коронавирусов. По данным [9, 11]
Figure 2. A scheme of the genomes of different coronavirus genera, according to [9, 11]

хронически инфицированных тканевых культур. Кроме того, в тканях людей, пораженных системной красной волчанкой, были выявлены последовательности ДНК, гомологичные РНК вируса кори [24]. В 1997 году Klenerman et al. при изучении инфекции, вызванной РНК-вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), показал, что вирусные антигены могут персистировать в лимфоидной ткани в течение фазы иммунологической памяти. Но при этом РНК генома вируса не обнаруживается. Однако при помощи ПЦР были выявлены специфические для LCMV последовательности ДНК в клетках селезенки мышей через 200 дней после заражения. Было доказано, что обратная транскрипция вирусной РНК в комплементарную ДНК (кДНК) происходит после острой инфекции клеток ее естественных хозяев за счет эндогенной активности обратной транскриптазы (RT) хозяев [25]. В 2009 году Geuking et al. в экспериментах на мышах описали незаконную рекомбинацию между РНК вируса LCMV и эндогенной частицей ретроэлемента (РЭ) IAP (Intracisternal A-type Particle) с обратной транскрипцией экзогенной вирусной РНК. В результате кДНК интегрировала в геном хозяина при помощи IAP элемента [26]. В разное время после инфекции в клетках человека (293Т) были выявлены кДНК вируса везикулярного стоматита (NRRV семейства *Rhabdoviridae*), образованные при помощи белков LINE-1 элемента клеток [27].

Фрагменты ДНК последовательностей NRRV арбовирусов были обнаружены в клетках комаров на ранней стадии инфекции в виде эписомных форм ДНК. По данным секвенирования нового поколения и биоинформационного анализа было доказано, что эти НП интегрированы в геном хозяев. Данное явление, как предполагается, связано с вирусной персистенцией и иммунным ответом хозяина [20]. Встройка фрагментов вирусных НП может привести к хронической инфекции. Однако клетки животных могут извлекать выгоду от инсертированных в их геномы НП вирусов, например для управления развитием клеток хозяев или для сайленсинга чужеродных инвазий и поддержания иммунной памяти. Клетки хозяев могут экспрессировать вирусные пептиды из открытых рамок считывания интегрированных вирусных НП для усиления адаптивных В- и Т-клеточных ответов в течение длительного времени после освобождения организма от реплицирующихся вирусов. Подтверждением этого является то, что для вирусов, которые заражают остро (ортомиксовирусы и вирус коровьей оспы), характерна последующая необъяснимо длительная персистенция вирусных НП и пептидов с наличием вирус-специфического адаптивного иммунитета [19]. Было доказано, что образованные в результате встроек кДНК фрагментов генома вируса эндогенные вирусные элементы (EVE) могут функционировать в качестве шаблонов для биогенеза РН-взаимодействующих РНК (piРНК) у комаров и 48 видов членистоногих, что говорит о роли EVE в формировании иммунологической памяти. Эти EVE соответствуют в основном одноцепочечным NRRV семейств *Rhabdoviridae* и *Parvoviridae* [21].

Доказательствами интегративной способности фрагментов NRRV являются также данные филогенетических исследований. В 2004 году Crochu et al. выявили мультигенную последовательность флави-вируса в геноме комаров *Aedes albopictus* и *Aedes aegypti* [28]. В 2010 году Katzourakis и Gifford провели скрининг геномов животных *in silico* для идентификации EVE, происходящих от NRRV. Было выявлено множество EVE, происходящих от представителей семейства *Bornaviridae* и *Filoviridae* у млекопитающих, *Rhabdoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Reoviridae*, *Flaviviridae* у насекомых. Из них *Filoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae* и *Flaviviridae*, подобно коронавирусам, реплицируются в цитоплазме [29]. В геномах человека и других приматов, а также у грызунов и слонов были выявлены элементы, гомологичные нуклеопротеину (N) вирусов семейства *Bornaviridae*. Эти EVE, обозначенные как EBLN (endogenous Borna-like N elements), могут содержать интактную ORF и экспрессируются в виде мРНК хозяев. Филогенетический анализ показал, что EBLN были образованы различными инсерционными событиями для каждого семейства животных на разных этапах эволюции [30]. В 2010 году Teylor et al. представили прямые доказательства наличия EVE, происходящих от реплицирующихся вне ядра представителей семейства *Filoviridae*, в геномах летучих мышей, грызунов, тенреков, землерычковых и сумчатых [31]. В том же году Belyi et al. провели сравнительный анализ 5666 генов всех известных семейств одноцепочечных NRRV с геномами 48 видов позвоночных. Было доказано происхождение 80 EVE (возникших около 40 миллионов лет назад) от фрагментов геномов древних членов 4 циркулирующих в настоящее время семейств вирусов у 19 изученных видов позвоночных. Интеграция была показана в том числе для «плюс-нитевых» одноцепочечных РНК-вирусов семейства *Flaviviridae*, реплицирующихся в цитоплазме [32], подобно коронавирусам.

Вероятность встройки кДНК фрагментов вируса SARS-CoV-2

Вышеперечисленные данные о встройках кДНК фрагментов NRRV в геномы хозяев и даже их сохранении в эволюции позволяют сделать предположение о наличии сходных свойств у SARS-CoV-2. Косвенными подтверждениями данного предположения могут служить специфические особенности CoVs и вызванных ими заболеваний. Так, при исследовании коронавирусной инфекции ЦНС у мышей Bergmann et al. еще в 2006 году показали персистенцию CoV, несмотря на наличие врожденного иммунного ответа и специфических эффекторных механизмов хозяина, контролирующих репликацию вируса в различных типах клеток головного мозга [33]. Так как в персистенции NRRV может играть роль интеграция вируса в геном хозяев [20], можно предположить, что хроническая инфекция CoV у мышей обусловлена встройкой кДНК фрагментов генома вируса. В пользу этого говорят также факты интеграции фрагментов геномов плюс-нитевых РНК-вирусов, реплицирующихся, подобно CoVs, в цитоплазме [29, 32].

Было проведено подробное изучение последовательностей SARS-CoV-2, других коронавирусов и HIV-1, с использованием базы данных GenBank. В результате выявлены специфические встройки кДНК фрагментов генома вируса, идентичные или высокоомологичные генам хозяев (млекопитающих и насекомых) [34]. Эти НП могли быть получены путем встраивания фрагментов последовательностей CoV в геномы хозяев с использованием белков РЭ хозяев и сохранением их в ходе эволюции, подобно другим NRRV [27–31]. Образованные вставки способны генерировать вирусные РНК с измененными последовательностями, которые способны использоваться для рекомбинации при коронавирусной инфекции, что может объяснить возникновение новых разновидностей вируса, в том числе SARS-CoV-2. Одним из фактов, позволяющих сделать это предположение, является обнаружение частиц CoVs в ядрах пораженных клеток [35–38].

Еще в 2004 году Qinfen et al. при изучении жизненного цикла SARS-CoV в клетках почек африканских зеленых марышек выявили специфический феномен образования вирусоподобных частиц в ядрах инфицированных клеток [35]. В последующих исследованиях была доказана локализация различных компонентов CoVs в ядрах пораженных клеток. Так, белок 3b SARS-CoV располагается преимущественно в ядре совместно с важными белками ядрышка (C23) [37]. В исследовании Matthews et al. в 2014 году при определении субклеточной локализации белковых продуктов ORF4b (p4b) вирусов MERS-CoV, BiCoV-HKU4 и BiCoV-HKU5 было показано их расположение в ядрах клеток. Вспомогательный белок p4b участвует в защите от врожденного иммунитета путем ингибирования путей передачи сигналов интерферона-1 и NF-κB [38]. Белок 9b вируса SARS-CoV, способный проникать в ядро посредством пассивного транспорта независимо от клеточного цикла, взаимодействует с клеточным белком Crm1 и выходит из ядра при помощи активных сигналов ядерного экспорта, при дефиците которых белок 9b индуцирует апоптоз клеток [39].

Белок N различных коронавирусов, в том числе SARS-CoV, также локализуется не только в цитоплазме, но и в ядрах пораженных клеток [36]. Было показано, что белок N вируса SARS-CoV посредством специфического домена связывается с гетерогенным ядерным рибонуклеопротеином A1, который участвует в сплайсинге пре-мРНК в ядрах и в регуляции трансляции в цитоплазме [40]. Можно предположить, что в развитии противовирусного ответа на SARS-CoV-2 определенную роль могут играть индивидуальные особенности состава и распределения РЭ, а также состояние их активности в геноме больных людей, так как RT и интеграз ретроэлементов могут участвовать во встраивании коронавирусов в геном человека. С этим можно связать тяжелое течение COVID-19 у пожилых пациентов [8], так как при старении наблюдается патологическая активация РЭ [41]. Кроме того, у больных SARS одним из целевых аутоантигенов оказалась эндонуклеаза (EN) ретроэлемента LINE-1, экспрессия которого

была измененной в легочной ткани пораженных людей. Антитела против EN были выявлены у 40,9 % пациентов с SARS [42]. Не исключено развитие подобных механизмов для COVID-19.

Взаимодействие коронавирусов с иммунной системой человека

SARS-CoV-2 заражает эпителиальные клетки альвеол легких при помощи рецептор-опосредованного эндоцитоза через ACE2 [43]. Вирус проходит через слизистую оболочку носа и гортани, далее через дыхательные пути проникает в легкие, из которых проникает в периферическую кровь, вызывая виремию. В результате SARS-CoV-2 может поражать целевые органы, экспрессирующие ACE2, такие как сердце, почки, желудочно-кишечный тракт и вторично легкие [14]. Белок S стимулирует воспалительные реакции посредством активации толл-подобных рецепторов 2 (TLR2). Белок E является виропоринном и усиливает активность инфламмосомы NLRP3, приводя к гиперпродукции IL-1β и развитию иммунопатологии хозяина [12]. Тяжелое течение болезни может быть обусловлено патологическим иммунным ответом, «цитокиновым штормом», при котором высвобождение медиаторов воспаления инициирует петлю положительной обратной связи, приводящей к ОРДС. У больных COVID-19, нуждающихся в интенсивной терапии, выявляются значительно более высокие уровни маркеров воспаления IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1, TNF-alpha. При тяжелом течении COVID-19 и в тканях легких умерших больных определяется чрезмерно активированный иммунный ответ с патогенными Th1 лимфоцитами и моноцитами [15]. При этом наблюдается аномальная выработка интерферонов с высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8 и CXCL-10, в легких [12].

При проникновении в организм хозяина вирус вначале распознается врожденной иммунной системой через специфические рецепторы PRRs (pattern recognition receptors), в том числе лектиноподобные рецепторы C-типа, toll-подобный (TLR3, TLR4), RIG-I-подобный (индуцируемый ретиноевой кислотой), MDA-5 (ассоциированный с дифференцировкой меланом белок 5) и NOD-подобный рецепторы. Активация сенсоров приводит к стимуляции регуляторных факторов интерферонов IRF3 и IRF7, а также NF-κB. Они стимулируют экспрессию и выработку интерферона I типа и провоспалительных цитокинов, которые активируют сигнальный каскад JAK-STAT, индуцирующий экспрессию множества антивирусных интерферон-стимулированных генов [8, 12].

Инфекционный процесс при коронавирусной инфекции имеет много неразрешенных моментов, так как, несмотря на развитие гиперактивности иммунной системы с развитием «цитокинового шторма», CoVs противодействуют защитным механизмам хозяев различными путями. Так, белок N вируса SARS-CoV может использоваться вирусом для уклонения от иммунных реакций хозяина [8]. CoVs используют

стратегии для противодействия PKR-опосредованной передаче сигналов, чтобы предотвратить отключение трансляции из-за фосфорилирования eIF2 α (eukaryotic Initiation Factor 2 α). Белки S вируса SARS-CoV физически взаимодействуют с eIF3F (eukaryotic translation Initiation factor 3 subunit F), модулируя трансляцию хозяина, в том числе экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, на поздней стадии инфекции. Кроме того, nsr1 блокирует передачу сигналов интерферона путем снижения количества фосфорилированных STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) в инфицированных клетках. Продукты ORF3b и ORF6 вируса SARS-CoV блокируют экспрессию и передачу сигналов интерферона. Белки M связываются с TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3) и предотвращают его связывание с TBK1 (TANK-binding kinase 1). В результате блокируется IRF3-опосредованная передача сигналов [12]. Вспомогательный белок 6 вируса SARS-CoV характеризуется взаимодействием с внутриклеточными мембранными структурами клеток и за счет высокой полярности 20 остатков аминокислот на его С-конце препятствует транспорту сигнальных белков, необходимых для врожденных иммунных реакций. Это обеспечивается путем взаимодействия С-конца с кареоферинами KPNA2 и KPNB1 [44].

Перспективы исследований COVID-19

Несмотря на интенсивное изучение SARS-CoV-2, в настоящее время не разработана эффективная кандидатная вакцина и специфическая противовирусная терапия COVID-19. В настоящее время проводится множество клинических исследований различных потенциальных противовирусных препаратов. Необходимо отметить, что экспериментальные препараты для лечения COVID-19 следует использовать только в утвержденных рандомизированных контролируемых исследованиях <https://clinicaltrials.gov/> (apps.who.int). В данном отношении предполагается дальнейшее исследование возможности применения и исследования эффективности аналогов нуклеозидов (ремдисивир), пептида ЕК1, ингибиторов нейраминидазы и синтеза РНК (ТДЕ, ЗТС), а также противовоспалительных препаратов [45]. Предсказана также вероятность использования препаратов, подавляющих проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени. К ним относится барцитиниб, который используется для лечения ревматоидного артрита и является ингибитором киназы AAK1. Возможный эффект связан с тем, что AAK1 ассоциирована с AP2 (Adaptor protein complex 2) и ее подавление препятствует рецептор-опосредованному эндоцитозу CoV через рецептор ACE2 [43]. Большое значение имеет разработка терапии с учетом патогенеза тяжелых форм, при которых развивается «цитокиновый шторм». В данном отношении возможно применение глюкокортикоидов для ОРДС при COVID-19, а также проводятся многоцентровые клинические испытания блокатора рецептора IL-6 тоцилизумаба [15]. В связи с предполагаемой ролью встроок кДНК фрагментов генома вируса SARS-CoV-2 в патогенезе

COVID-19 (гиперактивный иммунный ответ у пожилых пациентов [15], вероятно, связанный с повышенной экспрессией РЭ в их геномах [41]) в качестве потенциальных препаратов для лечения COVID-19 могут быть предложены ингибиторы RT, которые эффективно применяются в терапии злокачественных новообразований [46]. Перспективным в лечении COVID-19 может быть таргетная терапия с использованием микро-РНК. В отношении SARS-CoV-2 miR-1307-3p и miR-3613-5p могут предотвращать репликацию вируса путем нацеливания на 3'-UTR его генома [47]. В Индии были определены 9 различных микро-РНК человека, нацеленных на гены SARS-CoV-2: hsa-let-7a, hsa-miR101, -125a-5p, -126, -222, -23b, -378, -380-5, -98. Из них для hsa-let-7a, hsa-miR126, hsa-miR378 и hsa-miR98 мишенью оказался также ген *IFN β* в организме человека [48].

К наиболее успешным кандидатным вакцинам, прошедшим в клиническую разработку, относятся мРНК-1273 (LNP-инкапсулированная мРНК, кодирующая белок S), Ad5-nCoV (аденовирусный вектор-5, экспрессирующий белок S), INO-4800 (ДНК-плазмида, кодирующая белок S), LV-SMENP-DC (дендритные клетки, модифицированные лентивирусным вектором, экспрессирующим миниген на основе доменов вирусных белков), патоген-специфичная аAPC (искусственная антигенпрезентирующая клетка, модифицированная лентивирусным вектором, экспрессирующим синтетический миниген на основе доменов вирусных белков) [49]. Приведенные в статье данные о способности NRRV к интеграциям в геномы хозяев позволяют предположить, что при использовании вакцины от COVID-19 необходимо учитывать возможность встроок кДНК фрагментов вируса в геном человека [23, 25, 26].

Заключение

Анализ литературных данных о роли интеграции вирусных фрагментов в инфекционных процессах NRRV позволил предположить, что в развитии COVID-19 определенную роль могут играть индивидуальные особенности активности РЭ в геномах больных. Это связано с возможным взаимодействием продуктов их экспрессии с SARS-CoV-2. В качестве подтверждения приведены данные об утяжелении клиники у пожилых пациентов (вероятно, обусловленной патологической активацией РЭ при старении), наличии бессимптомного носительства и сохранении экспрессии вирусных последовательностей даже через 14 дней после выздоровления от COVID-19. Кроме того, у больных SARS выявлено изменение активности LINE-1 и выработка антител против их эндонуклеазы. Взаимодействие SARS-CoV-2 с продуктами экспрессии РЭ могло стать причиной возникновения нового коронавируса в связи с возможной рекомбинацией вирусных и клеточных РНК. Перспективным направлением в исследовании COVID-19 может стать определение наличия и особенностей встроок кДНК фрагментов последовательностей SARS-CoV-2 в геномы вирусоносителей, что может стать основой для разработки эффективной

вакцинопрофилактики болезни. Отражением особенностей функционирования РЭ являются малые не-кодирующие РНК, поэтому в разработке подходов противовирусной терапии важную роль могут играть результаты анализа экспрессии микро-РНК при различных клинических вариантах COVID-19 с учетом возможных особенностей встраивания кДНК фрагментов вируса SARS-CoV-2 в геномы пациентов с тяжелым течением. В связи с этим предполагается проведение ПЦР-диагностики для обнаружения не только РНК, но и инсертированной ДНК SARS-CoV-2, а также определение противовирусных антител у пациентов в различные периоды после перенесенной инфекции. Одни продукты экспрессии (белки S и E) вирусов активируют воспалительные реакции, в то время как другие (белки N, М, nsр1, nsр6, ORF3b, ORF6) препятствуют развитию иммунных реакций организма. В связи с этим влияние определенных клеточных факторов на преобладание экспрессии специфических генов вируса может определять течение инфекции от стертых форм до тяжелых с развитием «цитокинового шторма». Наиболее интересными клеточными факторами в плане разработки методов лечения COVID-19 являются микро-РНК, изменения экспрессии которых при болезни доказаны. Кроме того, в настоящее время появляются данные о наиболее эффективных терапевтических агентах для лечения COVID-19, к которым относится барицитиниб. Для подавления «цитокинового шторма» применяют нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, планируется использование блокатора интерлейкинового рецептора тоцилизумаба.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966;1:76–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(66)92364-6
- 2 Tyrrell D.A., Almeida J.D., Cunningham C.H., Dowdle W.R., Hofstad M.S., McIntosh K., et al. Coronaviridae. *Intervirology*. 1975;5(1–2):76–82. DOI: 10.1159/000149883
- 3 McIntosh K., Kapikian A.Z., Turner H.C., Hartley J.W., Parrott R.H., Chanock R.M. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J Epidemiol*. 1970;91(6):585–92. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121171
- 4 Peiris J.S., Lai S.T., Poon L.L., Guan Y., Yam L.Y., Lim W., et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9366):1319–25. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13077-2
- 5 Azhar E.L., Hui D.S.C., Memish Z.A., Drosten C., Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):891–905. DOI: 10.1016/j.idc.2019.08.001
- 6 Hui D.S., Azhar E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
- 7 Zhang C., Zheng W., Huang X., Bell E.W., Zhou X., Zhang Y. Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1. *J Proteome Res*. 2020;19(4):1351–60. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00129
- 8 Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–66. DOI: 10.7150/ijbs.45134
- 9 Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- 10 Ceraolo C., Giorgi F.M. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol*. 2020;92(5):522–8. DOI: 10.1002/jmv.25700
- 11 Khailany R.A., Safdar M., Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep*. 2020;19:100682. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100682
- 12 de Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42. DOI: 10.1007/82_2017_25
- 13 Tan Y.W., Hong W., Liu D.X. Binding of the 5'-untranslated region of coronavirus RNA to zinc finger CCHC-type and RNA-binding motif 1 enhances viral replication and transcription. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(11):5065–77. DOI: 10.1093/nar/gks165
- 14 Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–32. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
- 15 Giwa A.L., Desai A., Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): an overview for emergency clinicians. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2020;17(5):1–24. PMID: 32286766
- 16 Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404–12. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- 17 Li Y., Hu Y., Zhang X., Yu Y., Li B., Wu J., et al. Follow-up testing of viral nucleic acid in discharged patients with moderate type of 2019 coronavirus disease (COVID-19). *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(1):270–4. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.11
- 18 Li Y., Hu Y., Yu Y., Zhang X., Li B., Wu J., et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *J Med Virol*. 2020;92(10):1938–47. DOI: 10.1002/jmv.25905
- 19 Hurwitz J.L., Jones B.G., Charpentier E., Woodland D.L. Hypothesis: RNA and DNA viral sequence integration into the mammalian host genome supports long-term B cell and T cell adaptive immunity. *Viral Immunol*. 2017;30(9):628–32. DOI: 10.1089/vim.2017.0099
- 20 Olson K.E., Bonizzoni M. Nonretroviral integrated RNA viruses in arthropod vectors: an occasional event or something more? *Curr Opin Insect Sci*. 2017;22:45–53. DOI: 10.1016/j.cois.2017.05.010
- 21 Ter Horst A.M., Nigg J.C., Dekker F.M., Falk B.W. Endogenous viral elements are widespread in arthropod genomes and commonly give rise to PIWI-interacting RNAs. *J Virol*. 2019;93(6):e02124–18. DOI: 10.1128/JVI.02124-18
- 22 Gallei A., Pankraz A., Thiel H.J., Becher P. RNA recombination in vivo in the absence of viral replication. *J Virol*. 2004;78(12):6271–81. DOI: 10.1128/JVI.78.12.6271-6281.2004
- 23 Austermann-Busch S., Becher P. RNA structural elements determine frequency and sites of nonhomologous recombination in an animal plus-strand RNA virus. *J Virol*. 2012;86(13):7393–402. DOI: 10.1128/JVI.00864-12
- 24 Zhdanov V.M. Integration of viral genomes. *Nature*. 1975;256(5517):471–3. DOI: 10.1038/256471a0
- 25 Klenerman P., Hengartner H., Zinkernagel R.M. A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature*. 1997;390:298–301. DOI: 10.1038/36876
- 26 Geuking M.B., Weber J., Dewannieux M., Gorelik E., Heidmann T., Hengartner H., et al. Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *Science*. 2009;323(5912):393–6. DOI: 10.1126/science.1167375
- 27 Shimizu A., Nakatani Y., Nakamura T., Jinno-Oue A., Ishikawa O., Boeke J.D., et al. Characterisation of cytoplasmic DNA complementary to non-retroviral RNA viruses in human cells. *Sci Rep*. 2014;4:5074. DOI: 10.1038/srep05074
- 28 Crochu S., Cook S., Attoui H., Charrel R.N., De Chesne R., Belhouciet M., et al. Sequences of flavivirus-related RNA viruses persist in DNA form integrated in the genome of *Aedes* spp. mosquitoes. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 7):1971–80. DOI: 10.1099/vir.0.79850-0
- 29 Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet*. 2010;6(11):e1001191. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001191

- 30 Horie M., Honda T., Suzuki Y., Kobayashi Y., Daito T., Oshida T., et al. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature*. 2010;463(7277):84–7. DOI: 10.1038/nature08695
- 31 Taylor D.J., Leach R.W., Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol*. 2010;10:193. DOI: 10.1186/1471-2148-10-193
- 32 Belyi V.A., Levine A.J., Skalka A.M. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate. *PLoS Pathog*. 2010;6(7):e1001030. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001030
- 33 Bergmann C.C., Lane T.E., Stohlman S.A. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(2):121–32. DOI: 10.1038/nrmicro1343
- 34 Xiao C., Li X., Liu S., Sang Y., Gao S.J., Gao F. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):378–81. DOI: 10.1080/22221751.2020.1727299
- 35 Qinfen Z., Jinming C., Xiaojun H., Huanying Z., Jicheng H., Ling F., et al. The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *J Med Virol*. 2004;73(3):332–7. DOI: 10.1002/jmv.20095
- 36 Timani K.A., Liao Q., Ye L., Zeng Y., Liu J., Zheng Y., et al. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Res*. 2005;114(1–2):23–34. DOI: 10.1016/j.virusres.2005.05.007
- 37 Yuan X., Yao Z., Shan Y., Chen B., Yang Z., Wu J., et al. Nucleolar localization of non-structural protein 3b, a protein specifically encoded by the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virus Res*. 2005;114(1–2):70–9. DOI: 10.1016/j.virusres.2005.06.001
- 38 Matthews K.L., Coleman C.M., van der Meer Y., Snijder E.J., Frieman M.B. The ORF4b-encoded accessory proteins of Middle East respiratory syndrome coronavirus and two related bat coronaviruses localize to the nucleus and inhibit innate immune signaling. *J Gen Virol*. 2014;95(Pt 4):874–82. DOI: 10.1099/vir.0.062059-0
- 39 Sharma K., Åkerström S., Sharma A.K., Chow V.T., Teow S., Abrenica B., et al. SARS-CoV 9b protein diffuses into nucleus, undergoes active Crm1 mediated nucleocytoplasmic export and triggers apoptosis when retained in the nucleus. *PLoS One*. 2011;6(5):e19436. DOI: 10.1371/journal.pone.0019436
- 40 Luo H., Chen Q., Chen J., Chen K., Shen X., Jiang H. The nucleocapsid protein of SARS coronavirus has a high binding affinity to the human cellular heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A1. *FEBS Lett*. 2005;579:2623–8. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.03.080
- 41 Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech Ageing Dev*. 2018;174:30–46. DOI: 10.1016/j.mad.2018.02.002
- 42 He W.P., Shu C.L., Li B.A., Zhao J., Cheng Y. Human LINE1 endonuclease domain as a putative target of SARS-associated autoantibodies involved in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(7):608–14. PMID: 18466680
- 43 Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395:e30–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
- 44 Hussain S., Gallagher T. SARS-coronavirus protein 6 conformations required to impede protein import into the nucleus. *Virus Res*. 2010;153(2):299–304. DOI: 10.1016/j.virusres.2010.08.017
- 45 Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69–71. DOI: 10.5582/bst.2020.01020
- 46 Sciamanna I., Sinibaldi-Vallebona P., Serafino A., Spadafora C. LINE-1 encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:1360–9. DOI: 10.2741/4648
- 47 Chen L., Zhong L. Genomics functional analysis and drug screening of SARS-CoV-2. *Genes Dis*. 2020;7(4):542–50. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.04.002
- 48 Sardar R., Satish D., Birla S., Gupta D. Comparative analyses of SARS-CoV2 genomes from different geographical locations and other coronavirus family genomes reveals unique features potentially consequential to host-virus interaction and pathogenesis. *Heliyon*. 2020;6(9):e04658. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04658
- 49 Thanh Le T., Andreadakis Z., Kumar A., Gomez Roman R., Tollefsen S., Saville M., et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–6. DOI: 10.1038/d41573-020-00073-5

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-311-318>



Микро-РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при медуллобластомах

О.А. Бейлерли^{1,*}, И.Ф. Гареев¹, А.Б. Алышов², В.В. Кудряшов³

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский кардиологический центр, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Западный китайский госпиталь Сычуаньского университета, Китай, провинция Сычуань, Чэнду

* **Контакты:** Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeylerli@mail.ru

Бейлерли Озал Арзуман оглы — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Гареев Ильгиз Фанилевич — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Алышов Агаш Беймирза оглы — orcid.org/0000-0001-7249-0713

Кудряшов Валентин Вадимович — отделение гастроэнтерологии, orcid.org/0000-0003-2444-9104

Аннотация

Медуллобластомы (МБ) — наиболее частые злокачественные новообразования центральной нервной системы у детей, которые всегда требуют агрессивной терапии. Являются устойчивым заболеванием, что связано с высокой заболеваемостью и смертностью. Клинические и гистологические особенности опухоли используются для классификации новообразования и прогнозирования заболевания. Несмотря на значительные успехи, молекулярная основа МБ до конца не изучена. Микро-РНК (miRNAs) представляют собой короткие некодирующие РНК (нкРНК), которые функционируют в качестве ключевых регуляторов разнообразных биологических процессов, таких как развитие, дифференцировка, метаболизм, пролиферация и апоптоз, негативно регулируя гены на посттранскрипционном уровне. Аберрантная экспрессия miRNAs коррелирует с различными видами рака. Эта измененная экспрессия может возникать в результате мутации, метилирования, делеции и усиления областей, кодирующих miRNA. В этом обзоре мы обсудим роль miRNAs в медуллобластоме и их потенциальное применение в диагностике, прогнозе и терапии данной злокачественной опухоли. Будучи быстро развивающейся областью биомедицинских наук, исследования miRNAs окажут революционное влияние на лечение МБ.

Ключевые слова: медуллобластома, микро-РНК, новообразования центральной нервной системы, генетическая гетерогенность, биомаркеры, канцерогенез, гены супрессоры, терапевтические мишени

Для цитирования: Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Алышов А.Б., Кудряшов В.В. Микро-РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при медуллобластомах. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):311–318. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-311-318>

MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets for Medulloblastomas

Ozal A. Beylerli —
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-6149-5460

Ilgiz F. Gareev —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology with Courses of
Oncology and Pathological
Anatomy for Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0002-4965-0835

Agash B. Alyshov —
orcid.org/0000-0001-7249-0713

Valentin V. Kudriashov —
Department of
Gastroenterology,
orcid.org/0000-0003-2444-9104

Ozal A. Beylerli^{1,}, Ilgiz F. Gareev¹, Agash B. Alyshov², Valentin V. Kudriashov³*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Cardiology Centre, Ufa, Russian Federation

³ West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan province, China

* **Correspondence to:** Ozal A. Beylerli, e-mail: obeylerli@mail.ru

Abstract

Medulloblastomas (MBs) are the most common malignant neoplasms of the central nervous system in children. MB is a persistent disease associated with a high level of morbidity and mortality, thus requiring aggressive therapeutical approaches. Clinical and histological features of tumours are used for their classification and prognosis. Despite significant progress in the study of MB, its molecular basis remains to be fully understood. MicroRNAs (miRNAs) are short non-coding RNAs (ncRNAs) that function as key regulators of various biological processes, including the development, differentiation, metabolism, proliferation and apoptosis of cells. MiRNAs regulate genes at the post-transcriptional level. Aberrant expression of miRNAs correlates with various cancers. This altered expression may result from mutation, methylation, deletion and amplification of miRNA coding regions. In this review, we discuss the role of miRNAs in MB and their potential use in the diagnosis, prognosis and treatment of this malignant tumour. As a fast-growing field in biomedical sciences, miRNAs studies will revolutionize the treatment of MB.

Keywords: medulloblastoma, microRNA, central nervous system neoplasms, genetic heterogeneity, biomarkers, carcinogenesis, suppressor genes, therapeutic targets

For citation: Beylerli O.A., Gareev I.F., Alyshov A.B., Kudriashov V.V. MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets for Medulloblastomas. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):311–318. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-311-318>

Введение

Медуллобластомы (МБ) — наиболее распространенные злокачественные новообразования центральной нервной системы у детей с заболеваемостью примерно 0,5 на 100 000 детей младше 15 лет [1, 2]. Среди детских опухолей ЦНС медуллобластома является наиболее частой и составляет около 20 % всех опухолей головного мозга [3]. Клиническое ведение МБ зависит от нескольких факторов, включая молекулярную и гистопатологическую опухолевую подгруппу, стадию, степень резекции и локализации, а также общее состояние здоровья пациента. Стратегии лечения являются агрессивными, состоят из комбинации хирургической резекции, лучевой терапии, химиотерапии и трансплантации стволовых клеток / костного мозга. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, МБ имеет летальный исход в 35–40 % случаев. Пациенты, которые выживают, часто страдают от долгосрочных побочных эффектов, включая интеллектуальные нарушения и нарушения развития, вызванные интенсивной терапией, применяемой к развивающемуся мозгу детей [4]. Хотя в многочисленных исследованиях были выявлены различные сигнальные пути, которые способствуют инициации, поддержанию и прогрессированию МБ, лежащие в ее основе молекулярные механизмы, ответственные за онкогенез опухоли, в основном неизвестны [5, 6].

Несмотря на большой прогресс, достигнутый в понимании биологии МБ, это все еще гетерогенное заболевание с другим молекулярным поведением. Поэтому необходимо приложить больше усилий для определения наиболее значимых прогностических факторов стратификации, а также для выявления биологических изменений, которые могут стать мишенями для молекулярно-специфической терапии, способствующей снижению вредных и долгосрочных эффектов существующих стратегий лечения. Появляется все большее число малых молекул РНК, в частности микро-РНК (miRNAs), и расхождение в установлении ключевой роли этих молекул при заболеваниях человека, главным образом раке [7]. Несмотря на то что miRNAs участвует в онкогенезе ряда различных опухолей [8, 9], знания о прогностическом, диагностическом и терапевтическом целевом потенциале этих молекул при раке головного мозга, особенно МБ, все еще находятся в начале. MiRNAs представляют собой эволюционно консервативный класс малых некодирующих РНК, которые посттранскрипционно подавляют экспрессию генов посредством специфических для последовательности взаимодействий с 3'-UTRs мРНК-мишеней [10]. Функция miRNA определяется генами, на которые она нацелена, и эффектами, которые используются для ее экспрессии. Данная miRNA может нацеливаться на несколько сотен генов, и около 60 % мРНК имеют предсказанные сайты связывания для одной или нескольких miRNAs в их UTR. Для miRNAs были идентифицированы два основных механизма сплайсинга: miRNAs могут ингибировать трансляцию, подавляя инициацию/элонгацию трансляции, или могут способствовать деградации мРНК. Одним из наиболее интересных аспектов

биологии miRNAs является то, что одна отдельная miRNA может регулировать множество генов, которые участвуют в специфическом сигнальном каскаде или клеточном механизме, что делает miRNAs мощными биологическими регуляторами. Частая aberrантная экспрессия и функциональное значение miRNAs в раковых опухолях человека, включая опухоли детской нервной системы, и доступность высокочувствительных методов измерения экспрессии выдвинули эти небольшие клеточные компоненты в ряды идеальных измеримых биомаркеров опухоли и предпочтительных лекарственных препаратов-мишеней [11].

В этом обзоре освещены основные выводы из существующей литературы о микро-РНК и обсуждено их значение в онкогенезе МБ. Кроме того, представлено потенциальное использование miRNAs в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, а также мишеней для терапии.

Микро-РНК и рак

miRNAs участвуют в регуляции возрастающего числа клеточных функций, и aberrантная экспрессия miRNAs приводит к различным патологическим нарушениям, особенно к раку. За последние несколько лет было опубликовано огромное количество литературы о роли микро-РНК в биологии рака. Первые доказательства участия miRNAs в раке человека получены из исследований хронического лимфолейкоза, где частые делеции в хромосомной области 13q14 и подавление miR-15 и miR-16 наблюдались примерно у 69 % пациентов [12]. miRNAs могут быть онкогенными или действовать как супрессоры опухолей, воздействуя на мРНК супрессоров опухолей или онкогенов; онкогенные микро-РНК активируются, а miRNA-супрессоры опухолей подавляются при раке [13, 14]. Общая важность miRNAs при раке подчеркивается тем фактом, что приблизительно 50 % всех генов miRNA расположены в хрупких участках генома или в областях, которые обычно амплифицируются или удаляются при раке человека [15]. Изменения экспрессии miRNAs — не исключение, а правило при раке человека. Фактически сигнатуры экспрессии miRNAs не только позволяют различать нормальные и раковые ткани и идентифицировать ткани происхождения, но также могут с высокой точностью различать различные подтипы конкретного рака [16, 17]. Что еще более важно, профили miRNAs могут предсказать результаты заболевания или реакцию на терапию. Например, уровни экспрессии miR-155 и let-7a являются полезными предикторами плохого исхода заболевания при раке легкого [18]; miR-143 был независимым прогностическим биомаркером колоректального рака у пациентов агрессивного типа KRAS [19]. Учеными также была доказана важность микро-РНК как прогностических биомаркеров при астроцитоме человека [20]. Уровни экспрессии miRNAs также можно использовать для прогнозирования специфического ответа лекарственного средства на скрининг пациентов, которые реагируют на конкретную терапию. Например, экспрессия miR-21 достаточна

для прогнозирования плохой реакции на гемцитабин у пациентов с раком поджелудочной железы, получавших лечение [21]. Несмотря на большой объем информации, собранной об aberrантной экспрессии miRNAs при раке, остается недостаточное понимание функциональной важности этих aberrаций.

Биологическая значимость микро-РНК в медуллобластомах

МБ являются первичными злокачественными эмбриональными опухолями центральной нервной системы и представляют более одной пятой всех педиатрических опухолей головного мозга [22, 23]. В то время как прогноз традиционно основывался на общепринятой гистопатологии и клинической стадии, в последние годы стало очевидно, что биология опухоли играет важную роль в прогнозировании выживаемости [24]. Последние достижения в области молекулярной биологии и интегрированной геномики привели к лучшему пониманию генетических аномалий и изменений в клеточных сигнальных путях, связанных с МБ. Были идентифицированы четыре отдельные молекулярные подгруппы МБ (WNT, SHN, группа 3 и группа 4) [25–27]. Профилирование этих подгрупп выявило различные геномные события, некоторые из которых представляют собой прогностические биомаркеры, а также мишени для терапии [28, 29]. В частности, стратификация пациентов в соответствующие подгруппы имеет сильное прогностическое значение, когда в терапии может быть деэскалация у пациентов с благоприятным прогнозом, а усиленная терапия или новые агенты могут рассматриваться у пациентов с плохим прогнозом [30]. Однако, несмотря на значительный прогресс, все еще требуются дополнительные усилия для точной настройки выявления конкретных биологических изменений, которые могут быть направлены на молекулярно-специфическую терапию. В этом сценарии исследования miRNAs появляются вместе с установленными данными относительно ключевой роли данных молекул в этом раке. Несмотря на то что miRNAs участвуют в онкогенезе целого ряда различных опухолей, знания о прогностическом, диагностическом и/или терапевтическом потенциальном целевом потенциале этих молекул при раке головного мозга, особенно МБ, все еще находятся на ранней стадии [31].

Микро-РНК как онкогены при медуллобластомах

Клеточный цикл и пути апоптоза являются одной из основных мишеней онкогенных микро-РНК при МБ. MiRNAs, принадлежащие к кластеру miR-17–92, а именно miR-17, miR-18A, miR-19A/B, miR-20A и miR-92A, часто активируются в образцах МБ [32, 33]. Было обнаружено, что локус кодирования амплифицируется в 6 % образцов МБ, преимущественно в SHN МБ [33]. Кроме того, предполагается, что кластер miR17-92 регулируется MYCN, геном, часто амплифицированным в SHN МБ, а избыточная экспрессия этого кластера способствует пролиферации клеток даже в отсутствие передачи

сигналов SHN [33]. Также ряд исследований показал, что использование ингибитора anti-miRNA-17-92 снижало скорость роста опухолевых клеток *in vitro*, а деляция miRNA-17-92 предотвращала развитие опухоли в мышинной модели SHN МБ, подчеркивая онкогенную роль miRNA-17-92 [34, 35]. Было обнаружено, что другая пролиферативная miRNA, miR-10b, активируется в МБ, экспрессирующих ERBB2 (HER2), а также в линиях клеток SHN МБ и МБ 3 группы. Было обнаружено, что экспрессия miR-10b положительно коррелирует с экспрессией антиапоптотического гена BCL2, в петле положительной обратной связи, поскольку выключение одного подавляет экспрессию другого [36]. Авторы предположили, что miR-10b важен для усиления экспрессии BCL2, тем самым способствуя пролиферации и ингибируя апоптоз. Метастазирование является плохим прогностическим явлением в МБ. Было показано, что miR-21, активированный в МБ по сравнению со здоровым мозжечком, способствует миграции и метастазированию путем нацеливания на ген-супрессор метастазирования PDCD4 [32, 37]. Выключение miR-21 активировало PDCD4, E-cadherin и TIMP2 и, следовательно, подавлял MAP4K1 и JNK. Было также обнаружено, что другой кластер miRNA, связанный с метастазированием, miR183-96-182, часто встречается вместе с амплификациями MYC. Кроме того, было показано, что кластерные гены играют прометастатическую роль путем регуляции дивергентной передачи сигналов AKT1/2 [38, 39]. В модели SHN-МБ мышей активация кластера часто ассоциировалась с потерей Pten, и кластерные гены действовали, передавая сигналы SHN для стимулирования пролиферации [40].

Микро-РНК как супрессоры опухоли при медуллобластомах

MiRNAs могут влиять на канцерогенез, выступая в роли супрессоров опухолей, и, таким образом, играть роль в прогрессировании заболевания, регулируя рост, дифференцировку, апоптоз и миграцию клеток. Weeraratne и соавт. сообщили, что miR-34a индуцирует клеточный апоптоз, вызывает остановку G2 и восстанавливает хемочувствительность при медуллобластомах, которые были частично опосредованы посттранскрипционной репрессией семейства онкогенных генов MAGE-A. Репрессия MAGE-A с помощью miR-34a приводила к увеличению экспрессии p53, что указывает на петлю положительной обратной связи между miR-34a и p53 через семейство генов MAGE-A [41]. Кроме того, de Antonellis и соавт. наблюдали, что miR-34a повреждает опухолевые клетки CD15⁺/CD133⁺, способствует нейрональной дифференцировке в МБ путем нацеливания на Dll1 (notch ligand delta-like 1) *in vitro* и ингибирует рост опухоли *in vivo* [42]. Pierson и соавт. были первой группой, сообщившей об участии miR-124 в МБ. Они обнаружили, что экспрессия miR-124 была значительно снижена в клетках МБ по сравнению с нормальным мозжечком взрослого человека и что miR-124 был негативным регулятором протоонкогена CDK6. Трансфекция miR-124 значительно снижала рост клеток

МБ, но не изменяла апоптоз [43]. Функция miR-124 при МБ была также подтверждена другой исследовательской группой. Li и соавт. сообщили, что miR-124 является опухолевым супрессором при МБ, потому что он был значительно подавлен при МБ, а восстановление функции miR-124 ингибировало пролиферацию опухолевых клеток путем нацеливания на SLC16A1. Было показано, что SLC16A1 выделяет молочную кислоту во время аэробного гликолиза, а ингибирование SLC16A1 приводит к снижению внутриклеточного pH до летального уровня [44]. Ferretti и соавт. сообщили, что miR-125b, miR-324-5p и miR-326 подавлялись при опухолях Gli1^{high} и подавляли рост опухолевых клеток путем нацеливания на Smo и Gli1. Экспрессия этих трех микро-РНК также коррелировала с состоянием дифференцировки предшественника клеток мозжечковых гранул *in vitro*; их экзогенная экспрессия снижает SHH-опосредованную клеточную пролиферацию и способствует росту нейритов [45].

Venkataraman и соавт. показали, что miR-128a ингибирует рост клеток медуллобластомы путем нацеливания на онкогенный Bmi-1. Кроме того, miR-128a изменяет внутриклеточное окислительно-восстановительное состояние опухолевых клеток и способствует клеточному старению [46]. Weeraratne и соавт. сообщили, что включение полного кластера miR-183~96~182 привело к обогащению генов, связанных с апоптозом, и нарушению регуляции сигнальной оси PI3K/AKT/mTOR, тогда как сохраненная экспрессия кластера miR-183~96~182 привела к относительному обогащению генов путей, связанных с миграцией, метастазированием, эпителиально-мезенхимальным переходом и дисфункцией репарации ДНК в клетках МБ [38]. Gokhale и соавт. обнаружили, что сверхэкспрессия miR-193a и miR-224 ингибирует пролиферацию, повышает радиационную чувствительность и снижает независимый от прикрепления рост клеток МБ. Они также выделили другие сверхэкспрессированные miRNAs, которые могут обладать потенциальной активностью, подавляющей опухоль/метастазирование, такие как miR-193a и miR-148a, в МБ, связанных с передачей сигналов WNT [47]. Garzia и соавт. обнаружили, что miR-199b-5p негативно регулирует скорость пролиферации клеток медуллобластомы и уменьшает субпопуляцию стволовых клеток МБ (CD133⁺) путем подавления экспрессии Notch эффектного HES1 *in vitro* и ухудшает образование опухоли *in vivo*, поддерживая использование miR-199b-5p в качестве адъювантной терапии после операции в сочетании с лучевой и химиотерапией [48].

Потенциальная роль miRNAs в терапии медуллобластомы

Современные данные указывают на то, что дерегуляция miRNAs распространена при раке человека. Открытие miRNAs с онкогенными или опухолеподавляющими функциями повышает возможность использования этих молекул РНК для терапевтического вмешательства и разработки новых методов лечения. Повышенная регуляция онкогенных микро-РНК может быть снижена

с использованием антисмысловых олигонуклеотидов miRNAs, тогда как подавленная miRNAs, супрессор опухоли, может быть дополнена миметиками miRNAs. Соответствующие микро-РНК могут быть введены в системный кровоток или в часть тела (например, в брюшную полость или конечность), или непосредственно в опухоль. Альтернативно терапевтическое средство на основе микро-РНК может быть введено в стволовые клетки или клетки-предшественники, которые впоследствии будут использоваться для трансплантации. de Antonellis и соавт. обнаружили, что избыточная экспрессия miR-34a, введенного в клетки аденовирусами, снижает опухолевую нагрузку в ксенотрансплантатах мозжечка у мышей, демонстрируя тем самым противоопухолевую роль miR-34a *in vivo* [42]. Garzia и соавт. показали, что опухолевая нагрузка на МБ была снижена на модели ксенотрансплантата, которая была инфицирована аденовирусом, экспрессирующим miR-199b-5p, поддерживая использование miR199b-5p в качестве адъювантной терапии после операции в сочетании с лучевой и химиотерапией для улучшения противоопухолевой терапии и качества жизни у пациентов с МБ [48]. Эти результаты показывают потенциальное использование miRNAs в качестве мишеней для терапии МБ. Однако, поскольку наше понимание роли miRNAs в МБ все еще ограничено, использование miRNAs в лечении пациентов с МБ остается неопределенным. Кроме того, необходимы широкие доклинические исследования безопасности и токсичности, прежде чем лечение на основе микро-РНК можно будет рассмотреть у людей.

Заключение

Разработка методов с высокой пропускной способностью и анализ всех биологических молекул приводят к более широкому и глубокому пониманию их участия при некоторых заболеваниях человека. В своем обзоре мы выдвинули на первый план доказательства того, что miRNAs являются ключевым молекулярным фактором в патогенах МБ и возможно потенциальное использование этих молекул в качестве биомаркеров диагностики, прогноза и терапии. Несмотря на новое понимание МБ в отношении miRNAs, регуляция этих молекул как терапевтический подход все еще находится в зачаточном состоянии. Более того, после того как большая часть этих результатов была обнаружена в исследованиях *in vitro*, необходимы дополнительные исследования *in vivo* на моделях МБ и обширных доклинических подходах, чтобы прояснить ключевую роль miRNAs в патогенезе МБ и установить ее безопасность и реальную важность как терапевтической мишени. Более того, miRNAs обладают характеристикой регуляции сотен мРНК, поэтому идентификация мишеней, участвующих в дерегулированной сети miRNA-mRNA, будет иметь ключевое значение для выяснения новых молекулярных путей, которые также могут быть использованы для новых терапевтических подходов при МБ. Большая проблема состоит в способности ученых приблизить результаты, полученные в крупномасштабных исследованиях, к обычной диагностике.

Итак, miRNAs являются основными регуляторами уровней экспрессии мРНК и часто дерегулируются в МБ. Их характеристика, биологическое и клиническое воздействие на МБ далеко не полны, но их раскрытие крайне важно для выявления новых клинических биомаркеров и разработки более эффективных терапевтических мишеней, дающих надежду пациентам.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Wang J., Garancher A., Ramaswamy V., Wechsler-Reya R.J. Medulloblastoma: from molecular subgroups to molecular targeted therapies. *Annu Rev Neurosci.* 2018;41:207–32. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013838
- Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533–56. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.009
- Chamdine O., Elhawary G.A.S., Alfaar A.S., Qaddoumi I. The incidence of brainstem primitive neuroectodermal tumors of childhood based on SEER data. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(3):431–9. DOI: 10.1007/s00381-017-3687-4
- Chevignard M., Câmara-Costa H., Doz F., Dellatolas G. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neurooncol Pract.* 2017;4(2):82–97. DOI: 10.1093/nop/npw013
- Srivastava V.K., Nalbantoglu J. The cellular and developmental biology of medulloblastoma: current perspectives on experimental therapeutics. *Cancer Biol Ther.* 2010;9:843–52. DOI: 10.4161/cbt.9.11.11785
- Kim W., Choy W., Dye J., Nagasawa D., Safaei M., Fong B., et al. The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis. *J Clin Neurosci.* 2011;18:886–90. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.01.001
- Тармаев А.А., Бейлерли О.А. МикроРНК как перспективные биомаркеры при раке. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2019;11(3):5–12. DOI: 10.17816/mechnikov20191135-12
- Бейлерли О.А., Гареев И.Ф. Микро-РНК как терапевтические мишени при нейробластомах. *Инновационная медицина Кубани.* 2019;4(4):66–71. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71
- Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Изучение роли микроРНК при аденоме гипофиза. *Успехи молекулярной онкологии.* 2018;5(2):8–15.
- Zhan S., Wang Y., Chen X. RNA virus-encoded microRNAs: biogenesis, functions and perspectives on application. *ExRNA.* 2020;2(1):15. DOI: 10.1186/s41544-020-00056-z
- Bader A.G., Brown D., Stoudemire J., Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther.* 2011;18:1121–6. DOI: 10.1038/gt.2011.79
- Lin K., Farahani M., Yang Y., Johnson G.G., Oates M., Atherton M., et al. Loss of MIR15A and MIR16-1 at 13q14 is associated with increased TP53 mRNA, de-repression of BCL2 and adverse outcome in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;167(3):346–55. DOI: 10.1111/bjh.13043
- Svoronos A.A., Engelman D.M., Slack F.J. OncomiR or tumor suppressor? The duplicity of MicroRNAs in cancer. *Cancer Res.* 2016;76(13):3666–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0359
- Paliouras A.R., Monteverde T., Garofalo M. Oncogene-induced regulation of microRNA expression: Implications for cancer initiation, progression and therapy. *Cancer Lett.* 2018;421:152–60. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.029
- Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:2999–3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101
- Piao Y., Piao M., Ryu K.H. Multiclass cancer classification using a feature subset-based ensemble from microRNA expression profiles. *Comput Biol Med.* 2017;80:39–44. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2016.11.008
- Yang Y., Mei Q. miRNA signature identification of retinoblastoma and the correlations between differentially expressed miRNAs during retinoblastoma progression. *Mol Vis.* 2015;21:1307–17. PMID: 26730174
- Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., Seike M., Kumamoto K., Yi M., et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell.* 2006;9:189–98. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025
- Pichler M., Winter E., Stotz M., Eberhard K., Samonigg H., Lax S., et al. Down-regulation of KRAS-interacting miRNA-143 predicts poor prognosis but not response to EGFR-targeted agents in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2012;106:1826–32. DOI: 10.1038/bjc.2012.175
- Zhi F., Chen X., Wang S., Xia X., Shi Y., Guan W., et al. The use of hsa-miR-21, hsa-miR-181b and hsa-miR-106a as prognostic indicators of astrocytoma. *Eur J Cancer.* 2010;46:1640–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.003
- Giovannetti E., Funel N., Peters G.J., Del Chiaro M., Erozceni L.A., Vasile E., et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *Cancer Res.* 2010;70:4528–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4467
- Komori T. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: the major points of revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301–11. DOI: 10.2176/nmc.ra.2017-0010
- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute: Bethesda; 1999.
- Casciati A., Tanori M., Manczak R., Saada S., Tanno B., Giardullo P., et al. Human medulloblastoma cell lines: investigating on cancer stem cell-like phenotype. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):226. DOI: 10.3390/cancers12010226
- Thompson M.C., Fuller C., Hogg T.L., Dalton J., Finkelstein D., Lau C.C., et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol.* 2006;24:1924–31. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4974
- Kool M., Koster J., Bunt J., Hasselt N.E., Lakeman A., van Sluis P., et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One.* 2008;3:e3088. DOI: 10.1371/journal.pone.0003088
- Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S., et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29:1408–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4324
- Remke M., Hielscher T., Korshunov A., Northcott P.A., Bender S., Kool M., et al. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:3852–61. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2798
- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123:465–72. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z
- Remke M., Ramaswamy V., Taylor M.D. Medulloblastoma molecular dissection: The way toward targeted therapy. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:674–81. DOI: 10.1097/CCO.0b0000000000000008
- Vidal D.O., Marques M.M., Lopes L.F., Reis R.M. The role of microRNAs in medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30:367–78. DOI: 10.10109/08880018.2013.783890
- Cho Y.J., Tsherniak A., Tamayo P., Santagata S., Ligon A., Greulich H., et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1424–30. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5148
- Northcott P.A., Fernandez L.A., Hagan J.P., Ellison D.W., Grajkowska W., Gillespie Y., et al. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors. *Cancer Res.* 2009;69(8):3249–55. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4710
- Murphy B.L., Obad S., Bihannic L., Ayrault O., Zindy F., Kauppinen S., et al. Silencing of the miR-17~92 cluster family inhibits medulloblastoma progression. *Cancer Res.* 2013;73(23):7068–78. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0927
- Zindy F., Kawauchi D., Lee Y., Ayrault O., Merzoug L.B., McKinnon P.J., et al. Role of the miR-17~92 cluster family in cerebellar and medulloblastoma development. *Biol Open.* 2014;3(7):597–605. DOI: 10.1242/bio.20146734
- Pal R., Greene S. microRNA-10b is overexpressed and critical for cell survival and proliferation in medulloblastoma. *Plos one.* 2015;10(9):e0137845. DOI: 10.1371/journal.pone.0137845
- Grunder E., D'Ambrosio R., Fiaschetti G., Abela L., Arcaro A., Zuzak T., et al. MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration. *Eur J Cancer.* 2011;47(16):2479–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.041

- 38 Weeraratne S.D., Amani V., Teider N., Pierre-Francois J., Winter D., Kye M.J., et al. Pleiotropic effects of miR-183~96~182 converge to regulate cell survival, proliferation and migration in medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):539–52. DOI: 10.1007/s00401-012-0969-5
- 39 Bai A.H., Milde T., Remke M., Rolli C.G., Hielscher T., Cho Y.J., et al. MicroRNA-182 promotes leptomeningeal spread of non-sonic hedgehog-medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):529–38. DOI: 10.1007/s00401-011-0924-x
- 40 Zhang Z., Li S., Cheng S.Y. The miR-183~96~182 cluster promotes tumorigenesis in a mouse model of medulloblastoma. *J Biomed Res.* 2013;27(6):486–94. DOI: 10.7555/JBR.27.20130010
- 41 Weeraratne S.D., Amani V., Neiss A., Teider N., Scott D.K., Pomeroy S.L., et al. miR-34a confers chemosensitivity through modulation of MAGE-A and p53 in medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2011;13:165–75. DOI: 10.1093/neuonc/noq179
- 42 de Antonellis P., Medaglia C., Cusanelli E., Andolfo I., Liguori L., De Vita G., et al. MiR-34a targeting of Notch ligand delta-like 1 impairs CD15+/CD133+ tumor-propagating cells and supports neural differentiation in medulloblastoma. *PLoS One.* 2011;6:e24584. DOI: 10.1371/journal.pone.0024584
- 43 Pierson J., Hostager B., Fan R., Vibhakar R. Regulation of cyclin dependent kinase 6 by microRNA 124 in medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2008;90:1–7. DOI: 10.1007/s11060-008-9624-3
- 44 Li K.K., Pang J.C., Ching A.K., Wong C.K., Kong X., Wang Y., et al. miR-124 is frequently down-regulated in medulloblastoma and is a negative regulator of SLC16A1. *Hum Pathol.* 2009;40:1234–43. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.003
- 45 Ferretti E., De Smaele E., Miele E., Laneve P., Po A., Pelloni M., et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells. *EMBO J.* 2008;27:2616–27. DOI: 10.1038/emboj.2008.172
- 46 Venkataraman S., Alimova I., Fan R., Harris P., Foreman N., Vibhakar R. MicroRNA 128a increases intracellular ROS level by targeting Bmi-1 and inhibits medulloblastoma cancer cell growth by promoting senescence. *PLoS One.* 2010;5:e10748. DOI: 10.1371/journal.pone.0010748
- 47 Gokhale A., Kunder R., Goel A., Sarin R., Moiyadi A., Shenoy A., et al. Distinctive microRNA signature of medulloblastomas associated with the WNT signaling pathway. *J Cancer Res Ther.* 2010;6:521–9. DOI: 10.4103/0973-1482.77072
- 48 Garzia L., Andolfo I., Cusanelli E., Marino N., Petrosino G., De Martino D., et al. MicroRNA-199b-5p impairs cancer stem cells through negative regulation of HES1 in medulloblastoma. *PLoS One.* 2009;4:e4998. DOI: 10.1371/journal.pone.0004998
- 10 Zhan S., Wang Y., Chen X. RNA virus-encoded microRNAs: biogenesis, functions and perspectives on application. *ExRNA.* 2020;2(1):15. DOI: 10.1186/s41544-020-00056-z
- 11 Bader A.G., Brown D., Stoudemire J., Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther.* 2011;18:1121–6. DOI: 10.1038/gt.2011.79
- 12 Lin K., Farahani M., Yang Y., Johnson G.G., Oates M., Atherton M., et al. Loss of MIR15A and MIR16-1 at 13q14 is associated with increased TP53 mRNA, de-repression of BCL2 and adverse outcome in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;167(3):346–55. DOI: 10.1111/bjh.13043
- 13 Svoronos A.A., Engelman D.M., Slack F.J. OncomiR or tumor suppressor? The duplicity of MicroRNAs in cancer. *Cancer Res.* 2016;76(13):3666–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0359
- 14 Paliouras A.R., Monteverde T., Garofalo M. Oncogene-induced regulation of microRNA expression: Implications for cancer initiation, progression and therapy. *Cancer Lett.* 2018;421:152–60. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.029
- 15 Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:2999–3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101
- 16 Piao Y., Piao M., Ryu K.H. Multiclass cancer classification using a feature subset-based ensemble from microRNA expression profiles. *Comput Biol Med.* 2017;80:39–44. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2016.11.008
- 17 Yang Y., Mei Q. miRNA signature identification of retinoblastoma and the correlations between differentially expressed miRNAs during retinoblastoma progression. *Mol Vis.* 2015;21:1307–17. PMID: 26730174
- 18 Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., Seike M., Kumamoto K., Yi M., et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell.* 2006;9:189–98. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025
- 19 Pichler M., Winter E., Stotz M., Eberhard K., Samonigg H., Lax S., et al. Down-regulation of KRAS-interacting miRNA-143 predicts poor prognosis but not response to EGFR-targeted agents in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2012;106:1826–32. DOI: 10.1038/bjc.2012.175
- 20 Zhi F., Chen X., Wang S., Xia X., Shi Y., Guan W., et al. The use of hsa-miR-21, hsa-miR-181b and hsa-miR-106a as prognostic indicators of astrocytoma. *Eur J Cancer.* 2010;46:1640–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.003
- 21 Giovannetti E., Funel N., Peters G.J., Del Chiaro M., Erozceni L.A., Vasile E., et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *Cancer Res.* 2010;70:4528–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4467
- 22 Komori T. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: the major points of revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301–11. DOI: 10.2176/nmc.ra.2017-0010
- 23 Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute: Bethesda; 1999.
- 24 Casciati A., Tanori M., Manczak R., Saada S., Tanno B., Giardullo P., et al. Human medulloblastoma cell lines: investigating on cancer stem cell-like phenotype. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):226. DOI: 10.3390/cancers12010226
- 25 Thompson M.C., Fuller C., Hogg T.L., Dalton J., Finkelstein D., Lau C.C., et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol.* 2006;24:1924–31. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4974
- 26 Kool M., Koster J., Bunt J., Hasselt N.E., Lakeman A., van Sluis P., et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One.* 2008;3:e3088. DOI: 10.1371/journal.pone.0003088
- 27 Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S., et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29:1408–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4324
- 28 Remke M., Hielscher T., Korshunov A., Northcott P.A., Bender S., Kool M., et al. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:3852–61. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2798
- 29 Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123:465–72. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z
- 30 Remke M., Ramaswamy V., Taylor M.D. Medulloblastoma molecular dissection: The way toward targeted therapy. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:674–81. DOI: 10.1097/CCO.000000000000008

References

- 1 Wang J., Garancher A., Ramaswamy V., Wechsler-Reya R.J. Medulloblastoma: from molecular subgroups to molecular targeted therapies. *Annu Rev Neurosci.* 2018;41:207–32. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013838
- 2 Uda K., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533–56. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.009
- 3 Chamdine O., Elhawary G.A.S., Alfaar A.S., Qaddoumi I. The incidence of brainstem primitive neuroectodermal tumors of childhood based on SEER data. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(3):431–9. DOI: 10.1007/s00381-017-3687-4
- 4 Cheignard M., Camara-Costa H., Doz F., Dellatolas G. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neurooncol Pract.* 2017;4(2):82–97. DOI: 10.1093/nop/npw013
- 5 Srivastava V.K., Nalbantoglu J. The cellular and developmental biology of medulloblastoma: current perspectives on experimental therapeutics. *Cancer Biol Ther.* 2010;9:843–52. DOI: 10.4161/cbt.9.11.11785
- 6 Kim W., Choy W., Dye J., Nagasawa D., Safaei M., Fong B., et al. The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis. *J Clin Neurosci.* 2011;18:886–90. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.01.001
- 7 Tarmaev A.A., Beylerli O.A. MiRNAs as promising biomarkers in cancer. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2019;11(3):5–12 (In Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov20191135-12
- 8 Beylerli O.A., Gareev I.F. Micro-RNP as therapeutic targets for neuroblastomas. *Innovative medicine of Kuban.* 2019;4(6):66–71 (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71
- 9 Gareev I.F., Beylerli O.A. A study of the role of microRNA in pituitary adenoma. *Advances in Molecular Oncology.* 2018;5(2):8–15 (In Russ.).

- 31 Vidal D.O., Marques M.M., Lopes L.F., Reis R.M. The role of microRNAs in medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30:367–78. DOI: 10.3109/08880018.2013.783890
- 32 Cho Y.J., Tsherniak A., Tamayo P., Santagata S., Ligon A., Greulich H., et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1424–30. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5148
- 33 Northcott P.A., Fernandez L.A., Hagan J.P., Ellison D.W., Grajkowska W., Gillespie Y., et al. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors. *Cancer Res.* 2009;69(8):3249–55. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4710
- 34 Murphy B.L., Obad S., Bihannic L., Ayrault O., Zindy F., Kauppinen S., et al. Silencing of the miR-17~92 cluster family inhibits medulloblastoma progression. *Cancer Res.* 2013;73(23):7068–78. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0927
- 35 Zindy F., Kawauchi D., Lee Y., Ayrault O., Merzoug L.B., McKinnon P.J., et al. Role of the miR-17~92 cluster family in cerebellar and medulloblastoma development. *Biol Open.* 2014;3(7):597–605. DOI: 10.1242/bio.20146734
- 36 Pal R., Greene S. microRNA-10b is overexpressed and critical for cell survival and proliferation in medulloblastoma. *Plos one.* 2015;10(9):e0137845. DOI: 10.1371/journal.pone.0137845
- 37 Grunder E., D'Ambrosio R., Fiaschetti G., Abela L., Arcaro A., Zuzak T., et al. MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration. *Eur J Cancer.* 2011;47(16):2479–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.041
- 38 Weeraratne S.D., Amani V., Teider N., Pierre-Francois J., Winter D., Kye M.J., et al. Pleiotropic effects of miR-183~96~182 converge to regulate cell survival, proliferation and migration in medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):539–52. DOI: 10.1007/s00401-012-0969-5
- 39 Bai A.H., Milde T., Remke M., Rolli C.G., Hielscher T., Cho Y.J., et al. MicroRNA-182 promotes leptomeningeal spread of non-sonic hedgehog-medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):529–38. DOI: 10.1007/s00401-011-0924-x
- 40 Zhang Z., Li S., Cheng S.Y. The miR-183~96~182 cluster promotes tumorigenesis in a mouse model of medulloblastoma. *J Biomed Res.* 2013;27(6):486–94. DOI: 10.7555/JBR.27.20130010
- 41 Weeraratne S.D., Amani V., Neiss A., Teider N., Scott D.K., Pomeroy S.L., et al. miR-34a confers chemosensitivity through modulation of MAGE-A and p53 in medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2011;13:165–75. DOI: 10.1093/neuonc/nuq179
- 42 de Antonellis P., Medaglia C., Cusanelli E., Andolfo I., Liguori L., De Vita G., et al. MiR-34a targeting of Notch ligand delta-like 1 impairs CD15+/CD133+ tumor-propagating cells and supports neural differentiation in medulloblastoma. *PLoS One.* 2011;6:e24584. DOI: 10.1371/journal.pone.0024584
- 43 Pierson J., Hostager B., Fan R., Vibhakhar R. Regulation of cyclin dependent kinase 6 by microRNA 124 in medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2008;90:1–7. DOI: 10.1007/s11060-008-9624-3
- 44 Li K.K., Pang J.C., Ching A.K., Wong C.K., Kong X., Wang Y., et al. miR-124 is frequently down-regulated in medulloblastoma and is a negative regulator of SLC16A1. *Hum Pathol.* 2009;40:1234–43. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.003
- 45 Ferretti E., De Smaele E., Miele E., Laneve P., Po A., Pelloni M., et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells. *EMBO J.* 2008;27:2616–27. DOI: 10.1038/emboj.2008.172
- 46 Venkataraman S., Alimova I., Fan R., Harris P., Foreman N., Vibhakhar R. MicroRNA 128a increases intracellular ROS level by targeting Bmi-1 and inhibits medulloblastoma cancer cell growth by promoting senescence. *PLoS One.* 2010;5:e10748. DOI: 10.1371/journal.pone.0010748
- 47 Gokhale A., Kunder R., Goel A., Sarin R., Moiyadi A., Shenoy A., et al. Distinctive microRNA signature of medulloblastomas associated with the WNT signaling pathway. *J Cancer Res Ther.* 2010;6:521–9. DOI: 10.4103/0973-1482.77072
- 48 Garzia L., Andolfo I., Cusanelli E., Marino N., Petrosino G., De Martino D., et al. MicroRNA-199b-5p impairs cancer stem cells through negative regulation of HES1 in medulloblastoma. *PLoS One.* 2009;4:e4998. DOI: 10.1371/journal.pone.0004998

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>



Особенности метастазирования рака яичника

Р.Н. Мустафин^{1*}, Л.В. Халикова¹, Э.К. Хуснутдинова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Мустафин Рустам Наилевич, e-mail: ruji79@mail.ru

Мустафин Рустам Наилевич —
к.б.н., кафедра
медицинской генетики
и фундаментальной
медицины,
orcid.org/0000-0002-4091-382X

Халикова Лариса Вячеславовна —
кафедра гистологии,
orcid.org/0000-0003-1266-5774

Хуснутдинова Эльза Камилевна —
д.б.н., профессор,
orcid.org/0000-0003-2987-3334

Аннотация

В обзорной статье представлены данные о преимущественных механизмах метастатического прогрессирования рака яичника. Отображены морфофункциональные особенности большого сальника, как способствующие распространению раковых клеток, так и оказывающие противоопухолевое воздействие. Соотношение этих двух взаимопротивоположных свойств зависит от клеточного состава, содержания молекул экстрацеллюлярного матрикса и биомеханических свойств большого сальника при канцерогенезе. Млечные пятна являются основным местом имплантации раковых клеток. Они отличаются от лимфатических узлов более простым строением и уникальным клеточным составом (макрофаги, В-клетки, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, другие иммунные клетки), который значительно меняется при метастазировании. М2-макрофаги, адипоциты, CD33⁺ и CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low} Т-супрессоры способствуют миграции, инвазии, росту и колонизации раковых клеток. Большинство молекул, синтезируемых в большом сальнике при метастазировании, также стимулируют данный процесс. Исключением являются Е-кадгерин, CXCL10, CXCL11, CXCR3, которые подавляют рост опухолевых очагов. Кроме того, CD8⁺ Т-лимфоциты и М1-макрофаги также оказывают противоопухолевое воздействие. Поскольку рак яичника характеризуется высокой смертностью, главным образом вследствие метастазов, актуальным является вопрос оптимизации методов прогнозирования эффективности лечения болезни в зависимости от клеточного состава и экспрессии специфических молекул в млечных пятнах большого сальника. Данные показатели могут быть применены в клинике с помощью молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов. Для определения необходимости оментэктомии при хирургическом лечении рака яичника и прогнозирования исхода целесообразно изучение морфофункциональных свойств большого сальника с определением количества иммунокомпетентных клеток и характера экспрессии ассоциированных с худшим прогнозом генов, кодирующих активин-А, N-кадгерин, CCL23, CD36, CD44, CF-1/M-CSF, FABP4, GRO-α, GRO-β, IL-8, ITGA2, MMP9, TP53, VEGF, VEGFR. Данные молекулы связаны с системами адгезии и ангиогенеза, играющими ключевую роль в метастазировании. Перспективными направлениями в терапии метастатического рака яичника могут быть стимуляция перехода М2- в М1-макрофаги, активация противоопухолевого антиген-специфического ответа CD8⁺ Т-клеток при помощи фагоцитов, адаптивный перенос натуральных киллерных клеток, применение ингибиторов Wnt-путей, CCR1, CD36, FABP4, PAD4, ITGA2.

Ключевые слова: рак яичника, большой сальник, канцероматоз, лимфоциты, метастазы, млечные пятна, генная экспрессия

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Халикова Л.В., Хуснутдинова Э.К. Особенности метастазирования рака яичника. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):319–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis

Rustam N. Mustafin —
Cand. Sci. (Biol.), Department
of Medical Genetics and
Fundamental Medicine,
orcid.org/0000-0002-4091-382X

Larisa V. Khalikova —
Department of Histology,
orcid.org/0000-0003-1266-5774

Elza K. Khusnutdinova —
Dr. Sci. (Biol.), Professor,
orcid.org/0000-0003-2987-3334

Rustam N. Mustafin^{1,*}, Larisa V. Khalikova¹, Elza K. Khusnutdinova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Institute of Biochemistry & Genetics of Ufa Science Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

Abstract

This review presents data on the predominant mechanisms of metastatic progression of ovarian cancer. The morphological and functional features of the greater omentum are shown, both promoting the spread of cancer cells and having an antitumour effect. The ratio of these two mutually opposite properties depends on the cellular composition, the content of extracellular matrix molecules and the biomechanical properties of the greater omentum during carcinogenesis. Milky spots are the main site of cancer cell implantation. They differ from lymph nodes in a simpler structure and a unique cellular composition (macrophages, B cells, CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes, other immune cells) changing significantly during metastasis. M2-macrophages, adipocytes, CD33⁺ and CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low} T-suppressors promote migration, invasion, growth and colonization of cancer cells. The majority of the molecules synthesized in the greater omentum during metastasis also stimulate this process. The exceptions are E-cadherin, CXCL10, CXCL11, CXCR3, which inhibit the growth of tumour foci. In addition, CD8⁺ T lymphocytes and M1 macrophages also have anti-tumor effects. Since ovarian cancer is characterized by high mortality, mainly due to metastases, the issue of optimizing methods for predicting the treatment effectiveness depending on the cellular composition and expression of specific molecules in the milky spots of the greater omentum is urgent. These indicators can be applied in clinical practice using molecular genetic and immunohistochemical methods. In order to determine the need for omentectomy in the surgical treatment of ovarian cancer and to predict the outcome, it is advisable to study the morphological and functional properties of the greater omentum and to determine the number of immunocompetent cells and the nature of the expression of genes associated with the worst prognosis, those encoding activin-A, N-cadherin, CCL23, CD36, CD44, CF-1/M-CSF, FABP4, GRO- α , GRO- β , IL-8, ITGA2, MMP9, TP53, VEGF, VEGFR. These molecules are associated with adhesion and angiogenesis systems that play a key role in metastasis. Promising directions in the therapy of metastatic ovarian cancer can be stimulation of the transition of M2- to M1-macrophages, activation of the anti-tumour antigen-specific response of CD8⁺ T cells using phagocytes, adaptive transfer of natural killer cells, the use of inhibitors of Wnt pathways, CCR1, CD36, FABP4, PAD4, ITGA2.

Keywords: ovarian cancer, greater omentum, carcinomatosis, lymphocytes, metastases, milky spots, gene expression

For citation: Mustafin R.N., Khalikova L.V., Khusnutdinova E.K. Specific Features of Ovarian Cancer Metastasis. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):319–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

Введение

Рак яичника (РЯ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы (второе место после рака молочной железы для женщин старше 40 лет) [1]. Данная патология характеризуется высокой смертностью в течение первого года после установления диагноза (22 %) и самой высокой летальностью среди всех гинекологических злокачественных опухолей. Пятилетняя выживаемость при РЯ составляет менее 30 % [2]. Ежегодно в мире регистрируется 240 000 новых случаев РЯ [1]. Для болезни специфично длительное бессимптомное течение, в связи с чем диагноз устанавливают в основном на III–IV стадиях [3], после обширного распространения опухоли в брюшной полости, что ограничивает эффективность хирургического вмешательства и химиотерапии. Основной причиной смерти от РЯ являются резистентные к терапии метастазы [2].

Более 90 % случаев РЯ характеризуются эпителиальной гистологией, включая подтипы серозный, муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный, переходный, плоскоклеточный, смешанный, недифференцированный и неклассифицируемый. Среди них серозный эпителиальный РЯ является самым распространенным [4]. Существуют 3 потенциальные области возникновения РЯ: поверхность яичника, фаллопиевы трубы и выстланные мезотелием перитонеальные полости. Туморогенез РЯ развивается по ступенчатому механизму от медленно растущей пограничной опухоли до хорошо дифференцированной карциномы (тип I), или формируется генетически нестабильная быстро метастазирующая высокозлокачественная серозная карцинома (тип II). В отличие от гематогенно метастазирующих опухолей, раковые клетки при РЯ диссеминируются главным образом внутри брюшной полости и только поверхностно инвазивны. Однако быстрорастущие метастазы сдавливают внутренние органы и часто устойчивы к химиотерапии, что является причиной высокой смертности [3]. Большой сальник (БС) является самой частой областью метастазирования РЯ [5]. Диссеминация из первичной опухоли происходит главным образом путем слипания с поверхности капсулы яичника клеток, которые затем распространяются током циркулирующей перитонеальной жидкости. И, хотя раковые клетки могут прикрепляться к любой внутрибрюшной поверхности, БС является избирательным местом для их фиксации и агрессивного опухолевого роста с последующим расхождением по всем частям брюшной полости [6].

БС является областью для метастазирования не только РЯ, но и опухолей других органов брюшной полости. У разных видов животных БС обычно выходит за пределы желудка и состоит из мембранных слоев жировой ткани с агрегатами лейкоцитов, вкрапленных среди адипоцитов. Первичное прикрепление и последующий рост раковых клеток ограничены определенными участками внутри БС — млечными пятнами (МП), состоящими из организованных агрегатов иммунных клеток, которые содержат сложную сеть капилляров с высокой плотностью сосудов, способствующих выживанию РК

[7]. Сходные с МП структуры, известные как FALC (fat-associated lymphoid clusters), обнаружены и в других жировых депозитах: перикардиальном, средостенном и в плевральной полости. Они подобны МП по строению, содержат те же популяции лейкоцитов и выполняют аналогичные функции. Однако МП отличаются наибольшим количеством кластеров клеток на 1 грамм ткани по сравнению с FALC. Вокруг гонад и в подкожном жире очень мало скоплений лейкоцитов, которые бы напоминали МП или FALC [8]. Доказано, что млечные пятна являются основным местом имплантации злокачественных клеток при перитонеальной диссеминации [9]. В эксперименте *in vivo* было выявлено, что клетки РЯ размещаются и растут преимущественно в МП сальника, а не в отложениях жира в брюшине. Подобным же образом среда, кондиционированная жировой тканью, содержащей МП, вызывает миграцию на 75 % больше РК по сравнению со средой, лишенной МП [10].

Наличие скрытых метастазов в БС на ранней стадии РЯ стало причиной включения оментэктомии в хирургическое лечение РЯ с целью точного определения стадии и предотвращения прогрессирования болезни. В то же время результаты лабораторных исследований о роли БС и его МП в развитии РЯ противоречивы [11]. С одной стороны, БС способствует прогрессированию опухолевого процесса. С другой стороны, данные о противоопухолевых свойствах БС [9], которые могли бы стать основой таргетной терапии. Кроме того, на ранней стадии РЯ изолированные микрометастазы в БС встречаются редко (в 2–7 % случаев) и чувствительны к химиотерапии [12]. Сомнительной является также необходимость удаления БС при запущенных случаях РЯ. Так, анализ результатов хирургического лечения 20 975 пациентов с инвазивным РЯ показал, что оментэктомия не улучшает выживаемость при IIIA стадии, в связи с чем встает вопрос о целесообразности этой процедуры [13]. Более актуальным и перспективным является подход в изучении морфофункциональных особенностей БС как для прогнозирования исхода РЯ, так и для разработки наиболее эффективных способов таргетной терапии.

Роль молекул экстрацеллюлярного матрикса и клеток большого сальника в метастазировании рака яичника

БС взрослого человека имеет общую площадь поверхности около 1500 см² и состоит из клеток мезотелиального происхождения. Он свисает в виде фартука над органами брюшной полости, контактируя с селезенкой, желудком, поджелудочной железой и толстой кишкой. БС участвует в васкуляризации, ускоренном заживлении и ограничении инфекции в брюшной полости за счет проявления ангиогенной, фибротической, иммунной активностей и содержания стволовых клеток. Однако данные свойства могут способствовать развитию патологических процессов, таких как метастазирование [14]. Млечные пятна БС, являющиеся основным местом для имплантации клеток РЯ при перитонеальной

диссеминации, представляют собой небольшие структуры без капсулы, которые начинают формироваться у эмбриона человека с 20-й по 35-ю неделю беременности. Они состоят из макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток, которые доставляются кровеносными и лимфатическими сосудами из кроветворных органов. Механизм образования МП связан с агрегацией большого количества иммунцитов в периваскулярные области клубочковой сети кровеносных сосудов для обмена жидкости между брюшной полостью, кровотоком и окружающей тканью БС. Сальниковые клубочки лежат непосредственно под прерывистым слоем мезотелия, который содержит поры и устья, обеспечивающие прямое сообщение с брюшной полостью [9]. При метастазировании клетки РЯ взаимодействуют с микроокружением МП, к которым относятся мезотелиоциты, фибробласты, адипоциты, эндотелиоциты, стромальные компоненты [4]. МП в большом сальнике значительно отличаются по строению, клеточному составу и функционированию от обычных лимфоидных органов. Кластеры лейкоцитов в МП поддерживаются ретикулярной сетью стромальных фибробластов и не содержат фолликулярные дендритные клетки. Т-лимфоциты группируются вокруг кровеносных сосудов и в области расположения В-клеток. Выявляются $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки, однако, в отличие от лимфоидных органов, нет четкой зоны их расположения. Значительную часть клеток МП составляют В-лимфоциты. Однако количество $IgM^{hi}IgD^{lo}$ В1-клеток превышает таковое $IgM^{lo}IgD^{hi}$ В2-клеток, тогда как в обычных лимфоидных органах наблюдается обратная картина [8]. В норме клеточный состав МП следующий: макрофаги — 46,9 %, Т-лимфоциты — 21,1 %, В-лимфоциты — 18,7 %, другие иммунные клетки — 13,3 %. Размеры МП при метастазах в них значительно возрастают. Например, при раке толстой кишки их диаметр увеличивается в среднем до 768 мкм (в норме 293 мкм), а клеточный состав меняется в пользу Т-клеток (44,7 %) и В-лимфоцитов (26,8 %) с относительным уменьшением количества макрофагов (18,3 %) и других иммунных клеток (10,2 %) [15].

БС поддерживает уникальную популяцию $CD4^+$ регуляторных клеток, которые экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR1 и CCR2 и на высоком уровне синтезируют IL-10 и CD36 (участвует в метаболизме жирных кислот) [16]. Кроме того, для РЯ, в отличие от доброкачественных опухолей яичника, характерен высокий уровень $CD4^+ CD25^{high} CD127^{low}$ Т-супрессоров и ассоциированных с ними цитокинов TGF- β 1 и IL-19R. Уровни этих маркеров коррелируют с метастазами РЯ. Важное значение в регуляции пролиферации, апоптоза и ангиогенеза клеток РЯ играют матриксные металлопротеиназы (MMP), среди которых MMP-2 и MMP-9 денатурируют и расщепляют главным образом коллаген IV типа и желатин. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP) играют ключевую роль в поддержании гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса и его ремоделировании при повреждении. Изменения экспрессии MMP-2 и TIMP-2 при РЯ тесно связаны с уровнями IL-10 и TGF- β 1, секретируемыми

$CD4^+$ Т-супрессорами [17]. Макрофаги БС способствуют миграции и колонизации клеток РЯ в нем путем продукции хемокиновых лигандов (CCL6 у мыши и CCL23 у человека), взаимодействующих с хемокиновыми рецепторами 1 (CCR1 — chemokine receptor 1), за счет чего активируются пути PI3K и ERK1/2. Истощение макрофагов уменьшает колонизацию БС раковыми клетками [18]. В экспериментах на мышах было показано, что за метастатическое распространение клеток РЯ отвечают в основном $CD163^+ Tim4^+$ резидентные сальниковые макрофаги [19]. В моделях ортотопического РЯ выявлено, что приток нейтрофилов в БС является необходимым предварительным этапом метастазирования. Ткань РЯ продуцирует воспалительные факторы (IL-8, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), GRO- α и GRO- β (growth-regulated oncogene)), стимулирующие нейтрофилы к мобилизации и экстрадированию хроматиновых сетей, называемых внеклеточными ловушками нейтрофилов (NET — neutrophil extracellular traps). Строма БС также может содержать факторы, такие как IL-8 и MCP-1, стимулирующие NET. Еще до метастазов у мышей с РЯ и у женщин с ранними стадиями РЯ выявляются NET в большом сальнике. В эксперименте было показано, что формирование метастазов в БС снижается у мышей с дефицитом выработки нейтрофилами пептидиларгинин деиминазы 4 (PAD4), необходимой для формирования NET [20].

Для роста раковых клеток необходимы специфические метаболические изменения в БС. Сравнительный протеомный анализ клеток РЯ с высоким и низким метастатическим потенциалом показал, что метастазирование сопровождается активацией участвующих в метаболизме жирных кислот генов, которые усиливают синтез фосфолипидов с относительно короткими цепями жирных кислот (миристиновая кислота). Одним из ключевых факторов, способных преобразовывать липидный профиль раковых клеток для метастазирования, является белок ACSL1 (long-chain-fatty-acid-CoA ligase 1), стимулирующий АМФ-активируемую протеинкиназу и Src-путь посредством миристилирования, что приводит к усилению окисления бета-жирных кислот [21]. Важнейшими источниками последних являются первичные адипоциты БС, которые способствуют хоумингу, миграции и инвазии клеток РЯ. Данные процессы активируются адипокинами, такими как IL-8. Адипоциты действуют как источники энергии для раковых клеток. По сравнению с первичным РЯ для метастазов в БС специфичны более высокие уровни белка FABP4 (fatty acid-binding protein 4) [22]. Для клеток РЯ характерны высокие уровни CD36-рецепторов жирных кислот на плазматической мембране, которые способствуют экзогенному поглощению молекул, предоставляемых адипоцитами БС. Ингибирование CD36 предотвращает развитие индуцированного жировыми клетками злокачественного фенотипа [23].

В метастазах РЯ в большом сальнике белок p53 совместно с вырабатываемым адипоцитами IL-8 активирует экспрессию FABP4, способствуя адсорбции жирных кислот из адипоцитов для поддержания быстрого

роста раковых клеток [24]. Для серозного РЯ высокой степени злокачественности характерны мутации гена *TP53*, которые обнаруживаются в 96 % случаев данного типа опухоли. Мутации вызывают потерю нормальной функции белка p53 [25], который является не только онкосупрессором, но участвует также в регуляции клеточного метаболизма, влияя таким образом на метастазирование РЯ. Мутантный белок p53 может взаимодействовать со стеринсвязывающими белками (SREBP) и гуанидиноацетат-N-метилтрансферазой (GAMT). Это приводит к усилению экспрессии генов ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе жирных кислот и холестерина и в ингибировании окисления жирных кислот. Таким путем мутации гена *TP53* способствуют анаболизму липидов и ускоряют рост и прогрессирование опухоли. Кроме того, повышенное количество тромбоцитов в микроокружении РЯ приводит к усилению синтеза TGF- β , который действует согласованно с мутантным p53 в отношении стимуляции метастазирования за счет усиления активности семейств Twist и Slug/Snail для эпителиально-мезенхимального перехода клеток [24].

В прогрессировании метастазов РЯ важную роль играет не только состав специфических молекул, но и механические свойства БС, так как более жесткий матрикс обладает большей предрасположенностью к росту и развитию метастазов РК [26]. Неблагоприятный исход у больных РЯ связан со взаимодействием вырабатываемого клетками РЯ интегрина альфа 2 (ITGA2) с коллагеновыми волокнами, обильно представленными в опухоли. ITGA2 запускает адгезию раковых клеток к коллагену и способствует их миграции, мезотелиальному клиренсу и устойчивости к аноикису [27]. Экзосомы, происходящие из клеток РЯ и транспортируемые к мезотелиоцитам брюшины человека, оказались обогащенными гликопротеинами клеточной поверхности CD44. Это способствует инвазии рака путем индукции секреции MMP9 и очищения мезотелиального барьера для усиления инвазии клеток РЯ. При подавлении экспрессии CD44 экзосомы оказывают меньшее влияние на мезотелиоциты [28]. CD44, или хоуминг-ассоциированные CAM (cell adhesion molecules), — это семейство трансмембранных гликопротеинов, включая несколько изоформ (в зависимости от особенностей внеклеточного домена за счет комбинаций 10 вариантов экзонов), экспрессируемых в эпителиальных, эндотелиальных и опухолевых клетках. CD44 используются как рецепторы гиалуроната (гликозаминогликана, ответственного за пролиферацию и подвижность клеток). Кроме того, CD44 регулируют клеточную адгезию при взаимодействии с остеопонином, коллагеном, MMP и селектинами. Доказана выраженная экспрессия CD44 неопластическими клетками, что связано с опухолевой инвазией, миграцией и ангиогенезом [29]. Прометастатические изменения в эндотелии БС, необходимые для ангиогенеза, имеют решающее значение в метастазировании РЯ. При исследовании БС больных с метастазами РЯ высокой степени злокачественности была определена повышенная экспрессия MMP9 и VEGFA как в эндотелии, так и в мезотелии по сравнению со здоровым контролем [30].

Обнаружено, что метастатические клетки РЯ в сальнике способны экспрессировать VEGFR3, подобно эндотелиоцитам, стимулируя неоваскуляризацию и прогрессирование опухоли [6]. Получены данные о роли VEGF в развитии РЯ в клинических исследованиях с использованием различных методов. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ показал повышенный уровень VEGF и VEGFR при РЯ по сравнению с контролем, а также позитивную ассоциацию с метастазами [31]. При помощи генетических методов также было обнаружено, что профили экспрессии VEGF рецепторов и их лигандов значительно выше при метастазах в БС. В связи с этим определение уровня VEGF имеет прогностическое значение при РЯ [32].

Роль систем адгезии в метастазировании рака яичника в большой сальник

Взаимодействие клеток РЯ с микроокружением БС играет ключевую роль в метастазировании и прогрессировании болезни. В регуляции данных процессов участвуют системы сигналинга молекул адгезии, влияющих на пролиферацию, миграцию и выживаемость раковых клеток [33]. К основным типам белков клеточной адгезии относятся иммуноглобулины, интегрины, кадгеринины, селектины и хоуминговые рецепторы лейкоцитов [34]. Их главная роль состоит в формировании межклеточных контактов. Прикрепление раковых клеток к экстрацеллюлярному матриксу происходит главным образом благодаря интегринам, а к мезотелиальному слою опосредуется такими молекулами адгезии, как ICAM-1 (intracellular cell adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) [9]. При иницировании туморогенеза клетки РЯ претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход, при котором изменяется экспрессия кадгерина и интегринина с активацией протеолитических путей. С током перитонеальной жидкости сфероиды раковых клеток преодолевают аноикис и прикрепляются преимущественно к БС, где они возвращаются к своему эпителиальному фенотипу. Начальные стадии метастазирования регулируются контролируемым взаимодействием рецепторов адгезии и протеаз, а поздние метастазы характеризуются быстрым ростом опухолевых узелков на покрытых мезотелием поверхностях [3].

Межклеточная адгезия опосредуется кадгеринами через кальций-зависимые гомофильные взаимодействия их внеклеточного домена, который связывается с молекулами адгезии соседних клеток, а внутриклеточный домен (цитоплазматический хвост) образует соединения с цитоскелетом и цитоплазматическими белками, такими как катенины [33]. Наиболее часто в межклеточных контактах участвуют «классические» кадгеринины, которые играют роль в метастазировании. К ним относятся Е-кадгерин (эпителиальный), Р-кадгерин (плацентарный), N-кадгерин (нейрональный), VE-кадгерин (сосудистый эндотелиальный). Наиболее изученным является Е-кадгерин, который используется в качестве прогностического маркера опухолевого роста [35] (рис. 1).

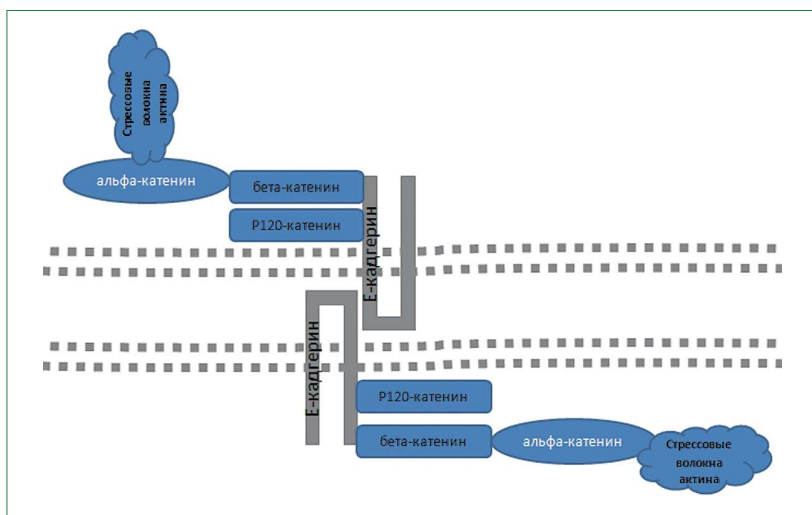


Рисунок 1. Схема участия E-кадгерина в формировании межклеточных взаимодействий
Figure 1. Participation of E-cadherin in the formation of intercellular interactions

В эпителиальных тканях гомофильное E-кадгериновое лигирование может регулировать локализацию и функцию Rho ГТФазы с помощью механизма «передачи сигналов извне внутрь». Переключение экспрессии с E-на N-кадгерин является важным индикатором прогрессирования рака, так как облегчает эпителиально-мезенхимальный переход, приводящий к образованию раковых клеток с большими миграционной и инвазивной способностями. В метастазирующих солидных опухолях экспрессия E-кадгерина обычно теряется в связи с онкосупрессорной функцией этой молекулы за счет ингибирующего воздействия на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Напротив, N-кадгерин, несмотря на сходные структурные и функциональные свойства, ассоциирован с агрессивностью и химиорезистентностью злокачественных новообразований [33]. E-кадгерин является также объектом воздействия других молекул, участвующих в регуляции опухолевого роста при РЯ. Так, активин-А, уровни которого положительно коррелируют с худшим прогнозом при РЯ, подавляет экспрессию гена E-кадгерина. Этот эффект устраняется при ингибировании или нокдауне рецептора активина 1-го типа. Кроме того, активин-А стимулирует экспрессию транскрипционных факторов SNAIL и SLUG, которые подавляют синтез E-кадгерина [36]. Снижение экспрессии гена E-кадгерина сопровождается ослаблением синтеза интегрина $\alpha\beta_4$, участвующего в формировании гемидесмосом. В результате клетки обретают способность к активной миграции и инвазии. Потеря плотных межклеточных и клеточно-базальных мембранных соединений, опосредованных E-кадгерином и интегрином $\alpha\beta_4$, приводит к возникновению N-кадгерин-зависимых соединений, обусловленных β_1 и β_3 интегринными. Такие изменения наделяют клетку повышенным тропизмом к коллагену соединительной ткани. Также N-кадгерин усиливает передачу сигналов факторов роста фибробластов и модулирует сигнальный путь Wnt, что индуцирует метастазирование [37].

Семейство интегринов представлено рецепторами, образованными двумя трансмембранными гликопротеинами, и включает в себя 24 формы гетеродимерных молекул, сформированных комбинациями восемнадцати α -субъединиц и восьми β -субъединиц. При интегрин-кадгериновых взаимодействиях кадгерины индуцируют злокачественный фенотип и инвазивные свойства раковых клеток, а интегрины регулируют активную миграцию клеток, деградацию экстрацеллюлярного матрикса, интравасацию и экстравасацию. Внеклеточный домен β -субъединицы интегринна содержит активный центр связывания двухвалентных ионов кальция или магния [37]. Большинство интегринов связывается с актиновым цитоскелетом посредством цитоплазматических линкерных белков, таких как таллин, винкулин, паксиллин (рис. 2) [34]. Благодаря таким двусторонним связям интегринов обеспечиваются изменения подвижности клеток в ответ на преобразования межклеточной среды. Также интегрины обеспечивают коллективную клеточную адгезию, соединяясь с веществами внеклеточного матрикса и препятствуя дезинтеграции клеточных колоний. Они участвуют в инвазии раковых клеток и передаче онкогенных сигналов на рецепторы факторов роста и определяют локализацию будущих метастазов [37].

Одной из характеристик солидных опухолей является снижение уровня кислорода, которое приводит к накоплению белка HIF-1, инициирующего синтез VEGF. Последний стимулирует экспрессию иммуноглобулин-подобных молекул адгезии (Ig-CAM) ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 в эндотелиоцитах, которые являются поверхностными лигандами для интегринов. Иммуноглобулины, в свою очередь, активируют выработку MMP, которые вызывают деградацию экстрацеллюлярного матрикса, необходимую для начальных этапов метастазирования [38]. Сосудистая сеть в млечных пятнах содержит индикаторы ангиогенеза, к которым относятся $CD105^+$ сосуды и сосудистые отростки. Мезотелиальные клетки на вершине иммунных агрегатов секретируют VEGF-A. Поэтому метастатические опухолевые клетки преимущественно растут на участках, богатых проангиогенными сосудами, стимулируемыми ангиогенными факторами мезотелиоцитов [7]. К молекулам сосудистой адгезии, способствующим взаимодействию раковых клеток с иммунными клетками при метастазировании рака, относятся L-селектин (синтезируется лейкоцитами), E-селектин (вырабатывается эндотелиальными клетками) и P-селектин (продуцируется тромбоцитами и эндотелиоцитами). Их главная функция — привлечение и отбор лейкоцитов в места воспаления или в лимфоидные ткани. Однако они также участвуют в передаче сигналов внутриклеточных и внеклеточных систем и способствуют метастазированию путем рекрутирования миелоидных клеток [39]. P-селектин опосредует адгезию тромбоцитов и опухолевых клеток, L-селектин облегчает привлечение клеток, происходящих из миелоидных клеток, и вместе с E-селектином способствует эффективной экстравасации злокачественных клеток. В качестве медиаторов

соединения селектинам требуются специфические углеводы, такие как Р-селектин-гликопротеиновый лиганд-1 (PSGL-1), сиалированные олигосахариды сиалил-Льюис α (sLe^a) и х (sLe^x) [29]. На начальных этапах рекрутирования лейкоцитов, L-селектины, синтезируемые Т-лимфоцитами, совместно с Р- и Е-селектинами эндотелиальных клеток, взаимодействуют с эндотелиальными и лейкоцитарными углеводными лигандами. В результате ICAM, CAM1, VCAM-1, совместно с интегринами, усиленно синтезируются для обеспечения прочного прикрепления клеток и передачи внеклеточных сигналов во время трансэндотелиальной миграции. После достижения стабильности межклеточных соединений интегрина β₁, β₄, ICAM, CAM1, VCAM-1 активируются для дальнейшего усиления первичных связей селектина и передачи сигналов для колонизации здоровой ткани [38]. Метастазирование РЯ инициируется взаимодействиями селектинов с лигандами, после которых происходят взаимосвязи интегринов с экстрацеллюлярным матриксом [40]. При РЯ альтернативно активируемые макрофаги влияют на адгезию раковых клеток к мезотелиоцитам за счет синтеза MIP-1β, который активирует передачу в них сигналов CCR5/PI3K. Это приводит к экспрессии Р-селектина на поверхности мезотелиоцитов. В результате раковые клетки присоединяются к этому *de novo* Р-селектину через CD24, что приводит к усилению их адгезии [41].

Роль большого сальника в защите от прогрессирования рака яичника

Несмотря на наличие большого количества исследований, свидетельствующих об участии клеток БС в опухолевой прогрессии при РЯ, имеется ряд данных о наличии специфических клеток, ингибирующих канцерогенез в БС. Исследования в данном направлении перспективны как для использования морфологических исследований в прогнозировании исхода у больных с метастазирующим РЯ, так и для разработки таргетной терапии в персонализированной медицине. БС является областью лимфопозза В1 клеток и иммунного ответа на независимые от Т-клеток антигены. Несмотря на отсутствие фолликулярных дендритных клеток, в БС антигены и клетки из брюшной полости поддерживают зависимые от Т-лимфоцитов В-клеточные ответы, включая переключение изотипа, соматическую гипермутацию и ограниченное созревание аффинности. Кроме того, в БС поддерживается ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов на перитонеальные антигены и рекрутируются эффекторные Т-клетки, праймированные в других областях. В отличие от обычных лимфоидных органов, МП развиваются без клеток-индукторов лимфоидной ткани, но нуждаются в хемокине CXCL13 [42]. С одной стороны, МП большого сальника являются цитотоксическими против раковых клеток, демонстрируя противоопухолевый эффект. С другой стороны, они служат высокоэффективным «естественным фильтром» для скрининга раковых стволовых клеток, обеспечивая тем самым микросреду, в которой раковые клетки формируют метастатические очаги. Этот

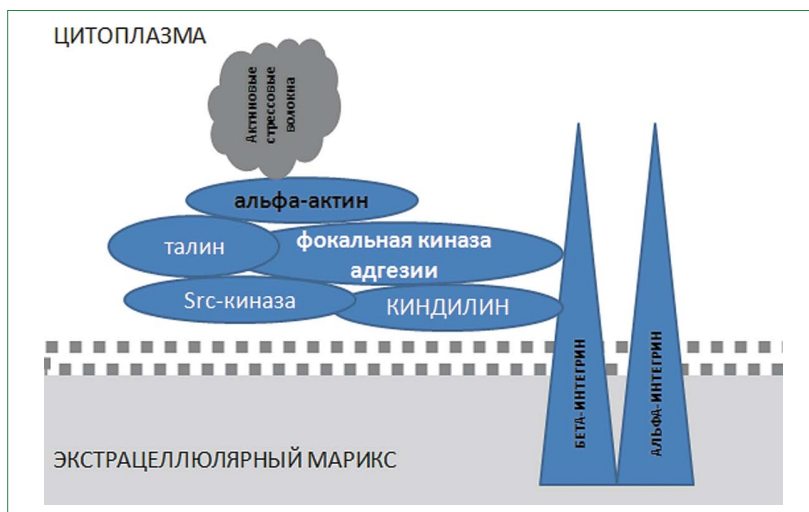


Рисунок 2. Схема строения интегринов
Figure 2. Structure of integrins

феномен связан со способностью макрофагов в различных частях опухоли высвобождать факторы роста, хемокины, ферменты, регулирующие рост опухоли, ангиогенез, инвазию и метастазы. Эти макрофаги мигрируют в МП через кровеносные сосуды под влиянием хемоаттрактантов опухолевого происхождения, к которым относятся CF-1/M-CSF (колониестимулирующий фактор), хемокины CC и VEGF. Затем они дифференцируются в опухоль-ассоциированные макрофаги, которые подразделяют на M1 (провоспалительный и противоопухолевый эффекты) и M2 (иммуносупрессия и стимуляция опухолевого ангиогенеза и метастазов) [9]. Во время опухолевой прогрессии макрофаги проявляют значительную степень пластичности в отношении фенотипического переключения с M1 на M2 [43]. Поэтому определение факторов, регулирующих данные превращения фенотипов, могло бы стать основой для разработки новых методов противоопухолевого воздействия.

Первоначально колонизация опухолевых клеток РЯ вызывает увеличение количества и размеров МП, главным образом путем рекрутирования макрофагов из перитонеальной полости. Несмотря на это, раковые клетки продолжают расти, что может быть обусловлено дефектом в иммунном распознавании или иммуносупрессивным эффектом [8]. Однако наличие Т-клеток внутри РЯ коррелирует с лучшим клиническим исходом при запущенных РЯ [44]. Более того, присутствие CD8⁺ Т-лимфоцитов как в первичном РЯ, так и в метастатических опухолях в БС ассоциируется с лучшей выживаемостью пациентов, а отсутствие инфильтрации опухоли Т-клетками приводит к неэффективности лечения РЯ [45, 46]. CD8⁺ клетки являются цитотоксическими лимфоцитами, которые «убивают» клетки-мишени за счет синтезируемых ими ферментов, таких как гранзим-В. CD4⁺ клетки обычно не являются цитотоксическими, но способны рекрутировать и активировать другие клетки, такие как макрофаги,

В-лимфоциты, дендритные, воспалительные клетки и другие Т-лимфоциты. Выявлена положительная корреляция инфильтрации опухоли CD4⁺ клетками с выживаемостью без прогрессирования и с общей выживаемостью пациентов с РЯ [47]. Генетические исследования показали хороший прогноз у больных с РЯ при экспрессии тканью РЯ хемокиновых лигандов (CXCL10, CXCL11) и рецепторов (CXCR3) для CD8⁺ Т-лимфоцитов [48]. С худшим прогнозом при РЯ коррелирует накопление CD33⁺ миелоидных супрессорных клеток в БС (под влиянием VEGF), которое ведет к неспособности накапливать CD8⁺ клетки [49]. Злокачественные новообразования чувствительны к иммунитету, опосредованному натуральными киллерами (NK) [50]. В экспериментах *in vivo* на модели ксенотрансплантата мыши показана эффективность высокоактивных NK, полученных из человеческих CD34⁺ гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток, в инфильтрации и опосредованном уничтожении сфероидов РЯ [51].

Морфофункциональные исследования большого сальника при раке яичника

Несмотря на наличие большого количества работ по изучению метастазирования РЯ в большой сальник, данная проблема остается актуальной, так как уровень смертности при РЯ сохраняется высоким [1]. Поэтому разрабатываются различные методики исследования БС с целью определения механизмов, лежащих в основе прогрессирования РЯ для возможного таргетного воздействия. Применяют биопсию БС с микроскопией и ИГХ, определение плотности клеток и механических свойств, цитокинов, белков ЭЦМ и профилей РНК. Комплексное применение данных методик показало положительную корреляцию между глобальной клеточной пролиферацией (измеренной с помощью Ki67) и уровнями LTA, IL17A, IL15, CXCL10, а также ассоциацию РЯ с IL12B, IL13, IL16, VEGF, CCLs11, 26, CXCL10 [52]. Важная роль исследований БС заключается в определении прогноза не только у больных РЯ, но даже у здоровых женщин с повышенным риском развития РЯ (например, у носительниц герминативных мутаций в онкосупрессорных генах BRCA1, BRCA2), несмотря на проведение им профилактической сальпинго-оофорэктомии. Это связано с возможным ростом клеток РЯ, находящихся в БС у данных женщин [5]. Поэтому оптимизация морфофункционального анализа большого сальника позволит выявить специфические гистологические маркеры, которые станут основой для молекулярного скрининга риска развития метастатического РЯ у данной категории пациентов.

Но наибольшее значение имеет изучение БС у больных РЯ с имеющимися метастазами. Для исследования функции МП в норме и при канцероматозе используется широкий ряд биофизических и биохимических методов. При световой микроскопии с окраской гематоксилин-эозином с увеличением $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, млечные пятна визуализируются непрозрачными, круглой или овальной формы, диаметром от 349 до 756 мкм. Их плотность

в БС уменьшается с возрастом и составляет от 40–50 на см² у новорожденных до 10 см² в возрасте старше 70 лет. Диаметр макрофагов неправильной формы в МП составляет 15–20 мкм, Т-лимфоцитов — 7–10 мкм. С помощью сканирующей электронной микроскопии было обнаружено, что макрофаги активированных МП заметно изменяют свою мембранную активность и мигрируют через межклеточные устья мезотелиальных клеток в брюшную полость [9]. Для количественного подсчета МП в большом сальнике используются специальные программы, такие как ImageScore версии 11.1.2.752 (Aperio) [10]. Для исследования клеточного состава МП используется метод жидкостной цитометрии: выделение клеток производят путем измельчения БС в 0,2 %-ном растворе коллагеназы и вращения в течение 45 минут при 37 °С. Диссоциированные клетки окрашивают анти-CD45 для идентификации гемопоэтических клеток, а также антителами, специфичными для дополнительных маркеров, таких как CD8 и CD4 [6]. Для определения роли жесткости экстрацеллюлярного матрикса БС и его влияния на различные аспекты морфологии и миграции клеток при РЯ применяется метод атомно-силовой микроскопии с измерением значения модуля Юнга. Благодаря этому методу было выявлено, что распространение раковых клеток и формирование очагов адгезии увеличивается на более жестких матрицах. Помимо определения механических характеристик, данный метод позволяет получить изображения биологических образцов с высоким разрешением [26].

Для оценки состояния сосудов при РЯ используют такие маркеры, как CD34 (применяют панэндоотелиальные антитела, нацеленные против них). При определении роли плотности микрососудов при РЯ с помощью CD34 было показано повышение показателей выживаемости и выживаемости без прогрессии при высокой плотности микрососудов [53]. У пациентов с РЯ количество циркулирующих CD34 и VEGFR3⁺ клеток значительно выше, чем у здорового контроля [54]. В связи с ролью Е-кадгерина в подавлении роста РЯ применяются такие методики его определения, как ПЦР в реальном времени, секвенирование нового поколения (NGS) и ИГХ анализ. Последний метод является высокочувствительным и наиболее простым, так как не требует использования дорогостоящего оборудования [55]. Для РЯ высокой степени злокачественности высокоспецифичны мутации гена TP53, наличие которых является маркером для дифференциальной диагностики с РЯ низкой степени злокачественности. Помимо идентификации мутаций гена TP53, при изучении РЯ широко применяется ИГХ белка p53. Если необходимо выявить наличие мутантного белка (без идентификации конкретных изменений в последовательности нуклеотидов), чувствительность данного метода составляет 96 % при сравнении с результатами NGS. Плоскоклеточные карциномы и муцинозный РЯ проявляют феномен терминальной дифференцировки, когда базальные клетки демонстрируют аномальный паттерн ИГХ p53, а апикальные — нет, несмотря на наличие мутации TP53. Метод ИГХ p53 может быть

использован для молекулярного тестирования РЯ, так как раковые клетки с мутацией в гене *TP53* не содержат управляющих раком транслокаций [56]. Другим прогностическим биомаркером, ассоциированным с агрессивностью РЯ, является Ki67. Параметры индекса Ki67 могут использоваться для корреляции данных ПЭТ-КТ [57]. Этот белок расположен в ядрах клеток, а его синтез тесно связан с ростом и размножением клеток, поэтому широко применяется в рутинных патологических исследованиях в качестве маркера пролиферации. Ki67 является установленным прогностическим индикатором для оценки биопсий от больных РЯ. Клинически доказано, что Ki67 коррелирует с метастазированием и стадией опухоли, а экспрессия гена этого белка значительно выше в злокачественных тканях с низкодифференцированными клетками [58].

Перспективы исследований большого сальника для терапии рака яичника

Морфофункциональное изучение БС при РЯ может стать основой для разработки новых путей терапии РЯ. В данном отношении перспективны иммунные стратегии для нацеливания на специфические участки БС и повышения местного противоопухолевого иммунитета, основанные на полученных данных о факторах метастазирования. Так, рост метастазов РЯ в большом сальнике может замедляться за счет стимуляции опухолевого антиген-специфического ответа $CD8^+$ Т-клеток при помощи фагоцитов, нагруженных антигеном липосом, покрытых олигоманнозой [59]. Выявленная роль NET в инициации колонизации клеток РЯ в большом сальнике стала основой для предложения ингибиторов PAD4 (пептидиларгинин деаминаза — фермент, необходимый для формирования NET) для подавления колонизации БС [20]. Мишенью таргетной терапии РЯ может стать FABP4, играющий ключевую роль в метастазировании РЯ в большой сальник [22]. Предполагается использование ингибиторов CD36 для эффективной терапии метастазов РЯ [23]. Перспективным подходом к терапии РЯ является адаптивный перенос аллогенных NK [51]. Большое количество цитостатических NK может быть получено из различных источников, включая пуповинную кровь. Терапия при помощи NK является перспективной стратегией в лечении рака, так как позволяет избирательно воздействовать на раковые клетки без нанесения вреда здоровым тканям [50]. Данные механизмы активно изучаются. Было показано, что активация путей Wnt/ β -катенина вносит вклад в формирование «холодного» иммунного фенотипа клеток, окружающих опухоли, которые характеризуются слабой эффективностью при терапии блокадой иммунных контрольных точек (ICB). Для лечения данного типа РЯ предложено использование CGX-1321, ингибитора Wnt-путей, который обладает противоопухолевой и иммуностимулирующей активностями, а также значительно снижает опухолевую нагрузку и повышает уровни $CD8^+$ Т-клеток при РЯ [60]. Одним из перспективных путей терапии метастатического РЯ может стать специфическое

ингибирование ITGA2-опосредованных взаимодействий раковых клеток с коллагеном или таргетная терапия фокальных сигналов адгезии [27]. Подавление колонизации БС раковыми клетками возможно также за счет ингибирования CCR1 [5]. Представляет интерес разработка способов воздействия на пластичный механизм переключения фенотипов ассоциированных с РЯ макрофагов из M2 (потенцирует рост метастазов) в M1 (противоопухолевый эффект) [43].

Название фактора	Характер влияния на метастазы	Источник выработки
CCL23	Стимуляция миграции раковых клеток	Макрофаги БС
IL-8	Стимуляция миграции, инвазии и хоуминга раковых клеток	Адиipoциты БС, клетки РЯ
MCP-1		Клетки РЯ
GRO-α и GRO-β		
IL-10	Подавление противоопухолевого иммунного ответа	CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{low} Т-супрессоры
TGF-β1		
FABP4	Стимуляция поглощения жирных кислот раковыми клетками	Адиipoциты БС
CD36		
ITGA2	Стимуляция миграции раковых клеток, их устойчивости и адгезии к коллагену	Клетки РЯ
CD44	Стимуляция инвазии и адгезии раковых клеток	
Мутантный белок p53	Инициация канцерогенеза, стимуляция трофики раковых клеток за счет регуляции обмена жирных кислот	
MMP-2	Способствуют метастазированию за счет перестройки матрикса БС, активируют пролиферацию и ангиогенез	
TIMP-2		
MMP-9		
VEGF, VEGFR3	Стимуляция неоваскуляризации	Клетки БС
Активин-А	Стимуляция пролиферации опухолевых клеток	
N-кадгерин	Активация миграции и инвазии раковых клеток	
CF-1/M-CSF	Привлечение макрофагов в очаг опухоли	БС
Адиipoциты БС	Активация хоуминга, миграции, инвазии раковых клеток	
CD33 ⁺ клетки	Стимуляция роста раковых клеток за счет подавления CD8 ⁺ Т-лимфоцитов	Кроветворные органы
M2-макрофаги	Иммуносупрессия, стимуляция метастазирования и опухолевого ангиогенеза	
CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{low} клетки	Подавление противоопухолевого иммунного ответа	
M1-макрофаги	Противовоспалительный и противоопухолевый эффект	
CD8 ⁺ Т-клетки	Противоопухолевый иммунный ответ	
Е-кадгерин	Подавление роста опухоли	Клетки РЯ
CXCL10, CXCL11	Противоопухолевый эффект за счет стимуляции CD8 ⁺	
CXCR3		

Таблица 1. Факторы, регулирующие метастазы рака яичника в большой сальник

Table 1. Factors regulating metastases of ovarian cancer to the greater omentum

Таблица 1. Факторы, регулирующие метастазы рака яичника в большой сальник
Table 1. Factors regulating metastases of ovarian cancer to the greater omentum

Заключение

РЯ является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований женской репродуктивной системы с самой высокой смертностью вследствие бессимптомного течения и диагностики на поздних стадиях. Этим обусловлена низкая эффективность применяемых способов лечения РЯ, несмотря на хирургическое удаление БС, преимущественной области метастазирования данной опухоли. Перспективным направлением в терапии РЯ может стать редактирование противоопухолевых иммунных механизмов. Об этом свидетельствуют данные о лучшей выживаемости женщин с наличием CD8⁺ клеток в самом РЯ и метастазах в БС, несмотря на проведенную оментэктомию, так как клетки иммунной системы формируют иммунологическую память для защиты организма от раковых клеток. Поэтому подробное исследование механизмов формирования противоопухолевого ответа при РЯ играет важную роль в разработке стратегий воздействия на данную патологию. Имеющиеся в научной литературе данные многочисленных исследований показали, что важную роль в метастазировании РЯ играют млечные пятна БС. Они отличаются от обычных лимфоидных органов специфическим клеточным составом с преобладанием B1-IgM^{hi}IgD^{lo} лимфоцитов, наличием активных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и отсутствием фолликулярных дендритных клеток. Участие БС в метастазировании РЯ характеризуется свойствами, как способствующими колонизации раковых клеток, так и защищающими от опухолевой инвазии (табл. 1). Активация макрофагов (синтезируют хемокины CCL23) и нейтрофилов в БС, способствующих метастазированию РЯ, связана с воздействием вырабатываемых раковыми клетками рецепторов (CD36) и воспалительных факторов (IL-8, MCP-1, GRO-α и GRO-β). Адипоциты БС служат источниками энергии для раковых клеток, а также потенцируют миграцию, инвазию и хоуминг РК за счет синтеза IL-8, FABP4. В таблице 1 представлены наиболее важные факторы, влияющие на метастазирование РЯ в большой сальник. Они могут быть использованы в качестве мишеней для разработки путей терапевтического воздействия при РЯ. Важную роль в распространении раковых клеток в БС играют молекулы адгезии, многие из которых обладают стимулирующим влиянием на прогрессирование РЯ (ICAM-1, VCAM-1), но некоторые, такие как кадгерин-Е, обладают противоопухолевым действием.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):151–6. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.02.001
- Yeung T.L., Leung C.S., Yip K.P., Au Yeung C.L., Wong S.T., Mok S.C. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A Review in the Theme: Cell and Molecular Processes in Cancer Metastasis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(7):C444–56. DOI: 10.1152/ajp-cell.00188.2015
- Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol.* 2010;177(3):1053–64. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100105
- Weidle U.H., Birzele F., Kollmorgen G., Rueger R. Mechanisms and targets involved in dissemination of ovarian cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* 2016;13(6):407–23. DOI: 10.21873/cgp.20004
- Krishnan V., Clark R., Chekmareva M., Johnson A., George S., Shaw P., et al. In vivo and ex vivo approaches to study ovarian cancer metastatic colonization of milky spot structures in peritoneal adipose. *J Vis Exp.* 2015;(105):e52721. DOI: 10.3791/52721
- Sorensen E.W., Gerber S.A., Sedlacek A.L., Rybalko V.Y., Chan W.M., Lord E.M. Omental immune aggregates and tumor metastasis within the peritoneal cavity. *Immunol Res.* 2009;45(2–3):185–94. DOI: 10.1007/s12026-009-8100-2
- Gerber S.A., Rybalko V.Y., Bigelow C.E., Lugade A.A., Foster T.H., Frelinger J.G., et al. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *Am J Pathol.* 2006;169(5):1739–52. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051222
- Meza-Perez S., Randall T.D. Immunological functions of the omentum. *Trends Immunol.* 2017;38(7):526–36. DOI: 10.1016/j.it.2017.03.002
- Liu J., Geng X., Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumor Biol.* 2016;37:5715–26. DOI: 10.1007/s13277-016-4887-3
- Clark R., Krishnan V., Schoof M., Rodriguez I., Theriault B., Chekmareva M., et al. Milky spots promote ovarian cancer metastatic colonization of peritoneal adipose in experimental models. *Am J Pathol.* 2013;183(2):576–91. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.04.023
- Ben Arie A., McNally L., Kapp D.S., Teng N.N. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: a reappraisal. Part I. Omental function and history of omentectomy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):780–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.014
- Arie A.B., McNally L., Kapp D.S., Teng N.N. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: a reappraisal. Part II. The role of omentectomy in the staging and treatment of apparent early stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):784–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.013
- McNally L., Teng N.N., Kapp D.S., Karam A. Does omentectomy in epithelial ovarian cancer affect survival? An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(4):607–15. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000412
- Bahar S.G., Rokkam V.R. Omentum Tumors. [Updated 2020 Oct 10]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563226/>
- Havrlentova L., Faistova H., Mazur M., Ziak D., Polak S. Comparative analysis of human omental milky spots between the patients with colon cancer and the control group. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(10):580–4. DOI: 10.4149/BLL_2017_111
- Cipolletta D., Cohen P., Spiegelman B.M., Benoist C., Mathis D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPARγ effects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(2):482–7. DOI: 10.1073/pnas.1423486112
- Ke X., Shen L. Targeting cytokines secreted by CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low} regulatory T cells inhibits ovarian cancer progression. *Scand J Immunol.* 2019;89(2):e12736. DOI: 10.1111/sji.12736
- Krishnan V., Tallapragada S., Schaar B., Kamat K., Chanana A.M., Zhang Y., et al. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR1. *Commun Biol.* 2020;3(1):524. DOI: 10.1038/s42003-020-01246-z
- Etzerodt A., Moulin M., Doktor T.K., Delfini M., Mossadegh-Keller N., Bajenoff M., et al. Tissue-resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer. *J Exp Med.* 2020;217(4):e20191869. DOI: 10.1084/jem.20191869
- Lee W., Ko S.Y., Mohamed M.S., Kenny H.A., Lengyel E., Naora H. Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum. *J Exp Med.* 2019;216(1):176–94. DOI: 10.1084/jem.20181170
- Zhang Q., Zhou W., Yu S., Ju Y., Kit Yan To S., Sze Tsai Wong A., et al. Metabolic reprogramming of ovarian cancer involves ACSL1-mediated metastasis stimulation through upregulated protein myristoylation. *Oncogene.* 2021;40:97–111. DOI: 10.1038/s41388-020-01516-4
- Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V., Ladanyi A., Buell-Gutbrod R., Zillhardt M.R., et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011;17(11):1498–503. DOI: 10.1038/nm.2492
- Ladanyi A., Mukherjee A., Kenny H.A., Johnson A., Mitra A.K., Sundaresan S., et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian

- cancer progression and metastasis. *Oncogene*. 2018;37(17):2285–301. DOI: 10.1038/s41388-017-0093-z
- 24 Hu J, Liu Z, Wang X. Does TP53 mutation promote ovarian cancer metastasis to omentum by regulating lipid metabolism. *Med Hypotheses*. 2013;81(4):515–20. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.06.009
 - 25 Cole A.J., Dwight T., Gill A.J., Dickson K.-A., Zhu Y., Clarkson A., et al. Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immunohistochemistry and massively parallel sequencing. *Sci Rep*. 2016;6:26191. DOI: 10.1038/srep26191
 - 26 McKenzie A.J., Hicks S.R., Svec K.V., Naughton H., Edmunds Z.L., Howe A.K. The mechanical microenvironment regulates ovarian cancer cell morphology, migration, and spheroid disaggregation. *Sci Rep*. 2018;8(1):7228. DOI: 10.1038/s41598-018-25589-0
 - 27 Huang Y.L., Liang C.Y., Ritz D., Coelho R., Septiadi D., Estermann M., et al. Collagen-rich omentum is a premetastatic niche for integrin $\alpha 2$ -mediated peritoneal metastasis. *Elife*. 2020;9:e59442. DOI: 10.7554/eLife.59442
 - 28 Nakamura K., Sawada K., Kinose Y., Yoshimura A., Toda A., Nakatsuka E., et al. Exosomes promote ovarian cancer cell invasion through transfer of CD44 to peritoneal mesothelial cells. *Mol Cancer Res*. 2017;15(1):78–92. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0191
 - 29 Paschos K.A., Canovas D., Bird N.C. The engagement of selectins and their ligands in colorectal cancer liver metastases. *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):165–74. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00852.x
 - 30 Winiarski B.K., Cope N., Alexander M., Pilling L.C., Warren S., Acheson N., et al. Clinical relevance of increased endothelial and mesothelial expression of proangiogenic proteases and VEGFA in the omentum of patients with metastatic ovarian high-grade serous carcinoma. *Transl Oncol*. 2014;7(2):267–76.e4. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.02.013
 - 31 Wang H., Huang X., Zhang J., Shao N., Chen L.O., Ma D., et al. The expression of VEGF and Dll4/Notch pathway molecules in ovarian cancer. *Clin Chim Acta*. 2014;436:243–8. DOI: 10.1016/j.cca.2014.06.005
 - 32 Sopo M., Anttila M., Hämäläinen K., Kiveli A., Ylä-Herttua S., Kosma V.M., et al. Expression profiles of VEGF-A, VEGF-D and VEGFR1 are higher in distant metastases than in matched primary high grade epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):584. DOI: 10.1186/s12885-019-5757-3
 - 33 Roggiani F., Mezzananza D., Rea K., Tomassetti A. Guidance of signaling activations by cadherins and integrins in epithelial ovarian cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1387. DOI: 10.3390/ijms17091387
 - 34 Mui K.L., Chen C.S., Assoian R.K. The mechanical regulation of integrin-cadherin crosstalk organizes cells, signaling and forces. *J Cell Sci*. 2016;129(6):1093–100. DOI: 10.1242/jcs.183699
 - 35 Makrilia N., Kollias A., Manolopoulos L., Syrigos K. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. *Cancer Invest*. 2009;27(10):1023–37. DOI: 10.3109/07357900902769749
 - 36 Yi Y., Cheng J.C., Klausen C., Leung P.C.K. Activin A promotes ovarian cancer cell migration by suppressing E-cadherin expression. *Exp Cell Res*. 2019;382(2):111471. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.06.016
 - 37 Janiszewska M., Primi M.C., Izard T. Cell adhesion in cancer: Beyond the migration of single cells. *J Biol Chem*. 2020;295(8):2495–05. DOI: 10.1074/jbc.REV119.007759
 - 38 Wong C.W., Dye D.E., Coombe D.R. The role of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in cancer metastasis. *Int J Cell Biol*. 2012;2012:340296. DOI: 10.1155/2012/340296
 - 39 Borsig L. Selectins in cancer immunity. *Glycobiology*. 2018;28(9):648–55. DOI: 10.1093/glycob/cwx105
 - 40 Khaustova N.A., Maltseva D.V., Oliveira-Ferrer L., Stürken C., Milde-Langosch K., Makarova J.A., et al. Selectin-independent adhesion during ovarian cancer metastasis. *Biochimie*. 2017;142:197–206. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.09.009
 - 41 Carroll M.J., Fogg K.C., Patel H.A., Krause H.B., Mancha A.S., Patankar M.S., et al. Alternatively-activated macrophages upregulate mesothelial expression of P-selectin to enhance adhesion of ovarian cancer cells. *Cancer Res*. 2018;78(13):3560–73. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3341
 - 42 Rangel-Moreno J., Moyron-Quiroz J.E., Carragher D.M., Kusser K., Hartson L., Moquin A., et al. Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens. *Immunity*. 2009;30(5):731–43. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.014
 - 43 Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014;6:13. DOI: 10.12703/P6-13
 - 44 Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D., Gimotty P.A., Massobrio M., Regnani G., et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(3):203–13. DOI: 10.1056/NEJMoa020177
 - 45 Sato E., Olson S.H., Ahn J., Bundy B., Nishikawa H., Qian F., et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(51):18538–43. DOI: 10.1073/pnas.0509182102
 - 46 Wouters M.C., Komdeur F.L., Workel H.H., Klip H.G., Plat A., Kooi N.M., et al. Treatment regimen, surgical outcome, and T-cell differentiation influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(3):714–24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1617
 - 47 Pinto M.P., Balmaceda C., Bravo M.L., Kato S., Villarreal A., Owen G.I., et al. Patient inflammatory status and CD4+/CD8+ intraepithelial tumor lymphocyte infiltration are predictors of outcomes in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;151(1):10–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.07.025
 - 48 Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15. DOI: 10.1038/nature10166
 - 49 Horikawa N., Abiko K., Matsumura N., Hamanishi J., Baba T., Yamaguchi K., et al. Expression of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer inhibits tumor immunity through the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *Clin Cancer Res*. 2017;23(2):587–99. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0387
 - 50 Van der Meer J.M.R., Maas R.J.A., Guldevall K., Klarenaar K., de Jonge P.K.J.D., Evert J.S.H., et al. IL-15 superagonist N-803 improves IFN γ production and killing of leukemia and ovarian cancer cells by CD34 $^{+}$ progenitor-derived NK cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 Nov 3. DOI: 10.1007/s00262-020-02749-8
 - 51 Hoogstad-van Evert J.S., Cany J., van den Brand D., Oudenampsen M., Brock R., Torensma R., et al. Umbilical cord blood CD34 $^{+}$ progenitor-derived NK cells efficiently kill ovarian cancer spheroids and intraperitoneal tumors in NOD/SCID/IL2R null mice. *Oncoimmunology*. 2017;6(8):e1320630. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1320630
 - 52 Pearce O.M.T., Delaine-Smith R.M., Maniati E., Nichols S., Wang J., Böhm S., et al. Deconstruction of a metastatic tumor microenvironment reveals a common matrix response in human cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(3):304–19. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0284
 - 53 He L., Wang Q., Zhao X. Microvessel density as a prognostic factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):869–74. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.3.869
 - 54 Qiu H., Cao L., Wang D., Xu H., Liang Z. High levels of circulating CD34 $^{+}$ /VEGFR3 $^{+}$ lymphatic/vascular endothelial progenitor cells is correlated with lymph node metastasis in patients with epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(7):1268–75. DOI: 10.1111/jog.12047
 - 55 Rea K., Roggiani F., De Cecco L., Raspagliesi F., Carcangiu M.L., Nair-Menon J., et al. Simultaneous E-cadherin and PLEKHA7 expression negatively affects E-cadherin/EGFR mediated ovarian cancer cell growth. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):146. DOI: 10.1186/s13046-018-0796-1
 - 56 Köbel M., Kang E.Y. The many uses of p53 immunohistochemistry in gynecological pathology: proceedings of the ISGyP companion society session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(1):32–40. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000725
 - 57 Mayoral M., Paredes P., Saco A., Fusté P., Perlaza P., Tapias A., et al. Correlation of 18 F-FDG uptake on PET/CT with Ki67 immunohistochemistry in pre-treatment epithelial ovarian cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(2):80–6. DOI: 10.1016/j.remnm.2017.07.005
 - 58 Li L.T., Jiang G., Chen Q., Zheng J.N. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(3):1566–72. DOI: 10.3892/mmr.2014.2914
 - 59 Ikehara Y., Shiuchi N., Kabata-Ikehara S., Nakanishi H., Yokoyama N., Takagi H., et al. Effective induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposome targeting to intraperitoneal phagocytic cells. *Cancer Lett*. 2008;260(1–2):137–45. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.038
 - 60 Wall J.A., Meza-Perez S., Scalise C.B., Katre A., Londoño A.I., Turbitt W.J., et al. Manipulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote anti-tumor immune infiltration into the TME to sensitize ovarian cancer to ICB therapy. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):285–94. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.10.031



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>

Роль генетических мутаций в профилактике злокачественных новообразований у здорового населения (обзор литературы)

Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8867-504X

Ахметгареева Камила Тагировна — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, консультативная поликлиника, orcid.org/0000-0003-0773-1239

О.Н. Липатов¹, К.Т. Ахметгареева^{1,2,*}

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Ахметгареева Камила Тагировна, e-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com

Аннотация

Профилактика злокачественных новообразований у здорового населения на данный момент является приоритетной задачей здравоохранения. Программы массового скрининга и генетическое консультирование населения помогают выявить не только предраковые состояния, но и наследственную предрасположенность к возникновению опухолевых заболеваний. Большинство наследственных раковых заболеваний передается по аутосомно-доминантному типу. Своевременный скрининг у здоровых лиц — носителей мутированных генов позволяет выработать персонализированный подход к мерам профилактики. Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников всегда рассматривается как возможность раннего выявления наличия генетических мутаций у здорового пациента, как женщины, так и мужчины. Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников, рака предстательной железы существенно увеличивает шансы определения у пробанда герминативной мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Гены, связанные с повышенным риском развития рака поджелудочной железы, — *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *PALB2*, *PRSS1*, *STK11*. Наиболее частые синдромы генетических мутаций, приводящих к предрасположенности и развитию опухолевых заболеваний: синдром наследственного рака молочной железы и яичников, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца — Егерса и синдром Ли — Фраумени, синдром множественной эндокринной неоплазии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, профилактика, генетическая предрасположенность к болезни, генетическое тестирование, мутагенности тесты, гены *EGFR*, гены *BRCA1*, гены *BRCA 2*, гены *TP53*, гены *RET*, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Липатов О.Н., Ахметгареева К.Т. Роль генетических мутаций в профилактике злокачественных новообразований у здорового населения (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):330–338. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>

The Role of Genetic Mutations in the Prevention of Malignant Tumours in a Healthy Population (A Review)

Oleg N. Lipatov¹, Kamila T. Akhmetgareeva^{1,2,*}

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Kamila T. Akhmetgareeva, e-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com

Oleg N. Lipatov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-8867-504X

Kamila T. Akhmetgareeva —
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education, Counselling
Polyclinic,
orcid.org/0000-0003-0773-1239

Abstract

The prevention of malignant neoplasms in a healthy population is a priority task of national healthcare systems. Population screening and genetic counselling programmes allow identification of not only precancerous conditions, but also a genetic susceptibility to tumour diseases. Most hereditary cancers are passed on following an autosomal dominant pattern. Timely screening in healthy individuals, who may be potential carriers of mutated genes, facilitates the development of personalized preventive measures. The history of breast and/or ovarian cancer in close relatives is an important factor in early detection of genetic mutations in healthy patients, both women and men. The history of breast, ovarian or prostate cancer in close relatives increases significantly the chances of detecting a germinal mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes in a proband. Genes associated with an increased risk of developing pancreatic cancer are BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, PRSS1 and STK11. The most common syndromes of genetic mutations increasing the risk of cancer development include hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, Peutz—Jeghers syndrome and Lee-Fraumeni syndrome, multiple endocrine neoplasia syndrome.

Keywords: malignant neoplasms, prevention, genetic susceptibility to disease, genetic testing, mutagenicity tests, EGFR genes, BRCA1 genes, BRCA 2 genes, TP53 genes, RET genes, microsatellite instability

For citation: Lipatov O.N., Akhmetgareeva K.T. The Role of Genetic Mutations in the Prevention of Malignant Tumours in a Healthy Population (A Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):330–338. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>

Введение

Профилактика злокачественных новообразований у здорового населения на данный момент является приоритетной задачей здравоохранения. В Российской Федерации за 2019 год был выставлен 640 391 диагноз впервые выявленного злокачественного новообразования. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5 %. Основной процент данного показателя формируется из впервые выявленных случаев злокачественных новообразований молочной железы (18,3 %), тела матки (7,0 %), предстательной железы (6,6 %), ободочной кишки (5,9 %), лимфатической и кроветворной ткани (5,7 %), почки (4,8 %), шейки матки (4,7 %), щитовидной железы (4,5 %), прямой кишки (4,4 %), трахеи, бронхов, легкого (3,7 %) и желудка (3,6 %) (суммарно 69,2 %). Из числа больных, выявленных активно, 78,7 % (119 463) имели I–II стадию заболевания (2018 г. — 77,9 %, 115 416). Опухоли визуальных локализаций I–II стадии заболевания составили 49,6 % (2018 г. — 49,2 %) всех злокачественных новообразований, выявленных активно [1].

Программы массового скрининга и генетическое консультирование населения помогают выявить не только предраковые состояния, но и наследственную предрасположенность к возникновению опухолевых заболеваний. Комплексная генетическая оценка включает в себя оценку личного и семейного анамнеза на предмет признаков, соответствующих наследственному онкологическому синдрому, обзор имеющихся медицинских данных, постановка дифференциального диагноза и обсуждение доступных вариантов тестирования с координацией тестирования, если это необходимо и доступно.

Роль генетических мутаций

Существует 2 основных типа генных мутаций, наследственные и приобретенные, и более 35 синдромов наследственной предрасположенности к раку. Генетическое консультирование — ключевой компонент оценки возможного риска наследственного рака. Большинство наследственных раковых заболеваний передаются по аутосомно-доминантному типу. Процесс злокачественной трансформации включает накопление нескольких мутаций в онкогенах или супрессорных генах. Клетки имеют защиту от трансформации, поэтому одна раковая мутация практически всегда компенсируется и не приводит к фенотипическим последствиям. Соответственно, если подобная мутация унаследована от одного из родителей, то человек длительное время остается здоровым, несмотря на присутствие одного патогенного аллеля в каждой клетке организма. Катастрофа наступает в том случае, если в одной из клеток органа-мишени происходит утрата оставшегося аллеля этого же гена. Вовлеченный ген теряет свою функцию — это считается ключевым процессом переключения нормальной клетки в опухолевую [2].

Теория соматических мутаций предполагает, что соматические мутации приводят к отбору генетических изменений, которые обеспечивают преимущество

для неконтролируемой пролиферации и канцерогенеза. Для прогрессирования большинства видов рака необходима либо глобальная генетическая нестабильность, такая как хромосомная или микросателлитная нестабильность из-за проблем во время клеточного цикла, либо дефицит репарации ДНК (например, исправление несовпадений).

Семейный анамнез рака легких увеличивает риск заболевания как у курильщиков, так и у никогда не куривших.

Рак легкого (РЛ) — один из немногих видов рака с хорошо известной этиологией [3]. Курение — основная причина рака легких; однако у большинства курильщиков рак легких не развивается, и многие пациенты с раком легких никогда не курили.

Факторы окружающей среды и соматические мутации являются основными факторами, способствующими развитию спорадического рака легких. Генетические факторы также вносят значительный вклад, но на сегодняшний день идентифицировано лишь несколько конкретных генов и других генетических факторов, влияющих на рак легких [4].

Генетические факторы и внешние канцерогены определяют частоту мутаций. Мутации влияют на развитие рака легких и его чувствительность к противоопухолевым препаратам. РЛ связан с возрастом и имеет многофакторный характер развития за счет генетических и эпигенетических изменений, что определяет пейзаж проявления соматических мутаций [5]. Возникновение соматических мутаций в гене EGFR при аденокарциноме легкого также связано с территориальными особенностями и особенностями действия канцерогенных факторов [6].

На базе Республиканского клинического онкологического диспансера за период 2016–2019 гг. исследовались образцы опухолевых тканей пациентов с установленным диагнозом аденокарциномы легкого. Всего было протестировано 1135 образцов. Мутация EGFR была обнаружена в 195 (17,2 %) случаев. В результате анализа различных мутаций в гене EGFR ex19del был выявлен у 97 пациентов (49,7 %), L858R у 83 (42,6 %), L861Q у 3 (1,5 %), G719X у 4 (2,1 %), ex20ins в 1 (0,5 %). Мутация S768I выявлена в 2 случаях (1,03 %). И в обоих случаях вместе с мутацией L858R. Также еще 3 пациента показали комбинацию ex19del + T790M, L858R + G719X и L858R + L861Q мутаций. Среди пациентов, никогда не получавших лечения, 2 (1,03 %) показали мутацию T790M [5].

Семейный рак легкого более сложен, чем другие семейные виды рака, и может быть вызван общими факторами окружающей среды или общими генетическими факторами среди членов семьи [7]. Исследователи из Японии недавно проанализировали показатель 9 членов большой семьи (20 членов), страдающих аутосомно-доминантной аденокарциномой легкого. Полное секвенирование экзона двух пораженных и двух здоровых людей из одной семьи выявило новую мутацию зародышевой линии (G660D) в трансмембранном домене гена HER2, расположенном в хромосоме 17 и экзоне 17.

Кроме того, они секвенировали экзон 17 HER2 гена спорадического рака легких. Мутация зародышевой линии HER2 G660D не была обнаружена путем секвенирования, хотя была идентифицирована другая новая мутация, V659E, у пациента с аденокарциномой. В исследовании сделан вывод о том, что новая мутация HER2 потенциально онкогенная, вызывая наследственную и спорадическую аденокарциному легких [8].

В семьях европейской популяции, страдающих немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), были выявлены факты передачи по зародышевой линии варианта EGFR, а именно EGFR T790M. В исследованиях вариант EGFR T790M привел к незначительному изменению передачи сигналов EGFR и усилил эффект других активирующих мутаций в той же области [9]. Другое исследование показало, что 5 из 10 случаев НМРЛ несли вариант EGFR T790M. Из этих пяти случаев только два имели семейный анамнез рака легких. Эта мутация была связана с семейной аденокарциномой легких [10].

Роль мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников всегда рассматривается как возможность раннего выявления наличия генетических мутаций у здорового пациента, как женщины, так и мужчины. Самая частая мутация, выявляемая у таких пациентов, — мутация в генах BRCA1/2. Мутации в обоих генах заметно увеличивают индивидуальный риск возникновения опухолей молочной железы и яичника, в некоторой степени влияют на предрасположенность к раку желудка [11].

В исследовании, проведенном на базе Республиканского клинического онкологического диспансера, приняли участие 174 пациентки с раком молочной железы и раком яичников. В группе исследования у 83 больных выявлены мутации. С наибольшей частотой (49,4 %) в обследуемых группах встречается мутация в гене BRCA1 — 30 пробандов, BRCA2 — 11. Выявлено 164 кровных родственников пробандов, которые остаются потенциальными носителями патогенных мутаций. На начальном этапе исследования у 10 родственников 3 пациентов были выявлены патогенные мутации, так что эти люди являются носителями мутаций 4153delA и 5382insC в гене BRCA1, мутации 6174delT в гене BRCA2 [12].

Тройной негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) связан с повышенным риском мутаций гена BRCA1/2 [13]. ТНПМЖ занимает особую позицию ввиду частого развития в молодом возрасте, повышенного риска метастазирования, определения запущенных стадий при постановке диагноза, неблагоприятных прогнозов болезни и ограниченных лечебных опций. Пациентки с ТНПМЖ являются частыми носителями мутаций BRCA1/2, и, учитывая высокую частоту экспрессии PD-1 и PD-L1 в BRCA1/2-мутированных опухолях, наличие информации о такой наследственной патологии имеет важное клиническое значение. Наличие мутаций BRCA1/2 ассоциируется с большим количеством CD3⁺ и CD8⁺ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов

по сравнению с гомологично-репаративными интактными опухолями [14].

Наследственный рак яичников имеет отличные от спорадического рака яичников клинико-патологические особенности. Кумулятивный риск рака яичников в течение жизни составляет от 40 до 50 % для носителей мутации BRCA1 и от 20 до 30 % для носителей мутации BRCA2. Большинство случаев рака яичников, связанных с зародышевой линией BRCA-мутации, диагностируются в более молодом возрасте и представляют собой серозные аденокарциномы [15]. Анализ генеалогической информации помогает предположить наследственный характер. Так, при сборе данных и оценке результатов исследования на базе РКОД г. Уфы за 2016–2018 гг. среди пациенток с РМЖ у родственников пробандов были выявлены следующие злокачественные новообразования: РМЖ, РЯ, рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак тела матки, лимфобластомы, рак пищевода и саркомы. В результате молекулярно-генетического исследования методом NGS у 20 % (10 пациентов) больных РМЖ были обнаружены мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Анализ возраста манифестации рака показал, что в группе пациентов с высокопенетрантной мутацией возраст составил $42,69 \pm 7,77$ г. В группе пациенток без выявленных патогенных мутаций возраст составил $52,8 \pm 8,25$ г. Результаты исследования показывают, что при наличии высоко пенетрантных мутаций возраст манифестации рака молочной железы значительно раньше, чем в общей популяции [16].

Немаловажным онкогенетическим предиктором при раке молочной железы является мутация гена PIK3CA. PIK3CA мутация — одна из самых частых при РМЖ. Ее встречаемость колеблется от 16,4 до 45,0 %. Мутация в гене PIK3CA приводит к потере внешней регуляции PIK3 сигнального пути, при этом последний становится независимо активным, вовлекая в процесс сигнальный путь АКТ, способный запустить механизм канцерогенеза. Определение PIK3CA перед началом гормонотерапии эстроген/прогестерон-позитивных опухолей молочной железы непосредственно влияет на эффективность лечения и общую выживаемость [17].

Примерно у 15–20 % мужчин с раком груди в любом возрасте будет мутация гена BRCA [18]. Мужчины также имеют повышенный риск агрессивного рака простаты. Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников, рака предстательной железы существенно увеличивает шансы определения у пробанда герминативной мутации в генах BRCA1 и BRCA2. При выявлении соответствующей мутации есть возможность организовывать проведение комплекса мероприятий для профилактики и ранней диагностики развития злокачественных новообразований [19]. Также родственники пациентов с пенетрантными мутациями в генах ATM, CHEK2, PALB2, RAD50, MSH2, MSH6 подвержены повышенному риску развития рака простаты [20]. При выявлении герминативной мутации в генах BRCA 1/2 необходимо составить генеалогическое древо

для выявления потенциальных носителей, провести консультацию генетиком пробандов и своевременную профилактику [21].

Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта

Приблизительно 5–10 % аденокарцином поджелудочной железы является семейным. Гены, связанные с повышенным риском развития рака поджелудочной железы: BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, PRSS1, STK11 и гены синдрома Линча [22]. Наиболее частыми синдромами наследственной предрасположенности к опухолевым заболеваниям с повышенным риском развития протокового рака поджелудочной железы являются синдром наследственного рака груди и яичников, семейная меланома, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца — Егерса и синдром Ли — Фраумени.

Синдром наследственного непولیпозного рака толстой кишки (синдром Линча) вызывается мутациями в генах репарации неспаренных оснований ДНК (DNA mismatch repair, MMR) — MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 и EPCAM. Синдром Линча ассоциирован преимущественно с карциномами толстой кишки и эндометрия [23]. Основным предиктивным фактором канцерогенеза является наличие микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках. Он представляет собой наиболее частую причину наследственного колоректального рака. Другие риски рака включают рак эндометрия, яичников, желудка, уротелиальный рак, рак кожи, опухоли мозга [24]. У носителей мутации PMS2 совокупный риск развития колоректального рака в возрасте 70 лет составляет от 11 до 20 %, вероятность развития рака эндометрия — от 12 до 15 % [25]. Мутации гена MMR у здорового человека являются предиктором KPP в 35–55 % и в 10–45 % рака эндометрия.

Синдром семейного аденоматозного полипоза — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся сотнями и тысячами аденом по всей толстой кишке, полипами дна желудка и двенадцатиперстной кишки. У людей с САП риск развития колоректальной карциномы к четвертому десятилетию жизни составляет около 100 % [26]. Синдром САП вызывается мутациями в гене APC. APC — это ген-супрессор опухоли, который играет центральную роль в сигнальном пути Wnt [27]. Сигнальный путь Wnt — один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей. Соматические мутации в APC также являются ключевым молекулярным событием при спорадическом колоректальном раке, присутствующем примерно у 80 % пациентов.

Синдром Пейтца — Егерса — редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в гене STK11 (серин/треонинкиназа 11)/LKB1. Заболевание характеризуется пигментацией слизистой оболочки, обычно слизистой оболочки рта, и вокруг губ, и патогномичными кишечными гамартоматозными полипами [28]. Совокупный риск рака поджелудочной железы

в течение жизни для пациентов с синдромом Пейтца — Егерса составлял 11 %. Известно, что у пациентов с СПЕ могут развиваться рак молочной железы, опухоли семенного канатика, рак шейки матки и феминизирующие опухоли яичек из клеток Сертоли у мальчиков препубертатного возраста. Хотя рак редко встречается в возрасте до 30 лет, риск развития злокачественных новообразований становится важным в более поздние годы [29].

Синдром Ли — Фраумени (СЛФ) вызывается мутациями зародышевой линии в гене TP53 [30]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это состояние характеризуется предрасположенностью к развитию широкого спектра злокачественных опухолевых заболеваний у детей и взрослых. Известно, что около 50 % людей с синдромом Ли — Фраумени заболевают раком к 30 годам [31]. Основными видами опухолевых заболеваний, связанными с этим синдромом, являются рак молочной железы, саркомы, опухоли головного мозга, карциномы коры надпочечников и гемобластозы [32].

Наблюдалось, что риск развития мягкотканной саркомы и опухолей мозга наиболее высок в детстве, тогда как риск развития остеосаркомы был самым высоким в подростковом возрасте, а риск РМЖ у женщин значительно повышался примерно в возрасте 20 лет и сохранялся в более зрелом возрасте [33]. Вероятность развития первично-множественного метакронного рака увеличивается с возрастом на момент постановки первого диагноза, и некоторые вторичные злокачественные новообразования были связаны с предыдущей лучевой терапией. В исследование, проводимое Национальным институтом рака, было включено 107 семей с мутациями зародышевой линии TP53. Из 1269 членов семьи родословной 296 были TP53+. Среди носителей мутации было зарегистрировано 403 диагноза злокачественного новообразования, 211 из которых были первичными раками. Среди 286 человек с TP53+ у 193 исследуемых родственников было диагностировано как минимум одно злокачественное новообразование. Ежегодный риск развития первого рака был различным для мужчин и женщин, даже после исключения диагнозов рака РМЖ и простаты. Для женщин опасность возрастала на протяжении всей жизни, тогда как для мужчин она была выше в возрасте до 10 лет, оставалась низкой в возрасте от 10 до 30 лет, а затем увеличивалась с 30 до 60 лет. Опухоли головного мозга, остеосаркома, мягкотканная саркома были наиболее частыми диагнозами среди детей, тогда как РМЖ и мягкотканная саркома были более распространенными диагнозами среди взрослых [34].

Установлено, что мультигенное панельное тестирование пациентов с РМЖ без признаков СЛФ выявляет носителей патогенного варианта TP53 с частотой, сопоставимой с частотой определения других генов, predisposing к раку молочной железы, не связанных с BRCA1/2. Необходимо принимать во внимание пенетрантность и риски развития рака, связанные с патогенетической изменчивостью TP53 у пациентов СЛФ и рассматривать возможность мозаицизма или соматически приобретенной мутации гена 35].

Наследственная предрасположенность, которая передается из поколения в поколение, является причиной 10–15 % случаев рака. РМЖ, РКР, мочевого пузыря и РЯ обычно связан с наследственной предрасположенностью [36].

Синдром множественной эндокринной неоплазии. Множественная эндокринная неоплазия-1 (МЭН-1) наследуется как аутосомно-доминантное заболевание. Она имеет распространенность 2–3 на 100 000. Ген MEN-1 является геном-супрессором опухоли, который кодирует ядерный белок менин. Менин взаимодействует с большим количеством белков, многие из которых играют важную роль в регуляции транскрипции, стабильности генома, делении клеток и контроле клеточного цикла [37]. У пациентов с МЭН-1 обычно развивается первичный гиперпаратиреоз как начальное проявление синдрома (90–100 %), нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, аденомы гипофиза, опухоли надпочечников и аденомы щитовидной железы. У большинства пациентов (83 %) МЭН1 клинически проявляется после 21 года [38]. Генетический скрининг на МЭН-1 рекомендуется, когда у человека есть 2 или более опухолей, связанных с МЭН-1, множественные аномалии паращитовидных желез в возрасте до 30 лет, гастринома и гиперпаратиреоз (ГПТ), наличие в семейном анамнезе нефролитиаза или эндокринных опухолей, которые являются частью синдрома.

Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа состоит из трех различных клинических подтипов: МЭН-2а, МЭН-2b и семейная медуллярная карцинома щитовидной железы (СМКЩЖ). МЭН-2 — редкий синдром, встречающийся в 1 случае на 200 000 живорождений. Каждый подтип представляет собой синдром аутосомно-доминантного семейного рака, связанный с мутацией зародышевой линии переменной пенетрантности в протоонкогене RET [39]. Поскольку у 50 % детей пораженного родителя будет МЭН-2, синдром возникает в каждом поколении семьи. Принципиальным признаком всех подтипов МЭН-2 является медуллярная карцинома щитовидной железы (МКЩЖ), рак парафолликулярного кальцитонина, секретирующего С-клетки. МЭН-2а диагностируется клинически по возникновению двух или более специфических эндокринных опухолей (медуллярная карцинома щитовидной железы-МКЩЖ, феохромоцитомы или аденомы/гиперплазии паращитовидной железы) у одного человека или у близких родственников. СМКЩЖ диагностируется в семьях с четырьмя или более случаями МТС при отсутствии феохромоцитомы или аденомы/гиперплазии паращитовидной железы. МЭН-2b диагностируется клинически по наличию раннего МКЩЖ, невриномы слизистой оболочки губ и языка, а также мозговых волокон роговицы, характерных лиц с увеличенными губами и астенического марфаноидного телосложения [40].

RET — это протоонкоген, состоящий из 21 экзона, расположенного на хромосоме 10 (10q11.2), кодирующий трансмембранную рецепторную тирозинкиназу для нейротрофических факторов, происходящих из глиальных клеток, и связанных лигандов (артемин,

нейрурин, персефин). RET участвует в ряде клеточных сигнальных путей, а также в процессах, регулирующих дифференцировку кишечного эпителия, клеток-предшественников нервной системы, нервного гребня и клеток-предшественников почечного эпителия.

Между мутацией и болезнью имеется неизменная корреляция. Сегодня генетическое тестирование позволяет обнаружить почти 100 % носителей мутаций.

Ген RET — основной ген, вызывающий болезнь Гиршпрунга (БГ) [41]. Мутации в гене RET являются причиной 50 % семейных случаев БГ и 15–20 % спорадических случаев. Нарушение моторики, нарушение микробиоты и хроническое воспаление становятся пусковыми механизмами канцерогенеза толстой кишки [42]. Циркулирующие токсичные метаболиты из микробных клеток распространяются в другие части тела и тем самым способствуют развитию, возникновению или прогрессированию рака [43].

Гемобластозы. Развитие гематологических злокачественных новообразований обусловлено мутациями, которые могут быть соматическими или зародышевыми. Интерпретация патологии костного мозга также зависит от диагноза, поскольку многие из этих нарушений характеризуются исходной легкой дисплазией, которая может привести к ошибочному диагнозу миелодиспластического синдрома (МДС).

Группа из Сент-Джуда проанализировала данные секвенирования всего генома и всего экзона (whole exome sequencing-WES), а также целевую панель из 565 генов у 1120 пациентов с детским раком, чтобы исследовать частоту мутаций зародышевой линии в известных генах предрасположенности к раку. Мутации зародышевой линии были выявлены у 8,5 % пациентов, в том числе у 4,4 % пациентов с лейкемией, но удивительно, что только 23 % пациентов с выявленной мутацией имели семейный анамнез, свидетельствующий о предрасположенности к раку [44].

Онкологическую настороженность должны вызывать пациенты, в семейном анамнезе которых родственники первой или второй линии страдают злокачественными новообразованиями, особенно в молодом возрасте, цитопенией, необъяснимым макроцитозом, врожденными аномалиями или характерными особенностями, связанными с наследственными синдромами неоплазии.

Мутация может возникать *de novo* у пробанда или может быть результатом мозаицизма родительских гонад, в результате которого мутация приобретает в родительских половых клетках (ооцитах или сперматозоидах). Многие гены обладают переменной пенетрантностью, и поэтому фенотип может быть молчаливым или ослабленным. Фенотипическая экспрессия сильно варьирует среди пораженных людей даже в пределах одной семьи.

Всемирная организация здравоохранения включила мутации зародышевой линии в ANKRD26, CEBPA, DDX41, ELANE, ETV6, GATA2, HAX1, RUNX1, SAMD9, SAMD9L и SRP72 как предрасполагающие к миелодиспластическим злокачественным новообразованиям [45, 46]. Также описана наследственная предрасположенность

к лимфоидным злокачественным новообразованиям, включая мутации *ETV6*, *PAX5* и *TP53* зародышевой линии [47–49].

Секвенирование по Сэнгеру для мутации в одном гене или последовательной серии генов является разумной стратегией, когда четкий клинический фенотип убедительно указывает на вероятный диагноз. Если мутация (и) была ранее идентифицирована у пробанда, тестирование дополнительных членов семьи для скрининга только на ранее идентифицированную мутацию является эффективным.

WES — мощный инструмент для оценки пациентов, у которых не были идентифицированы мутации в известных диагностических генах, и широта этого охвата может быть полезна, особенно когда традиционные целевые панели не идентифицировали причинный ген.

Заключение

Расширение знаний о генетических факторах развития злокачественных новообразований дает возможность не только персонифицировать лечение, но и разработать индивидуальную программу профилактики у здорового населения. Сбор семейного анамнеза, анализ медицинской документации, а также генетическое консультирование лиц, близкие родственники которых страдают семейными опухолевыми синдромами, позволяют более точно составить план ранней диагностики развития злокачественных новообразований. Выявление мутаций-драйверов и скрининг групп высокого риска на мутации зародышевой линии могут снизить уровень смертности среди онкологических больных. Например, программы интенсивного наблюдения обеспечивают раннюю диагностику, а профилактическое хирургическое вмешательство может снизить смертность от рака.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
- Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Front Mol Biosci.* 2018;5:76. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076
- Cancer: Fact Sheet No 297. WHO [cited 2015 March 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- Lichtenstein P., Holm N.V., Verkaslo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohort of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78–85.
- Sultanbaev A., Nasretudinov A., Sultanbaeva N., Minniakhmetov I., Menshikov K., Musin S. 12P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 5):S1220–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2171
- Sultanbaev A., Nasretudinov A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Musin Sh. Spectrum of mutations of epidermal growth factor genes in patients with lung cancer in the Republic of Bashkortostan. In: 46th Annual Meeting of Korean Cancer Association & 6th International Cancer Conference. Seoul, 2020. P. 188.
- Hemminki K., Dong C., Vahtinen P. Cancer risks to spouses and offspring in the family-cancer database. *Genet Epidemiol.* 2001;20(2): 247–57. DOI: 10.1002/1098-2272(200102)20:2<247::AID-GEPI7>3.0.CO;2-U
- Yamamoto H., Higasa K., Sakaguchi M., Shien K., Soh J., Ichimura K., et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Can Inst.* 2014;106(1):djt3382014. DOI: 10.1093/jnci/djt338
- Bell D.W., Gore I., Okimoto R.A., GodinHeymann N., Sordella R., Mulloy R., et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37(12):1315–6. DOI: 10.1038/ng1671
- Oxnard G.R., Miller V.A., Robson M.E., Azzoli C.G., Pao W., Ladanyi M., et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol.* 2012;7(6):1049–52. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318250ed9d
- Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. *Практическая онкология.* 2019;20(4):261–73. DOI: 10.31917/2004261
- Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Гордиев М.Г., Пушкарев А.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И. и др. Персонифицированный подход в ранней диагностике и профилактике злокачественных новообразований. Тезисы. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». Санкт-Петербург, 2020. 111 с.
- Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S., Chen H., Litton J.K., Potter J., et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560
- Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А. и др. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2020;16(1):65–70. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
- Prat J., Ribé A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2005;36(8):861–70. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.06.006
- Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Насретдинов А.Ф., Пушкарев А.В., Пушкарев В.А., Меньшиков К.В. и др. Определение высокопентрантных мутаций у больных раком молочной железы. *Norwegian Journal of development of the International Science.* 2020;(42-2):56–9.
- Липатов О.Н., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Опыт определения мутаций в гене PIK3CA у больных раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3 Suppl. 1). DOI: 10.18027/2224-5057
- Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1400382
- Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Миннихметов И.Р. Организация скрининга рака предстательной железы и носителей герминативных мутаций в генах BRCA1/2. Материалы XV международного конгресса Российского общества онкоурологов. М., 2020. С. 52.
- Sultanbaev A., Nasretudinov A., Sultanbaeva N., Menshikov K., Musin S., Izmailov A., et al. Hereditary prostate cancer screening. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl 3):S155. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36212-1
- Sultanbaev A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Nasretudinov A., Minniakhmetov I., Musin S., et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1 / 2 genes. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl 3):S59. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36064-X
- Axilbund J.E., Wiley E.A. Genetic testing by cancer site: pancreas. *Cancer J.* 2012;18(4):350–4. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3182624694
- Samadder N.J., Baffy N., Giridhar K.V., Couch F.J., Riegert-Johnson D. Hereditary cancer syndromes—a primer on diagnosis and management, Part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(6):1099–116. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.042
- Carrera S., Sancho A., Azkona E., Azkuna J., Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:9. DOI: 10.1186/s13053-017-0069-6
- ten Broeke S.W., Brohet R.M., Tops C.M., van der Klift H.M., Velthuisen M.E., Bernstein I., et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):319–25. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8088

- 26 Waller A., Findeis S., Lee M.J. Familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):78–83. DOI: 10.1055/s-0036-1579760
- 27 Talseth-Palmer B.A. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15(1):5. DOI: 10.1186/s13053-017-0065-x
- 28 Jelsig A.M., Qvist N., Brusgaard K., Nielsen C.B., Hansen T.P., Ousager L.B. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:101. DOI: 10.1186/1750-1172-9-101
- 29 Tavusbay C., Acar T., Kar H., Atahan K., Kamer E. The patients with Peutz-Jeghers syndrome have a high risk of developing cancer. *Turk J Surg.* 2018;34(2):162–4. DOI: 10.5152/turksurg.2017.3241
- 30 Valdez J.M., Nichols K.E., Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol.* 2017;176(4):539–52. DOI: 10.1111/bjh.14461
- 31 Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):84–8. DOI: 10.1055/s-0036-1579759
- 32 McBride K.A., Ballinger M.L., Killick E., Kirk J., Tattersall M.H., Eeles R.A., et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):260–71. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.41
- 33 Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M., Charbonnier C., Ferry P., Belotti M., et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
- 34 Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. DOI: 10.1002/cncr.30248
- 35 Fortuno C., James P., Spurdle A.B. Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1764–73. DOI: 10.1002/humu.23656
- 36 Zhang K., Zhou J., Zhu X., Luo M., Xu C., Yu J., et al. Germline mutations of PALB2 gene in a sequential series of Chinese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):865–73. DOI: 10.1007/s10549-017-4425-z
- 37 Norton J.A., Krampitz G., Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(4): 795–832. DOI: 10.1016/j.soc.2015.06.008
- 38 Goudet P., Dalac A., Le Bras M., Cardot-Bauters C., Niccoli P., Lévy-Bohbot N., et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568–77. DOI: 10.1210/jc.2014-3659
- 39 Norton J.A., Kinz P.L. Multiple endocrine neoplasias. In: DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (editors). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* LWW; 2015. P. 1227–34.
- 40 Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2. 1999 Sep 27 [updated 2019 Aug 15]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. (editors). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301434
- 41 Tomuschat C., Puri P. RET gene is a major risk factor for Hirschsprung's disease: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:701–10. DOI: 10.1007/s00383-015-3731-y
- 42 Rajagopala S.V., Vashee S., Oldfield L.M., Suzuki Y., Venter J.C., Telenti A., et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(4):226–34. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249
- 43 Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015;348:80–6. DOI: 10.1126/science.aaa4972
- 44 Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
- 45 University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016;128(14):1800–13. DOI: 10.1182/blood-2016-05-670240
- 46 Poggi M., Canault M., Favier M., Turro E., Sautier P., Ghaloussi D., et al. Germline variants in ETV6 underlie reduced platelet formation, platelet dysfunction and increased levels of circulating CD34+ progenitors. *Haematologica.* 2017;102(2):282–94. DOI: 10.3324/haematol.2016.147694
- 47 Melazzini F., Palombo F., Balduini A., De Rocco D., Marconi C., Noris P., et al. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(11):1333–42. DOI: 10.3324/haematol.2016.147496
- 48 Hyde R.K., Liu P.P. Germline PAX5 mutations and B cell leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(10):1104–5. DOI: 10.1038/ng.2778
- 49 Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M., Naqvi K., Kadia T.M., Takahashi K., et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210

References

- 1 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. State of cancer care for population in Russia in 2019. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.).
- 2 Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Front Mol Biosci.* 2018;5:76. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076
- 3 Cancer: Fact Sheet No 297. WHO [cited 2015 March 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- 4 Lichtenstein P., Holm N.V., Verksalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohort of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78–85.
- 5 Sultanbaev A., Nasretdinov A., Sultanbaeva N., Minniakhmetov I., Menshikov K., Musin S. I2P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 5):S1220–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2171
- 6 Sultanbaev A., Nasretdinov A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Musin S. Spectrum of mutations of epidermal growth factor genes in patients with lung cancer in the Republic of Bashkortostan. In: 46th Annual Meeting of Korean Cancer Association & 6th International Cancer Conference. Seoul, 2020. P. 188.
- 7 Hemminki K., Dong C., Vaitinen P. Cancer risks to spouses and offspring in the family-cancer database. *Genet Epidemiol.* 2001;20(2): 247–57. DOI: 10.1002/1098-2272(200102)20:2<247::AID-GEPI7>3.0.CO;2-U
- 8 Yamamoto H., Higasa K., Sakaguchi M., Shien K., Soh J., Ichimura K., et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Can Inst.* 2014;106(1):djt3382014. DOI: 10.1093/jnci/djt338
- 9 Bell D.W., Gore I., Okimoto R.A., GodinHeymann N., Sordella R., Mulloy R., et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37(12):1315–6. DOI: 10.1038/ng1671
- 10 Oxnard G.R., Miller V.A., Robson M.E., Azzoli C.G., Pao W., Ladanyi M., et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol.* 2012;7(6):1049–52. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318250ed9d
- 11 Imyanitov E.N. The role of molecular genetic diagnosis in clinical oncology. *Practical oncology.* 2019;20(4):261–73 (In Russ.). DOI: 10.31917/2004261
- 12 Sultanbaev A.V., Nasretdinov A.F., Gordiev M.G., Pushkarev A.V., Musin S.I., Sultanbaeva N.I., et al. Personalized approach to early diagnosis and prevention of malignant neoplasms. Abstracts. VI St. Petersburg International Oncology Forum “White Nights 2020”. Saint Petersburg; 2020. 111 p. (In Russ.).
- 13 Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S., Chen H., Litton J.K., Potter J., et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560
- 14 Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin S.I., Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., et al. Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and therapy effectiveness in triple-negative breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2020;16(1):65–70 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
- 15 Prat J., Ribé A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2005;36(8):861–70. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.06.006
- 16 Musin S.H., Sultanbaeva N., Nasretdinov A., Pushkarev A., Pushkarev V., Menshikov K., et al. Determination of high penetrant mutations in breast cancer patients. *Norweg J Develop Int Sci.* 2020;(42-2):56–9 (In Russ.).
- 17 Lipatov O.N., Sultanbaeva N.I., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. Experience in detecting PIK3CA mutations in patients with breast cancer in the Republic of Bashkortostan. *Malignant tumors.* 2020;10(3 Suppl. 1) (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057
- 18 Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1400382
- 19 Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Sultanbaeva N.I., Musin S.I., Minniakhmetov I.R. Management of screening of prostate cancer and

- carriers with mutations of the BRCA1/2 genes. Proceedings of the XV International Congress of the Russian Society of Urologic oncologists. Moscow; 2020. P. 52 (In Russ.).
- 20 Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Menshikov K., Musin S., Izmailov A., et al. Hereditary prostate cancer screening. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl 3):S155. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36212-1
 - 21 Sultanbaev A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Minnikhmetov I., Musin S., et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1 / 2 genes. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl 3):S59. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36064-X
 - 22 Axilbund J.E., Wiley E.A. Genetic testing by cancer site: pancreas. *Cancer J.* 2012;18(4):350–4. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3182624694
 - 23 Samadder N.J., Baffy N., Giridhar K.V., Couch F.J., Riegert-Johnson D. Hereditary cancer syndromes-a primer on diagnosis and management, Part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(6):1099–116. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.042
 - 24 Carrera S., Sancho A., Azkona E., Azkuna J., Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:9. DOI: 10.1186/s13053-017-0069-6
 - 25 ten Broeke S.W., Brohet R.M., Tops C.M., van der Klift H.M., Velthuisen M.E., Bernstein I., et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):319–25. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8088
 - 26 Waller A., Findeis S., Lee M.J. Familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):78–83. DOI: 10.1055/s-0036-1579760
 - 27 Talseth-Palmer B.A. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15(1):5. DOI: 10.1186/s13053-017-0065-x
 - 28 Jelsig A.M., Qvist N., Brusgaard K., Nielsen C.B., Hansen T.P., Ousager L.B. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:101. DOI: 10.1186/1750-1172-9-101
 - 29 Tavusbay C., Acar T., Kar H., Atahan K., Kamer E. The patients with Peutz-Jeghers syndrome have a high risk of developing cancer. *Turk J Surg.* 2018;34(2):162–4. DOI: 10.5152/turksurg.2017.3241
 - 30 Valdez J.M., Nichols K.E., Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol.* 2017;176(4):539–52. DOI: 10.1111/bjh.14461
 - 31 Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):84–8. DOI: 10.1055/s-0036-1579759
 - 32 McBride K.A., Ballinger M.L., Killick E., Kirk J., Tattersall M.H., Eeles R.A., et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):260–71. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.41
 - 33 Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M., Charbonnier C., Ferry P., Belotti M., et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
 - 34 Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. DOI: 10.1002/cncr.30248
 - 35 Fortuno C., James P., Spurdle A.B. Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1764–73. DOI: 10.1002/humu.23656
 - 36 Zhang K., Zhou J., Zhu X., Luo M., Xu C., Yu J., et al. Germline mutations of PALB2 gene in a sequential series of Chinese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):865–73. DOI: 10.1007/s10549-017-4425-z
 - 37 Norton J.A., Krampitz G., Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(4): 795–832. DOI: 10.1016/j.soc.2015.06.008
 - 38 Goudet P., Dalac A., Le Bras M., Cardot-Bauters C., Niccoli P., Lévy-Bohbot N., et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568–77. DOI: 10.1210/jc.2014-3659
 - 39 Norton J.A., Kinz P.L. Multiple endocrine neoplasias. In: DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (editors). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* LWW; 2015. P. 1227–34.
 - 40 Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2. 1999 Sep 27 [updated 2019 Aug 15]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. (editors). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301434
 - 41 Tomuschat C., Puri P. RET gene is a major risk factor for Hirschsprung's disease: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:701–10. DOI: 10.1007/s00383-015-3731-y
 - 42 Rajagopala S.V., Vashee S., Oldfield L.M., Suzuki Y., Venter J.C., Telenti A., et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(4):226–34. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249
 - 43 Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015;348:80–6. DOI: 10.1126/science.aaa4972
 - 44 Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
 - 45 University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016;128(14):1800–13. DOI: 10.1182/blood-2016-05-670240
 - 46 Poggi M., Canault M., Favier M., Turro E., Saultier P., Ghalloussi D., et al. Germline variants in ETV6 underlie reduced platelet formation, platelet dysfunction and increased levels of circulating CD34+ progenitors. *Haematologica.* 2017;102(2):282–94. DOI: 10.3324/haematol.2016.147694
 - 47 Melazzini F., Palombo F., Balduini A., De Rocco D., Marconi C., Noris P., et al. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(11):1333–42. DOI: 10.3324/haematol.2016.147496
 - 48 Hyde R.K., Liu P.P. Germline PAX5 mutations and B cell leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(10):1104–5. DOI: 10.1038/ng.2778
 - 49 Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M., Naqvi K., Kadia T.M., Takahashi K., et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210

Россия, 603003, г. Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5.

