



ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 8

№3

2021

Москва



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2021 г.

| МНИОИ им. П.А.Герцена | | |
|--|---|---|
| Дата проведения | Наименование мероприятия | Организация |
| 22 – 23 октября | III Съезд онкологов Московской области | МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва |
| 9 ноября | Конференция Тема: Торакобдоминальная онкология | МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва |
| 12 – 13 ноября | Школа онкологов и радиологов (ЮФО) | МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва |
| 19 – 20 ноября | Всероссийская научно-практическая конференция Тема: Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы | МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва |
| 25 – 26 ноября (2 дня) | XI всероссийская научно-практическая конференция «Современные аспекты гематологии и гепатологии» Тема: Гематология, заболевания печени | ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, онлайн-конференция |
| 07 – 08 октября 25 – 26 ноября 16 – 17 декабря | Региональные научно-практические конференции Тема: Школа по комбинированным методам лечения в онкологии: Малоинвазивные технологии в онкохирургии (онкоурология, торако-абдоминальная онкохирургия, хирургия молочной железы) и вопросы лекарственной терапии | ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Саратов МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», г. Пермь |
| Октябрь | Региональные конференции Тема: Сложные и нерешённые проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии | ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа |
| Ноябрь | Всероссийская научно-практическая конференция Тема: Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы | МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва |
| Декабрь | Региональные конференции Тема: Сложные и нерешённые проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии | ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», г. Ярославль |
| МРНЦ им. А.Ф.Цыба | | |
| Дата проведения | Наименование мероприятия | Организация |
| 25 ноября (1 день) | Ежегодная научно-практическая конференция Тема: Радиация и организм | МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск |
| 26 ноября (1 день) | VII Конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба Тема: Перспективные направления онкологии и радиологии | МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск |

ISSN: 2409-2231 (Печ.)

ISSN: 2410-1893 (Сет.)

Исследования и практика в медицине (Issled. prakt. med.)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Входит в ядро РИНЦ, в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

«Исследования и Практика в Медицине»:

рецензируемый научно-практический журнал, ежеквартальное, профессиональное, медицинское издание, в котором отражаются результаты новейших исследований в области медицинских и медико-биологических наук, организации здравоохранения, фундаментальных и прикладных исследований.

Цель:

публиковать современную информацию о научных достижениях в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля.

Задачи:

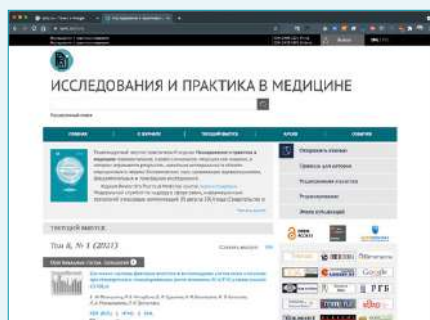
документирование информации о новейших клинических исследованиях и достижениях ведущих специалистов медицинской отрасли. Предоставление современной научной информации в открытом доступе для студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей общей практики и различных специальностей.

В журнале размещаются публикации различных рубрик:

обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения

Журнал принимает к публикации:

оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом

Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий:

- 14.01.12 Онкология (биологические науки)
- 14.01.12 Онкология (медицинские науки)
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)
- 14.01.17 Хирургия (медицинские науки)
- 14.01.23 Урология (медицинские науки)
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, д. 31, стр. 2

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
ПИ № ФС 77-58913 от 05.08.2014 – печатное издание.
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.
Подписка: подписка на журнал осуществляется через
систему электронной редакции на сайте.
Цена свободная.

Учредители:

Каприн А.Д.
Костин А.А.
Казьменко Е.В.

Адрес редакции

125284, Россия, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 (495) 741-90-10
Сайт: www.rpmj.ru

За достоверность сведений, указанных в рекламных
объявлениях, ответственность несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может несовпадать с мнением
авторов.

Опубликовано 24.09.2021



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович, к.м.н., МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович, Типография П-Центр, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Балькова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А.М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гончаров Николай Гаврилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П.Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение Химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН», Москва, Россия

Сельцовский Андрей Петрович, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национального онкологического центра, Пекин, Китай

Юматов Евгений Антонович, д.м.н., проф., академик Международной АН (IAS), член президиума российского отделения Международной АН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К.Анохина», Москва, Россия

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences. Is also included in the RSCI, in the Russian Science Citation Index on the Web of Science platform.

"Research and Practical Medicine Journal":
a peer-reviewed scientific and practical journal, a quarterly, professional, medical publication that reflects the results of the latest researches in the field of medical and biomedical sciences, health organization, basic and applied research.

Purpose:
to publish up-to-date information about scientific achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases.

Tasks:
document information about the latest clinical trials and achievements of leading specialists in the medical industry. Providing up-to-date scientific information in open access for medical students, clinical residents, postgraduates and general practitioners and various specialties.

The journal contains publications of various categories:
literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods

The journal accepts for publication:
original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.



www.rpmj.ru

Open Access Journal



Scientific specialties and their corresponding branches of science, for which the publication is included in the list of peer-reviewed scientific publications:

- 14.01.12 Oncology (biological Sciences)
- 14.01.12 Oncology (medical Sciences)
- 14.01.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (medical Sciences)
- 14.01.17 Surgery (medical Sciences)
- 14.01.23 Urology (medical Sciences)
- 14.02.03 Public health and health care (medical Sciences)
- 14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology (biological Sciences)

The "Research and Practical Medicine Journal" is presented in the following databases and reference publications:
RSCI (Russian science citation index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1st Vladimirskaya str.,
Moscow 111401, Russia

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.

PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print
EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian
E-mail: info@rpmj.ru
Telephone: +7 (495) 741-90-10
www.rpmj.ru

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 24.09.2021



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, P.A.Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Peoples Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples Friendship University of Russia,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre. Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Peoples Friendship
University of Russia, Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A.F.Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples
Friendship University of Russia, P.A.Hertsen
Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research
Radiological Centre, Moscow, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by «P-Center», Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of
the Russian Federation, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,
Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research
Mordovian State University named after N.P.Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade,
Serbia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the
Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), N.N.Blokhin National Medical Research Centre of
Oncology, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M.Sechenov First Moscow
State Medical University, Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute, Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I.M.Sechenov First Moscow State Medical University,
M.P.Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department,
Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital,
Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics
and Optics, Saint Petersburg, Russia, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk,
Russia

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A.F.Tsyb Medical Radiological Research
Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education on the basis of the N.N.Blokhin National Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute,
Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N.A.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and
Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological
Center, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N.I.Vavilov Institute of General Genetics of the
Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Andrey P. Seltsovskiy, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M.Sechenov First Moscow State
Medical University, Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Evgeniy A. Yumatov, Dr. Sci. (Med.), Prof., academician of the International Academy
of Sciences (IAS), member of the Presidium of the Russian Branch of the International
Academy of Sciences, P.K.Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow,
Russia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.A.Lopatkin Scientific Research
Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical
Research Radiological Center, Moscow, Russia

Original Articles

Oncology

Neuropsychological features of patients of reproductive age diagnosed with breast cancer at the stage of surgical treatment using xenon-oxygen therapy
D.A.Rozenko, A.I.Shikhlyarova, L.N.Vashchenko, N.N.Popova, Yu.Yu.Arapova, A.Yu.Ardzha, A.A.Korobov 10

Data analysis of high-throughput sequencing and microarray to identify key signatures of microribonucleic acids in glioblastoma
A.A.Pushkin, N.N.Timoshkina, D.Yu.Gvaldin, E.A.Dzhenkova 21

Radiodiagnosis, radiotherapy

Breast cancer screening during the adverse COVID-19 epidemiological situation
K.S.Drzhevetskaya, G.P.Korzhenkova 34

Urology

Molecular genetic changes in kidney tissue in patients with COVID-19
G.A.Demyashkin, A.M.Mingazov, E.A.Kaprina, V.I.Shchekin, P.V.Shegay 45

Optimization of laparoscopic ureteral repair with a buccal graft in case of its extended strictures and obliterations
A.A.Volkov, N.V.Budnik, O.N.Zuban 52

Morphological testicular changes following the experimental inguinal hernia repair modeling
N.G.Kulchenko 62

Reviews

Key components of enhanced recovery after surgery protocol in lung cancer surgery
A.K.Kachur, V.K.Lyadov 70

General views on treatment technologies for patients with incisional ventral hernia
E.E.Lukoyanychev, S.G.Izmajlov, V.A.Emelyanov, O.S.Kolchina, A.I.Rotkov, M.N.Kiselyov 84

The role of biomarkers of acute kidney injury in predicting functional outcomes of surgical treatment of patients with localized kidney cancer
I.O.Dementev, K.M.Nyushko, O.B.Karyakin, V.S.Chaikov, A.V.Troyanov, I.N.Zaborskii, E.O.Shchukina 97

Breast reconstruction with deep inferior epigastric artery perforator flap (DIEP-flap). History of development
I.S.Duadze, A.D.Zikiryakhodzhaev, A.S.Sukhotko, M.V.Starkova, F.N.Usov, D.V.Bagdasarova, D.Sh.Dzhabrailova, Sh.G.Khakimova 108

On mechanisms of antitumor action of tropolon series compounds
G.V.Zhukova, E.A.Lukbanova, T.P.Protasova, E.V.Zaikina, A.A.Kiblitckaya 118

Clinical case reports

Difficult cases of differential diagnosis of acute appendicitis
L.A.Otdelnov, A.M.Mastyukova 133

Оригинальные статьи

Онкология

Нейропсихологические особенности пациенток репродуктивного возраста с диагнозом рак молочной железы на этапе хирургического лечения с применением ксенон-кислородной терапии
Д.А.Розенко, А.И.Шихлярова, Л.Н.Ващенко, Н.Н.Попова, Ю.Ю.Арапова, А.Ю.Арджа, А.А.Коробов 10

Анализ данных высокопроизводительного секвенирования и микрочипов для идентификации ключевых сигнатур микрорибонуклеиновых кислот в глиобластоме
А.А.Пушкин, Н.Н.Тимошкина, Д.Ю.Гвалдин, Е.А.Дженкова 21

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Проведение скрининга рака молочной железы в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19
К.С.Држевецкая, Г.П.Корженкова 34

Урология

Молекулярно-генетические изменения ткани почек пациентов с COVID-19
Г.А.Демяшкин, А.М.Мингазов, Е.А.Каприна, В.И.Щекин, П.В.Шегай 45

Оптимизация лапароскопической пластики мочеточника буккальным графтом при его протяженных стриктурах и облитерациях
А.А.Волков, Н.В.Будник, О.Н.Зубань 52

Морфологические изменения в яичке после моделирования пластики паховой грыжи в эксперименте
Н.Г.Кульченко 62

Обзоры

Основные компоненты протокола ускоренного выздоровления в хирургии опухолей легкого
А.К.Качур, В.К.Лядов 70

Общий взгляд на технологии профилактики и лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами
Е.Е.Лукоянычев, С.Г.Измайлов, В.А.Емельянов, О.С.Колчина, А.И.Ротков, М.Н.Киселёв 84

Роль биомаркеров острого повреждения почек в прогнозировании функциональных результатов хирургического лечения у больных локализованным раком почки
И.О.Дементьев, К.М.Нюшко, О.Б.Карякин, В.С.Чайков, А.В.Троянов, И.Н.Заборский, Е.О.Щукина 97

Реконструкция молочной железы с использованием лоскута на перфоранте глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP-flap). История развития
И.С.Дуадзе, А.Д.Зикирходжаев, А.С.Сухотько, М.В.Старкова, Ф.Н.Усов, Д.В.Багдасарова, Д.Ш.Джабраилова, Ш.Г.Хакимова 108

О механизмах противоопухолевого действия соединений трополонового ряда
Г.В.Жукова, Е.А.Лукбанова, Т.П.Протасова, Е.В.Заикина, А.А.Кублицкая 118

Клиническое наблюдение

Трудные случаи дифференциальной диагностики острого аппендицита
Л.А.Отдельнов, А.М.Мастюкова 133



НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КСЕНОН-КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ

Д.А.Розенко¹, А.И.Шихлярова¹, Л.Н.Ващенко¹, Н.Н.Попова^{1,2*}, Ю.Ю.Арапова¹, А.Ю.Арджа^{1,2}, А.А.Коробов¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
2. ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Цель исследования. Изучить функциональные изменения нейропсихологического статуса пациенток репродуктивного возраста со впервые диагностированным раком молочной железы (РМЖ) и оценить возможность применения ксенон-кислородной терапии для коррекции нарушений.

Пациенты и методы. В исследование были включены 60 пациенток репродуктивного возраста с диагностированным РМЖ, находившиеся на хирургическом лечении в отделении опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2018 по 2020 гг. Основная группа: 30 пациенток с диагнозом РМЖ, прошедшие курс ксенон-кислородной терапии в раннем послеоперационном периоде. Контрольная группа: 30 пациенток с диагнозом РМЖ, без применения данной терапии. Функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) оценивали по данным биоэлектрической активности электроэнцефалографии (ЭЭГ). Итоговая оценка физиологического и психологического состояния пациенток проведена с использованием стандартизированных опросников качества жизни – ESAS, MOS-SF-36. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.

Результаты. В данном исследовании установлены статистически значимые отличия, в оценке субъективных показателей: так в группе пациенток с применением ксенон-кислородной терапии наблюдалось улучшение самочувствия в 2,6 раза, снижение подавленности в 2,3 раза, тревожности в 1,9 раза ($p < 0,05$). На фоне улучшения психофизиологического состояния на ЭЭГ отмечено значимое увеличение мощности медленных дельта- и тета-ритмов, прирост мощности альфа-ритма и снижение мощности бета-ритма, тогда как у пациенток контрольной группы отмечено только снижение мощности бета-ритма.

Заключение. Применение курса ксенон-кислородной терапии способствует нормализации субъективного ощущения физического и психологического здоровья, повышению жизненной и социальной активности. Изменение показателей биоэлектрической активности мозга и улучшение психофизиологического состояния происходят на фоне изменения активности мозга, вызванного нормализующим влиянием ксенона.

Ключевые слова:

рак молочной железы, нейропсихологический статус, электроэнцефалография, корковая активность мозга, реабилитация, ксенон-кислородная терапия.

Для цитирования

Розенко Д.А., Шихлярова А.И., Ващенко Л.Н., Попова Н.Н., Арапова Ю.Ю., Арджа А.Ю., Коробов А.А. Нейропсихологические особенности пациенток репродуктивного возраста с диагнозом рак молочной железы на этапе хирургического лечения с применением ксенон-кислородной терапии. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 10-20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-1>

Для корреспонденции

Попова Наталья Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Информация о финансировании. Работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 04.03.2021, Рецензия (1) 09.04.2021, Рецензия (2) 11.04.2021, Опубликовано 24.09.2021

NEUROPSYCHOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE DIAGNOSED WITH BREAST CANCER AT THE STAGE OF SURGICAL TREATMENT USING XENON-OXYGEN THERAPY

D.A.Rozenko¹, A.I.Shikhlyarova¹, L.N.Vashchenko¹, N.N.Popova^{1,2*}, Yu.Yu.Arapova¹, A.Yu.Ardzha^{1,2}, A.A.Korobov¹

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-don 344022, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To study functional changes in the neuropsychological status of reproductive age patients with newly diagnosed breast cancer and to assess the possibility of using xenon-oxygen therapy to correct disorders.

Patients and methods. This study included 60 reproductive age patients with newly diagnosed breast cancer who were undergoing surgical treatment at the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia from 2018 to 2020. The main group included 30 patients with breast cancer diagnosed at the surgical stage of combined treatment, who underwent a rehabilitation course of xenon-oxygen therapy in the early postoperative period. The control group was formed from patients with the same diagnosis, without the use of this therapy. The functional state of the central nervous system in all patients was assessed by the parameters of the electroencephalography (EEG) bioelectrical activity. For the final assessment of the physiological and psychological state of the patients, a standardized questionnaires of the quality of life – ESAS, MOS-SF-36, were used. Statistical data processing was performed using the Statistica 10 software package.

Results. During the study, statistically significant differences were found in the assessment of subjective indicators, so in the group of patients using xenon-oxygen therapy, there was an improvement in well-being by 2.6 times, a decrease in depression by 2.3 times, a decrease in symptoms of nausea by 3 times, anxiety 1.9 times ($p < 0.05$). Against the background of an improvement in the psychophysiological state, the EEG showed a significant increase in the power of slow delta and theta rhythms, an increase in the power of the alpha rhythm and a decrease in the power of the beta rhythm, while in the patients of the control group only a decrease in the power of the beta rhythm was noted.

Conclusion. The early postoperative period in patients with newly diagnosed breast cancer is characterized by the formation of a depressive symptom complex. The use of a course of xenon-oxygen therapy contributes to the normalization of the subjective feeling of physical and psychological health, increasing vital and social activity. Changes in the indicators of brain bioelectric activity and an improvement in psychophysiological state occur against the background of changes in brain activity caused by the normalizing effect of xenon.

Keywords:

breast cancer, neuropsychological status, EEG, cortical brain activity, rehabilitation, xenon-oxygen therapy.

For citation

Rozenko D.A., Shikhlyarova A.I., Vashchenko L.N., Popova N.N., Arapova Yu.Yu., Ardzha A.Yu., Korobov A.A. Neuropsychological features of patients of reproductive age diagnosed with breast cancer at the stage of surgical treatment using xenon-oxygen therapy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 10-20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-1>

For correspondence

Natalia N. Popova – anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation, assistant at the Department of Oncology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Address: 29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-don 344022, Russian Federation

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Information about funding. The work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития клинической онкологии актуальной остается проблема выбора оптимальной тактики лечения и медицинской реабилитации женщин с опухолевой патологией репродуктивных органов, в том числе с локализацией злокачественного процесса в молочной железе. Несомненно, за последнее десятилетие достигнуты успехи в терапии данной патологии, однако, рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным злокачественным заболеванием. В 2018 г. в мире зарегистрировано на 24 % больше впервые выявленных случаев РМЖ. Превалирование данной патологии в пременопаузальном и молодом возрасте наблюдается в странах с высоким уровнем дохода и представляет собой значимую общественную проблему, обусловленную потерей социально-активной категории женщин, достигших определенного экономического и семейного благосостояния. Безусловно, рост заболеваемости РМЖ способствует эффективному поиску новых подходов в системном противоопухолевом лечении с активной интеграцией сопроводительной и альтернативной медицинской помощи [1-4].

Известно, что диагностирование злокачественного процесса у большинства пациентов вызывает страх смерти и характеризуется сверхсильными переживаниями, которые приводят к стрессовой или экстремально-кризисной ситуации с разрушением привычной картины жизни и угрозой развития психической травматизации [5]. По данным различных авторов, онкологические пациенты расставляют жизнеутверждающие акценты с приоритетом на неблагоприятную и неудачно сложившуюся жизнь, бессмысленность существования с ощущением душевного дисбаланса, что, несомненно, приводит к изменениям в сфере общения, в социальном и семейном статусе [6]. Данные изменения психологического равновесия у пациенток с патологией молочных желез обусловлены осознанием проблемы, связанной с калечащей операцией, возможной инвалидизацией, угрозой утраты женственности и привлекательности. Хирургическое вмешательство с удалением опухолевого очага является одним из важных компонентов противоопухолевого лечения пациенток с диагнозом РМЖ. Условиями для выполнения органосохраняющих операций являются характер роста опухоли, стадия и особенности анатомического расположения опухолевого процесса [7]. Несмотря на широкое применение пластического компонента хирургического лечения тотальное удаление молочной железы с регионарным лимфатическим коллектором не всегда позволяет достичь удовлетворительного косметического эффекта. В исследовании 2015 г. авторы показали, что уровень депрессии

и тревоги значимо выше у пациенток с диагнозом РМЖ, имеющих выраженный послеоперационный дефект в отличие от пациенток с удачным исходом реконструктивно-пластической операции [8]. Измененный психологический фон, неудовлетворенность эстетическим результатом операции, ожидание негативных последствий противоопухолевого лечения способствуют формированию патологического симптомокомплекса у женщин, течение которого в репродуктивном возрасте отличается особой тяжестью проявлений психологических дисфункций.

Принципы современных медицинских технологий и инновационные подходы восстановительного этапа медицинской реабилитации должны обеспечивать единство психосоциальных и биологических методов, а также всецело учитывать динамику изменений функционального и психоэмоционального состояния онкологического пациента [9]. Своевременная и необходимая медицинская помощь в терапии депрессивного состояния играет важную роль в увеличении продолжительности и улучшении качества жизни онкологических пациентов что, несомненно, способствует стабилизации процесса и повышению выживаемости при РМЖ [4]. Иными словами, основные позиции сопроводительной терапии пациенток с впервые диагностированным РМЖ должны быть направлены на купирование негативной психоэмоциональной симптоматики на всех этапах лечения, в том числе в раннем послеоперационном периоде.

Различные лечебно-восстановительные программы с использованием методик психологической релаксации и аутотренинга, фитотерапия, лечебная физкультура и массаж, не всегда оказывают ожидаемый эффект в нормализации нарушенного психоэмоционального и нейровегетативного статуса [10].

Инновационные технологии и новейшие достижения фармакологии дают возможность расширить спектр методов и лекарственных препаратов в терапии различных патологических состояний, в том числе у онкологических больных. Так, разнообразные биологические свойства и функциональные эффекты инертных газов нашли применение в различных отраслях медицины. Использование кислородно-гелиевых смесей улучшает диффузию кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану, нивелирует симптомы одышки, что активно используется в клинической практике при лечении больных с бронхолегочными заболеваниями. Перспективными направлениями в экстремальной и космической медицине является применение кислородно-аргоновых и кислородно-криптоновых смесей для создания безопасной газовой среды с заданными физическими свойствами [11]. Смесь медицинского ксенона и кислорода оказалась наиболее востребо-

вана в различных областях современной медицины. Разнонаправленность оказываемого действия ксенона определяется соотношением его с кислородом в разных концентрациях с проявлением анестезирующего и анальгезирующего действия. Важным физико-химическим свойством ксенона является его способность изменять агрегатное состояние фосфолипидов как основного компонента синоптического звена с развитием обратимого процесса передачи нервного импульса [12]. На уровне нейроэндокринной регуляции эффект от воздействия ксенона клинически проявляется ноотропным, антигипоксическим, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием. Рациональное использование ксенон-кислородной терапии в раннем послеоперационном периоде определяется свойством газовой смеси в нормализации психоэмоционального состояния пациентов, в том числе способностью нивелировать эмоциональный компонент болевых ощущений [13]. Сопроводительная терапия с применением ксенона в онкологии показала свою эффективность в улучшении функционального состояния пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга на этапах комбинированного лечения, в онкогинекологии с целью редукции эстрогендефицитных состояний после гормонредуцирующих операций, в качестве обезболивающего средства при выраженном болевом синдроме, обусловленном прогрессирующим опухолевым процессом [14-16].

Однако детальное изучение патофизиологических изменений происходящих в организме пациенток с впервые диагностированным РМЖ в репродуктивном возрасте на этапе хирургического лечения, а также возможность купирования негативной симптоматики с применением терапии ксенон-кислородной смесью в раннем послеоперационном периоде заслуживают дальнейшего рассмотрения.

Цель исследования: изучить функциональные изменения нейропсихологического статуса пациенток репродуктивного возраста с впервые диагностированным РМЖ и оценить возможность применения ксенон-кислородной терапии для коррекции нарушений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 60 пациенток в возрастном диапазоне 27-45 лет с впервые диагностированным РМЖ находившиеся на плановом хирургическом лечении в отделении опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2018 по 2020 гг. У всех женщин, в соответствии с этическими стандартами Декларации Хельсинки (1964 г., в редакции 2013 г.) было получено информированное

согласие на проведение исследования и обработку персональных данных. Проводимое исследование утверждено протоколом экспертизы по этике данного государственного медицинского учреждения.

Все пациентки разделены на две группы, где основная группа представлена 30 пациентками с диагнозом РМЖ на хирургическом этапе комбинированного лечения, прошедшими восстановительный курс терапии ксенон-кислородной смесью (ККС) в раннем послеоперационном периоде. Контрольная группа сформирована из пациенток с аналогичным диагнозом, без применения курса данной терапии. Наличие психических заболеваний и проведение неоадьювантной химиотерапии являлись исключением из исследования.

В основной группе возрастная медиана составила 38 лет, средний возраст $42,3 \pm 1,7$, диапазон 29-45 лет, с хирургическим лечением в объеме: мастэктомия по Маддену – у 12 (39,9 %) пациенток, подкожная мастэктомия с реконструкцией – у 12 (39,9 %) пациенток, радикальная резекция с реконструкцией – у 6 (20,2 %) пациенток. Контрольную группу составили 30 пациенток, с диагнозом РМЖ и возрастной медианой 37 лет, в среднем возрасте $41,1 \pm 1,6$ лет, в диапазоне 27-45 лет, с хирургическим лечением в объеме: мастэктомия – у 13 (43,3 %) пациенток, подкожная мастэктомия с реконструкцией – у 12 (39,9 %) пациенток, радикальная резекция с реконструкцией – у 5 (16,8 %) пациенток, без терапии ККС. Морфологические данные в группах представлены преимущественным выявлением инфильтрирующей карциномы у 91,5 % пациенток. По классификации TNM, 2011 распространенность злокачественного опухолевого процесса представлена в основной группе: pT1N1M0 6 (19,9 %), pT2N1M0 23 (76,7 %), pT3N0M0 1 (3,4 %); в контрольной: pT1N1M0 2 (6,8 %), pT2N1M0 26 (86,4 %), pT3N0M0 2 (6,8 %). По всем показателям группы сопоставимы, различия в показателях статистически не достоверны ($p < 0,2$).

Объективные и субъективные показатели оценивали и анализировали на нескольких этапах исследования: исходный уровень показателей, до начала хирургического этапа комбинированного лечения, затем, на 1-е сутки после проведенного радикального хирургического вмешательства на молочной железе и на 10-е сутки после завершения лечения.

Курс терапии ксенон-кислородной смесью (ККС) состоял из пяти ингаляционных процедур, осуществляемых врачами, имеющими сертификат по медицинской технологии «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз ксенона марки «Ксе-Мед»». Для создания более эффективного дозового режима нами была изменена концепция методики с учетом принципов научно-обоснованной теории

общих неспецифических адаптационных реакций организма. Данная теория основана на представлениях о многоуровневой периодической системе реагирования организма и направлена на моделирование адаптационного ответа функциональных систем пациента. Получение сбалансированной ответной реакции организма на воздействие достигается соблюдением экспериментально разработанных принципов активационной терапии. Использование принципа экспоненциального режима основано на нелинейности биологических систем, при котором скорость изменения дозы воздействия пропорциональна значению данной величины, умноженной на постоянный коэффициент. Применение экспоненциального режима показано при остром и хроническом стрессе [17]. В нашем исследовании действующим фактором восстановительной терапии являлось применение ксенон-кислородной смеси, где дозирование ксенона рассчитывали при использовании экспоненты с коэффициентом 0,7-0,8. Для обеспечения ксеноновой ингаляции использовали терапевтический контур с регулировкой газовых потоков и газоанализатор комбинированный медицинский «ГКМ-03-Инсовт» для определения состава бинарной газовой смеси. Ингаляционная смесь содержала

медицинский кислород 35-40 % и ксенон в 15-16 % с поддержанием заданной концентрации в течение 25 мин. Последующие ингаляции имели принципиальные изменения с приращиванием концентрации ксенона до 18-20 %, а затем до 20-22 % при сокращении временной экспозиции до 20 мин. и в заключительной процедуре до 10 мин. [14]. Эффективность ингаляционной процедуры оценивали по клиническим признакам поверхностного сна, размеренного дыхания и снижению исходной частоты сердечных сокращений.

Для определения субъективной динамики психоэмоционального состояния пациенток с диагнозом РМЖ после хирургического лечения на 1-е и 10-е сутки, нами был использован рекомендованный в оценке функционального состояния онкологических больных стандартизированный опросник The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS). Анализ показателей девяти наиболее встречаемых клинических симптомов (тревожность, подавленность, слабость, боль, нарушение сна, аппетита и общего состояния, тошнота, одышка) у онкологических больных оценивали по степени интенсивности в баллах от 1 до 10: 1-3 балла – симптомы активно не выявлены; 4-6 баллов – симптомы имеют умеренный характер; 7-10

Таблица 1. Показатели стандартизированного опросника ESAS у пациенток с диагнозом РМЖ на этапе хирургического лечения

Table 1. Indicators of the standardized ESAS questionnaire in patients with BC at the stage of surgical treatment

| Показатель / Indicator | После операции (1-е сутки после операции), n = 60 / After surgical procedure (1 st day after surgery), n = 60 | | Основная группа (10-е сутки после операции), n = 30 / Main group (10 th day after the surgery), n = 30 | | Контрольная группа (10-е сутки после операции), n = 30 / Control group (10 th day after surgery), n = 30 | | p |
|---|---|----------------|--|----------------|--|----------------|------|
| | % | баллы / points | % | баллы / points | % | баллы / points | |
| Плохое самочувствие / Feeling unwell | 62,4 | 4,1 ± 1,2 | 22,9 | 3,1 ± 1,1 | 58,4 | 6,9 ± 0,6* | 0,01 |
| Боль / Pain | 39,9 | 4,8 ± 1,8 | 6,3 | 2,0 ± 0,1 | 10,4 | 2,2 ± 1,2 | 0,7 |
| Одышка / Dyspnea | 16,5 | 0,6 ± 0,3 | 7,2 | 0,4 ± 0,2 | 8,1 | 0,6 ± 0,1 | 0,4 |
| Тошнота / Nausea | 29,2 | 3,7 ± 0,8 | 4,2 | 1,8 ± 0,1 | 12,9 | 4,6 ± 0,1* | 0,02 |
| Слабость / Weakness | 58,4 | 4,8 ± 1,3 | 32,6 | 1,1 ± 0,5 | 59,1 | 5,2 ± 0,1* | 0,01 |
| Подавленность / Melancholy | 69,5 | 4,5 ± 1,3 | 16,8 | 1,9 ± 0,3 | 38,9 | 5,9 ± 0,3* | 0,02 |
| Нарушение сна / Sleep disturbance | 75,6 | 6,9 ± 2,1 | 29,2 | 1,4 ± 0,3 | 52,8 | 4,3 ± 0,1* | 0,01 |
| Нарушение аппетита / Appetite disturbance | 33,6 | 1,9 ± 0,8 | 12,6 | 1,6 ± 0,1 | 18,4 | 2,2 ± 0,1 | 0,6 |
| Тревожность / Anxiety | 72,1 | 5,1 ± 2,2 | 31,3 | 2,7 ± 0,4 | 60,7 | 4,8 ± 0,3* | 0,03 |

Примечание: * – статистически значимое отличие показателей в контрольной группе от основной группы (p < 0,05).

Note: * – statistically significant difference between the indicators in the control group and the main group (p < 0.05).

баллов – значительно выраженная симптоматика [18].

Для итоговой оценки физиологического и психологического состояния, на 10-е сутки использовали стандартизированный опросник качества жизни – Medical Outcomes Study Short Form (MOS-SF-36). MOS-SF-36 состоит из 36 пунктов и 8 шкал. Анкетированные показатели варьируются от 1 до 100, где 100 характеризуется полным здоровьем. Высокая балльная оценка указывает на лучшее качество жизни. Шкалы 4-8 отражают определенные временные параметры и были нами адаптированы относительно условий раннего послеоперационного периода. Шкалы 1-4 формируют показатель «физический компонент здоровья», шкалы 5-8 составляют «психологический компонент здоровья» [19]. Ниже перечислены 8 шкал MOS-SF-36:

1. Physical Function (PF): физическое функционирование.
2. Role Physical (RP): состояние здоровья и ролевое функционирование.
3. Bodily Pain (BP): интенсивность боли.
4. General Health (GH): самооценка физического здоровья.
5. Vitality (VT): возможность ощущения энергии жизненных сил.
6. Social Functioning (SF): социальное функционирование, степень влияния физического здоровья на ограничение социальной активности.
7. Role Emotional (RE): эмоциональное состояние.
8. Mental Health (MH): самооценка психического здоровья.



Рис. 1. Медиана восьми шкал MOS-SF-36 у пациенток с диагнозом РМЖ.
Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое состояние.

Fig. 1. The median of eight MOS-SF-36 scales in patients with a diagnosis of BC.

Note: PF – physical functioning, RP – role functioning due to physical condition, BP – brightness of pain, GH – general state of health, VT – vital tone, SF – social functioning, RE – role functioning due to emotional state, MH – mental health.

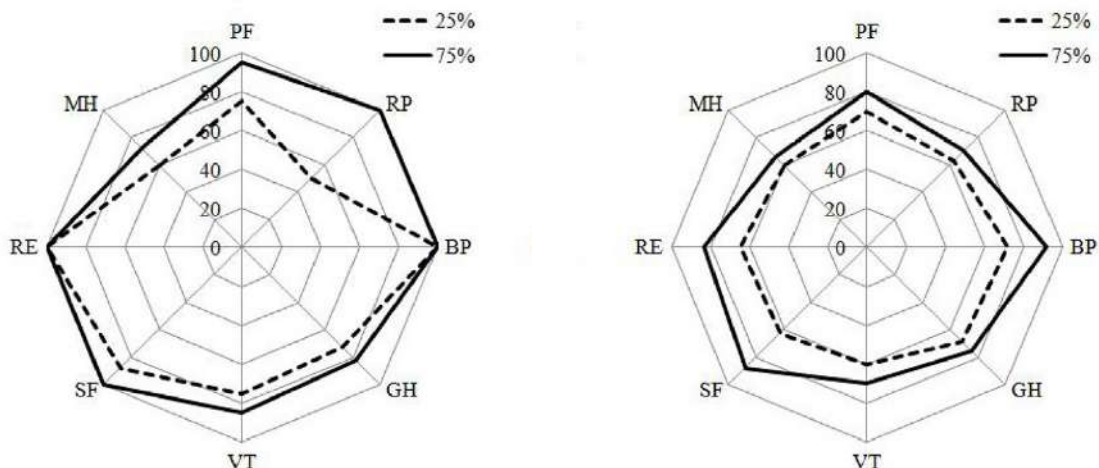


Рис. 2. Разброс значений показателей качества жизни у пациенток основной (А) и контрольной (В) групп.
Примечание: обозначения те же, что и на Рис. 1.

Fig. 2. The spread of values of quality of life indicators in patients of the main (A) and control (B) groups.
Note: the designations are the same as in Fig. 1.

Функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) у женщин с диагнозом РМЖ до и после проведения хирургического лечения оценивали по показателям биоэлектрической активности электроэнцефалографии (ЭЭГ). Регистрацию осуществляли на многоканальном электроэнцефалограферегистраторе «Энцефалан ЭЭГР-19/26» (Медиком МТД, Таганрог) по системе 10-20, в 19 монополярных отведениях: фронтальных, центральных, темпоральных, париетальных и окципитальных областей обеих гемисфер (Fp1Fp2F7F3FzF4F8T3C3CzC4T4T5P3PzP4T6O1O2) относительно референтных электродов, расположенных на отростках мастоидальных костей. Спектральную мощность ЭЭГ рассчитывали с помощью Фурье преобразования (FFT) в диапазоне частот 0,5-18,0 Гц в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Числовые ряды спектральной мощности подвергались логарифмированию.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «SPSS Statistics 10.0 for Windows». Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей наиболее встречаемых клинических симптомов у онкологических больных показал, что для всех пациенток с диагнозом РМЖ в 1-е сутки послеоперационного периода характерно преобладание депрессивной симптоматики, а именно тревожности, подавленности настроения и плохое самочувствие. В основной группе пациенток с диагнозом РМЖ, которым в раннем послеоперационном периоде в качестве восстановительного компонента

проводили терапию ККС, на 10-е сутки послеоперационного периода наблюдалась нормализация субъективного состояния. В этой группе по сравнению с контрольной группой после завершения терапии отмечалось улучшение самочувствия в 2,6 раза, снижение подавленности в 2,3 раза, зафиксировано урежение симптомов тошноты в 3 раза, слабости в 1,8 раза, нарушений сна в 1,8 раза и тревожности в 1,9 раза (табл. 1).

Оценка физического и психического состояния пациенток с диагнозом РМЖ на 10-е сутки послеоперационного периода показала, что у пациенток основной группы среднее значение общего физического показателя здоровья составило $89,2 \pm 2,2\%$, общего показателя психического здоровья – $81,2 \pm 3,2\%$. У пациенток контрольной группы значения этих показателей достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили $70,7 \pm 1,7\%$ и $75,3 \pm 1,5\%$, соответственно. Данные результаты говорят о достаточно высоком качестве жизни пациенток после завершения терапии.

Детальный анализ показателей восьми шкал MOS-SF-36 позволил установить, что физическое здоровье пациенток основной группы (рис. 1, 2А) находится на высоком уровне, о чем свидетельствуют субмаксимальное значение по шкале PF (90 %) и максимальные значения по шкалам RP (100 %) и BP (100 %). Медиана шкалы общего здоровья GH составила 77 %, жизненной активности VT – 85 %. Также отмечается высокий уровень социального функционирования SF = 100 %. Высокие баллы выявлены по шкалам RE (100 %) и MH (68 %), характеризующие психоэмоциональное состояние.

У пациенток контрольной группы (рис. 1, 2В) в сравнении с пациентами основной группы досто-

Таблица 2. Средние значения спектральной мощности ЭЭГ у пациенток с диагнозом РМЖ на этапе хирургического лечения
Table 2. The average values of the spectral power of the EEG in patients with a diagnosis of breast cancer at the stage of surgical treatment

| Показатели / Indicator | Основная группа, n = 30 / Main group, n = 30 | | | Контрольная группа, n = 30 / Control group, n = 30 | | |
|------------------------|--|--|--|--|--|--|
| | До операции / Before surgery | 1-е сутки после операции / 1 st day after surgery | 10-е сутки после операции / 10 th day after surgery | До операции / Before surgery | 1-е сутки после операции / 1 st day after surgery | 10-е сутки после операции / 10 th day after surgery |
| Дельта / Delta | 57,3 ± 5,3 | 34,6 ± 4,8* $p = 0,03$ | 85,2 ± 8,6* $p = 0,02$ | 53,7 ± 5,6 | 36,8 ± 4,9* $p = 0,05$ | 41,6 ± 4,3 $p = 0,08$ |
| Тета / Theta | 46,7 ± 6,3 | 28,7 ± 4,2* $p = 0,05$ | 65,5 ± 5,1* $p = 0,03$ | 46,6 ± 3,5 | 28,4 ± 3,1* $p = 0,05$ | 33,9 ± 3,7 $p = 0,2$ |
| Альфа / Alfa | 345,5 ± 2,8 | 189,5 ± 18,2* $p = 0,02$ | 329,6 ± 34,3* $p = 0,02$ | 273,5 ± 19,4 | 180,5 ± 16,9* $p = 0,02$ | 157,1 ± 25,4 $p = 0,4$ |
| Бета / Beta | 28,8 ± 1,9 | 42,4 ± 2,2* $p = 0,03$ | 21,1 ± 1,7* $p = 0,05$ | 26,1 ± 2,8 | 46,7 ± 2,5* $p = 0,05$ | 21,4 ± 1,9* $p = 0,05$ |

верно ниже значения по шкалам, характеризующие физическое здоровье (PF, RP, BP), а также жизненную активность (VT) и социальное взаимодействие (SF, RE). Однако значения шкал у пациенток контрольной группы выше 50 %, что свидетельствует об их хорошем физическом и психическом состоянии, так медиана шкалы PF – 75 %, RP – 65 %, BP – 78 %, GH – 72,5 %, VT – 65 %, SF – 68,7 %, RE – 66,7 %, MH – 62 %.

Исследование биоэлектрической активности мозга на разных этапах хирургического лечения пациенток с диагнозом РМЖ позволило установить, что на фоне формирования психосоматического депрессивного комплекса у пациенток основной и контрольной групп в первые сутки после операции на ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами отмечалось снижение мощности медленных дельта- и тета-ритмов, а также снижение мощности альфа-ритма при росте мощности бета-ритма по сравнению с фоновыми значениями (табл. 2). Как известно [20], увеличение бета-активности при снижении альфа-активности при закрытых глазах может свидетельствовать о росте психоэмоционального напряжения, появлении тревожных состояний, что подтверждается нашими данными опроса.

После завершения курса терапии ККС у пациенток основной группы на фоне улучшения психофизиологического состояния на ЭЭГ зафиксировано значимое увеличение мощности медленных дельта- и тета-ритмов, прирост мощности альфа-ритма и снижение мощности бета-ритма, тогда как у пациенток контрольной группы отмечено только снижение мощности бета-ритма (табл. 2). По-видимому, замедле-

ние ритмической активности, вызванное действием ксенона на нервную систему, способствует психологической релаксации пациенток основной группы. Из данных исследований последних лет следует, что ксенон оказывает действие на мембраны клеток мозга, на биохимический состав и электрофизиологические свойства, снижая соматосенсорные потенциалы мозга, уменьшая корковые потенциалы и электрическую активность мозга [13, 21]. Таким образом, необходимый эффект психокоррекции достигается через изменение биоэлектрической активности мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний послеоперационный период у пациенток репродуктивного возраста с впервые диагностированным РМЖ характеризуется формированием депрессивного симптомокомплекса. Применение курса терапии ксенон-кислородной смесью по разработанному алгоритму способствует нормализации субъективного ощущения физического и психологического здоровья, повышению жизненной и социальной активности. Резюмируя, полученные данные, следует отметить, что изменение показателей биоэлектрической активности мозга и улучшение психофизиологического состояния происходят на фоне изменения активности мозга, вызванного нормализующим влиянием ксенона.

Таким образом, адаптированный экспоненциальный алгоритм терапии ксенон-кислородной смесью показал свою целесообразность для реабилитации пациенток с диагнозом РМЖ в раннем послеоперационном периоде.

Участие авторов:

Розенко Д.А. – формулировка цели исследования, дизайна исследования, анализ результатов.

Шихлярова А.И. – выполнение исследования, оценка психоэмоционального статуса пациентов.

Ващенко Л.Н. – научное редактирование.

Попова Н.Н. – проведение терапии ксенон-кислородной смесью, написание статьи.

Арапова Ю.Ю. – участие в исследовании, обработка и анализ результатов.

Арджа А.Ю. – формирование групп пациентов и клиническое сопровождение исследования.

Коробов А.А. – участие в исследовании.

Authors contribution:

Rozenko D.A. – determination of research objectives, study design, analysis of results.

Shikhlyarova A.I. – conduction of the study, assessment of the adaptation status of patients.

Vashchenko L.N. – scientific editing.

Popova N.N. – conducting xenon-oxygen therapy, manuscript writing.

Arapova Yu.Yu. – participation in the study, participation in the analysis of results.

Ardzha A.Yu. – formation of patient groups and clinical support of the study.

Korobov A.A. – participation in the study.

Список литературы

1. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov;69(6):438–451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189>

3. Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Никитина Е.А., Хакуринова Н.Д. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адъювантной гормонотерапии (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018;14(3):55–63. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-3-55-63>
4. Winer AG, Winer EP. *Breast Cancer Treatment: A Review.* JA-

МА. 2019 Jan 22;321(3):288–300

<https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>

5. Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Психологические аспекты лечения онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2016;4S1(21):54–58.

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-54-58>

6. Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю. Особенности психофармакотерапии онкологических больных с тревожными расстройствами. Вопросы онкологии. 2018;64(5):651–655.

<https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-651-655>

7. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):145–182.

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09>

8. Петровский А.В., Чжан Л., Соболевский В.А., Крохина О.В., Валиев Р.К., Нечушкин М.И. и др. Качество жизни у больных мультицентрическим раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020;10(1):21–28.

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-1-21-28>

9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Попова Н.Н. и др. Роль плазмафереза и ксенонотерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016;(117):472–486.

Доступно по: <http://ej.kubagro.ru/2016/03/pdf/29.pdf>

10. Kant J, Czisch A, Schott S, Siewerd-Werner D, Birkenfeld F, Keller M. Identifying and predicting distinct distress trajectories following a breast cancer diagnosis - from treatment into early survival. *J Psychosom Res.* 2018 Dec;115:6–13.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.09.012>

11. Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2008, 179 с.

Доступно по: http://akela.ru/admin/data/4/b/GVKG_Burdenko_2008.pdf

12. Потиевская В.И., Шветский И.М., Кузнецов С.В., Потапов С.В. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека. *Доктор.ру.* 2017;(6(135)):55–59.

13. Игошина Т.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А., Счастливцева Д.В., Потапов А.В. Применение ингаляции

субнаротических доз ксенона в санаторном лечении посттравматических стрессовых расстройств. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2014;48(5):58–63.

14. Кит О.И., Попова Н.Н., Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П. и др. Развитие постакастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациентов молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(3):6–17.

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>

15. Патент № 2695350 С2 Российская Федерация, МПК А61М 16/12, А61К 33/00, А61Р 35/00. Способ купирования болевых синдромов, обусловленных злокачественными новообразованиями: № 2018127513: заявл. 26.07.2018: опубл. 23.07.2019. Потапов С.В., Потапов А.В., Алексеева Г.С., Каприн А.Д., Костин А.А., Абузарова Г.Р. и др. Заявитель ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

16. Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Зинькович М.С., Розенко Л.Я., Арапова Ю.Ю., Протасова Т.П. и др. Особенности адаптационного статуса и некоторые электрофизиологические показатели у пациентов с метастатическим поражением мозга при комбинации лучевого лечения с использованием буста и ксенонотерапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;(5):10.

17. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург. РИА «Филантроп». 2002: Часть 1., 2003: Часть 2.

18. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. Под ред. Ионова Т.И., Никитиной Т.П., Снеговой А.В. 2017;7(3S2):586–591.

19. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е издание, переработанное и дополненное). Новик А.А., Ионова Т.И. Под ред. академика РАМН Ю.Л.Шевченко. М.: Издательство РАЕН, 2012, 528 с.

20. van Albada SJ, Robinson PA. Relationships between Electroencephalographic Spectral Peaks Across Frequency Bands. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:56.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00056>

21. Буров Н.Е., Потапов В.Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона. М.: Пульс, 2012, 639 с.

References

1. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov;69(6):438–451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>

2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189>

3. Kravchenko DN, Parokonnaya AA, Nechushkin MI, Nikitina EA, Hakurinova ND. Breast cancer in young patients. Peculiarities of prognosis and adjuvant hormone therapy (a literature review). *Tumors of female reproductive system.* 2018;14(3):55-63. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-3-55-63>

4. Winer AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):288–300

<https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>

5. Semiglazova TYu, Tkachenko GA, Chulkova VA. Psychological aspects of treatment of cancer patients. *Malignant tumors*. 2016;4S1(21):54–58. (In Russian).

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-54-58>

6. Karavaeva TA, Vasilieva AV, Semiglazova TYu. Features of psychopharmacotherapy of oncological patients with anxiety disorders. *Problems of Oncology*. 2018;64(5):651–655. (In Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-651-655>

7. Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu, Tyulyandin SA et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors*. 2020;10(3s2-1):145–182. (In Russian).

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09>

8. Petrovsky AV, Chgan L, Sobolevsky VA, Krokhina OV, Valiev RK, Nechushkin MI, et al. Quality of life in patients with multicentric breast cancer. *Malignant tumours*. 2020;10(1):21–28. (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-1-21-28>

9. Kit OI, Franzhyants EM, Menshenina AP, Moiseenko TI, Ushakova ND, Popova NN, et al. The role of plasmapheresis and xenon therapy in the correction of acute consequences of surgical menopause in patients with cervical cancer. *Polythematic Network Electronic Scientific Journal of the Kuban State Agrarian University*. 2016;(117):472–486. (In Russian). Available by: <http://ej.kubagro.ru/2016/03/pdf/29.pdf>

10. Kant J, Czisch A, Schott S, Siewerd-Werner D, Birkenfeld F, Keller M. Identifying and predicting distinct distress trajectories following a breast cancer diagnosis – from treatment into early survival. *J Psychosom Res*. 2018 Dec;115:6–13.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.09.012>

11. Xenon and inert gases in medicine: Proceedings of the conference of anesthesiologists-resuscitators of medical institutions of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Moscow: N.N.Burdenko State Medical University, 2008, 179 p. (In Russian). Available by:

http://akela.ru/admin/data/4/b/GVKG_Burdenko_2008.pdf

12. Potievskaya VI, Shvetskiy FM, Kuznetsov SV, Potapov SV. The current understanding of how xenon acts in the human body. *Doctor.Ru*. 2017;(6(135)):55–59. (In Russian).

13. Igoshina TV, Kotrovskaya TI, Bubeev YA, Schastlivtseva DV, Potapov AV. Practicing subnarcotic xenon dose inhalation in spa

treatment of posttraumatic stress-induced disorders. *Aerospace and environmental medicine*. 2014;48(5):58–63. (In Russian).

14. Kit OI, Popova NN, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Menshenina AP, et al. Development of postcastration syndrome and corrective effect of xenon in exponential dose regimen in young patients with gynecological cancers. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(3):6-17. (In Russian).

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>

15. Patent No. 2695350 C2 Russian Federation, IPC A61M16/12, A61K 33/00, A61P35/00. Method of relief of pain syndromes caused by malignant neoplasms: No. 2018127513: application 26.07.2018: publ. 23.07.2019. Potapov SV, Potapov AV, Alekseeva GS, Kaprin AD, Kostin AA, Abuzarova GR, et al. The applicant of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia. (In Russian).

16. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Zinkovich MS, Rosenko LYa, Arapova YuYu, Protasova TP, et al. Features of the adaptive status and some electrophysiological parameters in patients with metastatic brain lesions in combination with radiation therapy using boost and xenon therapy. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5):10. (In Russian).

17. Garkavi LKh, Kvakina EB, Kuzmenko TS, Shikhlyarova AI. Antistress reactions and activation therapy. Activation reaction as a way to health through self-organization processes. *Ekaterrinburg. RIA "Philanthropist"*. 2002: Part 1, 2003: Part 2. (In Russian).

18. *Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2*. Ed. by Ionova TI, Nikitinoi TP, Snegovoi AV. 2017;7(3S2):586–591. (In Russian).

19. Guide to the study of the quality of life in medicine (3rd edition, revised and supplemented). Novik AA, Ionova TI. Ed. by Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Yu.L. Shevchenko. Moscow: RAEN Publishing House, 2012, 528 p. (In Russian).

20. van Albada SJ, Robinson PA. Relationships between Electroencephalographic Spectral Peaks Across Frequency Bands. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:56.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00056>

21. Burov NE, Potapov VN. Xenon in medicine: essays on the history and application of medical xenon. M.: Pulse; 2012, 639 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058; AuthorID: 917988

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Вашенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Попова Наталья Николаевна* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Арапова Юлия Юрьевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4300-6272>, SPIN: 8454-0547, AuthorID: 208953

Арджа Анна Юрьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, доцент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6787-3007>, SPIN: 2519-7898, AuthorID: 951656

Коробов Андрей Анатольевич – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-1724>, SPIN: 6364-7297, AuthorID: 1101874

Information about authors:

Dmitriy A. Rozenko – Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058; AuthorID: 917988

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biol.), Professor, senior researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Larisa N. Vaschenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Natalia N. Popova* – anesthesiologist-resuscitator at the Department of Anesthesiology and Resuscitation National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation, assistant at the Department of Oncology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Yulia Yu. Arapova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4300-6272>, SPIN: 8454-0547, AuthorID: 208953

Anna Yu. Ardzha – Cand. Sci. (Med.), oncologist, Oncogynecological Department, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation, associate professor at the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6787-3007>, SPIN: 2519-7898, AuthorID: 951656

Andrei A. Korobov – anesthesiologist and reanimatologist, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-1724>, SPIN: 6364-7297, AuthorID: 1101874



АНАЛИЗ ДАННЫХ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ И МИКРОЧИПОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ КЛЮЧЕВЫХ СИГНАТУР МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ГЛИОБЛАСТОМЕ

А.А.Пушкин*, Н.Н.Тимошкина, Д.Ю.Гвалдин, Е.А.Дженкова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Данная работа посвящена исследованию паттернов экспрессии мРНК и микроРНК глиобластом с использованием The Cancer Genome Atlas (TCGA) данных, поиску генетических детерминант, определяющих прогноз выживаемости пациентов и созданию сетей взаимодействий для глиобластом.

Материалы и методы. На основании данных открытой базы TCGA были сформированы группы глиобластом и условно нормальных образцов тканей головного мозга. Для каждого образца извлечены данные выживаемости и экспрессии генов и микроРНК. После стратификации данных по группам был проведен дифференциальный анализ экспрессии, осуществлен поиск генов, оказывающих влияние на выживаемость пациентов, выполнен анализ обогащения по функциональной принадлежности и интерактомный анализ.

Результаты. В общей сложности проанализировано 156 образцов глиобластом с данными мРНК-секвенирования, 571 образец с данными микрочипового анализа микроРНК и 15 контрольных образцов. Были построены сети взаимодействий мРНК-микроРНК и разработаны экспрессионные профили генов и микроРНК, характерные для глиобластом. Определены гены, aberrантный уровень которых ассоциирован с выживаемостью, показаны попарные корреляционные связи между ДЭГ и ДЭ микроРНК.

Заключение. Выявленные для глиобластом регуляторные пары микроРНК-мРНК могут стимулировать разработку новых терапевтических подходов, основанных на подтип-специфичных регуляторных механизмах онкогенеза.

Ключевые слова:

глиобластома, атлас генома рака, паттерны экспрессии, мРНК-микроРНК взаимодействия, прогноз выживаемости, геновая онтология, сигнальные пути.

Для цитирования

Пушкин А.А., Тимошкина Н.Н., Гвалдин Д.Ю., Дженкова Е.А. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования и микрочипов для идентификации ключевых сигнатур микроРНК-микроРНК взаимодействий в глиобластоме. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 21–33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-2>

Для корреспонденции

Пушкин Антон Андреевич – научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>

SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797

ResearcherID: AAA-8887-2020

Scopus Author ID: 57200548010

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 11.11.2020, Рецензия (1) 02.04.2021, Рецензия (2) 16.07.2021, Опубликовано 24.09.2021

DATA ANALYSIS OF HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING AND MICROARRAY TO IDENTIFY KEY SIGNATURES OF MICRORIBONUCLEIC ACIDS IN GLIOBLASTOMA

A.A.Pushkin*, N.N.Timoshkina, D.Yu.Gvaldin, E.A.Dzhenkova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. This research was devoted to study of mRNA and miRNA expression patterns in glioblastomas using The Cancer Genome Atlas (TCGA) data, to search for genetic determinants that determine the prognosis of patient survival and to create of interaction networks for glioblastomas.

Materials and methods. Based on the data of the open TCGA database groups of glioblastomas and conventionally normal brain tissue samples were formed. Survival gene and miRNA expression data were extracted for each sample. After the data stratification by groups the differential expression analysis and search the genes affecting patient survival was carried out. The enrichment analysis by functional affiliation and an interactome analysis were performed.

Results. A total of 156 glioblastoma samples with mRNA sequencing data, 571 samples with microarray microRNA analysis data, and 15 control samples were analyzed. Networks of mRNA-miRNA interactions were built and expression profiles of genes and miRNAs characteristic of glioblastomas were developed. We have determined the genes which aberrant level is associated with survival and shown the pairwise DEG and DE of microRNA correlations.

Conclusion. The microRNA-mRNA regulatory pairs identified for glioblastomas can stimulate the development of new therapeutic approaches based on subtype-specific regulatory mechanisms of oncogenesis.

Keywords:

glioblastoma, the cancer genome atlas, expression patterns, mRNA-microRNA interactions, prognosis of survival.

For citation

Pushkin A.A., Timoshkina N.N., Gvaldin D.Yu., Dzhenkova E.A. Data analysis of high-throughput sequencing and microarray to identify key signatures of microribonucleic acids in glioblastoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 21-33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-2>

For correspondence

Anton A. Pushkin – Researcher, Laboratory of Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>

SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797

ResearcherID: AAA-8887-2020

Scopus Author ID: 57200548010

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 11.11.2020, Review (1) 02.04.2021, Review (2) 16.07.2021, Published 24.09.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глиобластома (ГБ) является наиболее распространенным и злокачественным типом глиом, являющимся основной причиной смерти от рака мозга, при этом средняя продолжительность жизни пациента составляет около 15 мес. после постановки диагноза [1]. Комплексное лечение ГБ включает хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию, но устойчивость к химиотерапевтическим агентам и высокая частота рецидивов после операции снижают потенциал проводимого лечения [2]. Несмотря на достигнутые успехи в исследованиях ГБ, молекулярные детерминанты недостаточно понятны, что требует определения и установления четкого механизма возникновения и прогрессирования ГБ [3, 4]. Это может помочь в ранней диагностике, а также в разработке новых стратегий борьбы с данным заболеванием.

Микрорибонуклеиновые кислоты (МикроРНК) открыты в 1993 г., но их участие в развитии рака впервые было отмечено только в 2002 г. [5]. МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК размером от 17 до 25 нуклеотидов, которые участвуют в посттрансляционной регуляции экспрессии генов. В настоящее время общепринято, что как 5'-нетрансляционная область, так и 3'-нетрансляционная область матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) могут быть мишенями для микроРНК [6]. Комплементарное спаривание оснований затравочной области микроРНК и 5'-нетранслируемая область (НТО) мРНК может повышать стабильность мРНК. Если спаривание оснований происходит с микроРНК и 3'-НТО мРНК, это приведет к дестабилизации мРНК и будет способствовать деградации мРНК. МикроРНК могут регулировать экспрессию генов либо путем расщепления мРНК, либо путем трансляционной репрессии [7]. Некоторые микроРНК выступают в роли супрессоров опухолей путем подавления экспрессии онкогенов, другие действуют для стимулирования онкогенеза путем снижения уровней экспрессии генов супрессоров опухолей [8]. Согласно MiRBase, у человека имеется 1917 предшественников и 2654 зрелых микроРНК, причем каждая микроРНК способна регулировать экспрессию нескольких мРНК. Каждая из этих мРНК, в свою очередь, регулируется различными микроРНК, что подразумевает наличие очень сложного регуляторного механизма, который требует сфокусированного исследования для картирования мРНК и ее регуляторов – микроРНК. Нарушенные паттерны экспрессии микроРНК наблюдаются в большинстве случаев злокачественных опухолей человека, таких как рак поджелудочной железы, молочной железы, толстой кишки, легкого и кожи [9-11].

Несмотря на постоянные усилия по оценке паттернов микроРНК в моделях ГБ, идентификация новых биомаркеров, которые могут быть использованы в диагностических и прогностических целях, является актуальной задачей [12]. Поэтому текущее исследование сфокусировано на изучении данных профиля экспрессии микроРНК в ГБ, собранных из базы данных The Cancer Genome Atlas (TCGA), с последующей идентификацией дифференциально экспрессированных микроРНК между нормальными тканями головного мозга и тканями ГБ. Настоящее исследование также детально демонстрирует цели микроРНК и строит сети взаимодействия генов, чтобы лучше понять механизм, лежащий в основе развития ГБ. Кроме того, препараты на основе нуклеиновых кислот, такие как малая интерферирующая РНК и микроРНК, могут быть использованы для лечения глиобластом.

Цель исследования заключалась в изучении взаимодействий микроРНК и генов в глиобластоме с определением наиболее перспективных мишеней для проверки в экспериментальных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы и сбор данных

На основании данных открытой базы TCGA была сформирована группа образцов глиобластом, подвергнутых РНК-секвенированию (TCGA-GBM), а также микрочиповому анализу микроРНК. В качестве образцов сравнения использовали условно нормальные ткани головного мозга ($n = 15$). Сбор и обработку данных проводили с помощью вычислительной программной среды R 3.6.2 (пакет «TCGABiolinks») [13].

Анализ дифференциальной экспрессии генов

Для анализа дифференциальной экспрессии генов и микроРНК использовали пакет «limma» и glmLRT-критерий (Gene-Wise Likelihood Ratio Test). Точками отсеечения служили $FDR < 0,01$ и $|\log FC| > 1$. Результаты были представлены в виде диаграммы рассеивания.

Интерактивный анализ

Для отборочного скрининга был проведен корреляционный и регрессионный анализы экспрессий генов и микроРНК (пакет «miRLAB»). Пары сравнения ген-микроРНК, у которых коэффициенты корреляции или регрессии превышали $-0,5$, были отсеяны. Оставшиеся пары были верифицированы по десяти базам данных (пакет «multiMiR»): miRecords, miRTarBase, TarBase, DIANA-microT-CDS, EIMMO, MicroCosm, miRanda, miRDB, PicTar и PITA. В итоговую сеть взаимодействий микроРНК-мишень вошли валидированные пары (в базах данных имеющие статус – validated) [14].

Анализ выживаемости пациентов

Анализ выживаемости пациентов предполагал несколько этапов. Вначале с помощью метода Каплана-Майера отбирали гены, экспрессия которых оказывала значительное влияние на продолжительность общей выживаемости. Экспрессию каждого гена с учетом квантильных точек отсечения (верхняя – 0,6, нижняя – 0,33) подразделяли на низкую, умеренную и высокую. Затем влияние на выживаемость генов с высокой и низкой экспрессией оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Идентификация дифференциально-экспрессируемых микроРНК и генов в глиобlastомах

Для исследования мы сформировали выборку из общедоступного набора данных проекта TCGA-GBM, которые содержали данные микрочипов об экспрессии микроРНК в 565 образцах глиобlastом и в 10 контрольных образцах и данные мРНК-секвенирования 156 образцов глиобlastом и 5-ти контрольных образцов. Всего было обнаружено 67 дифференциально-экспрессируемых микроРНК (ДЭ-миРНК): 36 продемонстрировали отрицательную дифференциальную экспрессию и 31 – положительную. Было выявлено, что микроРНК-124-3р наименее экспрессируется со средним отрицательным показателем экспрессии ($\log_{2}FC = -5,9$), а микроРНК-21-5р демонстрирует самую высокую среднюю положительную экспрессию ($\log_{2}FC = 4,8$, рис. 1).

При оценке транскрипционных пулов было выявлено 4815 ДЭГ, среди которых 2324 демонстрировали повышенную активность, а 2491 – пониженную (рис. 2).

Построение регуляторной сети микроРНК-мРНК в глиобlastомах

Поскольку микроРНК играют очень важную роль в регуляции посттрансляционной экспрессии генов, был проведен регрессионный анализ дифференциально экспрессируемых микроРНК (ДЭ-микроРНК) и ДЭГ с использованием пакета «MIRlab» и инструментов «lasso» и «elastic». Было выявлено 854 пары с коэффициентом корреляции ниже -0,5. Для выявления истинных регуляторных взаимодействий все полученные корреляционные пары были сопоставлены с базами данных валидированных взаимодействий микроРНК-ген «mirTarbase», «tarbase» и «micrCosm» с использованием пакета «multimir». Перечисленные базы данных содержат убедительные экспериментальные данные о взаимодействиях микроРНК-мишень (вестерн-блот/ репортерный анализ / количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени и т.д.). Было выявлено 96 валидированных пар между 8 микроРНК и 93 генами: микроРНК-19а-3р, микроРНК-17-5р, микроРНК-27а-3р, микроРНК-20а-3р, микроРНК-379-5р, микроРНК-377-3р, микроРНК-19b-3р, микроРНК-106а-5р (рис. 3). МикроРНК-379-5р имеет только одну ДЭ-мишень, в отличие от других микроРНК, а именно микроРНК-27а-3р, микроРНК-19а-3р, микроРНК-377-3р, микроРНК-106а-5р, микроРНК-19b-3р, микроРНК-20а-5р, микроРНК-17-5р которые име-

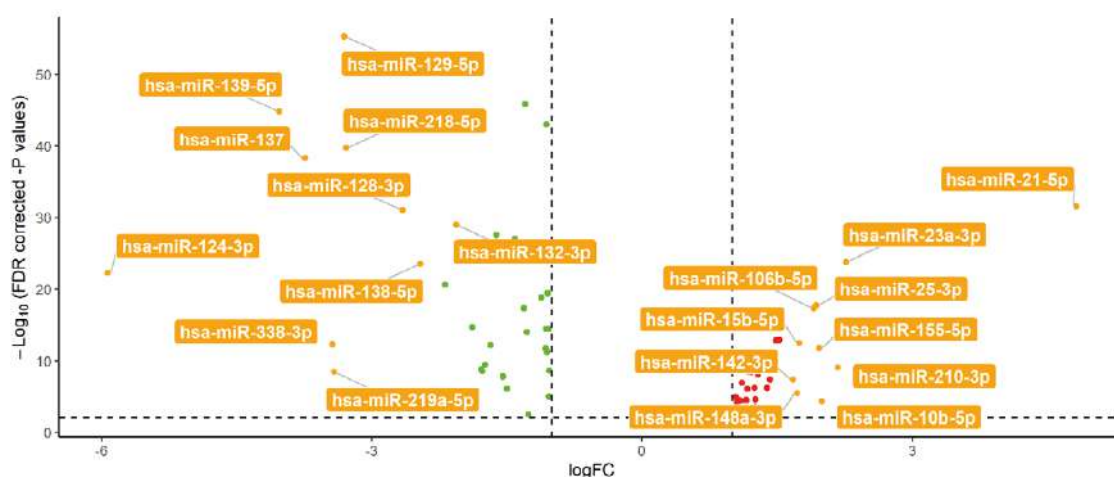


Рис. 1. Идентификация дифференциально экспрессируемых микроРНК (ДЭ-миРНК) в глиобlastомах. $\log_{2}FC > 1$, $\log_{2}FC < -1$ и $p < 0,05$ были установлены в качестве порогов для идентификации ДЭ-миРНК. Красные и зеленые точки представляют собой повышенную и пониженную активность микроРНК в образцах опухолей GBM соответственно.

Fig. 1. Identification of differentially expressed microRNAs (DE-miRNAs) in glioblastomas. $\log_{2}FC > 1$, $\log_{2}FC < -1$, and $p < 0,05$ were set as thresholds for DE-miRNA identification. The red and green dots represent increased and decreased microRNA activity in GBM tumor samples, respectively.

ют 2, 4, 8, 9, 11, 49 ДЭ-мишени соответственно. Ген NFT5 является мишенью для микроРНК-17-5р и микроРНК-379-5р одновременно, как и ROBO4 для микроРНК-20а-5р и микроРНК-17-5р (рис. 3).

Функциональное аннотирование ДЭГ

Для получения представления о биологической роли и участия в сигнальных путях ДЭГ мы выполнили BioCarta и GO анализ с использованием пакета «pathfinder». Минимальное количество генов для классификации по базам данных GO и BioCarta равно 2. Выявлено 63 ассоциаций при запросе к базе данных «Gene ontology» по категории биологических функций, исследуемых ДЭГ-мишеней. Топ 5 биологических функций и сигнальных путей, исследуемых ДЭГ приведены в таблице 1.

BioCarta-анализ выявил 20 сигнальных путей, в которых принимают участие исследуемые ДЭГ-мишени. Наиболее значимые сигнальные пути ассоциированы с развитием и миграцией нейронов, предшественником амилоида, регуляция витамина С в мозге.

Отмеченные сигнальные пути и молекулярные функции исследуемых ДЭГ-мишеней играют важную роль в регуляции экспрессии генов, пролиферации клеток, развитии нервной ткани. Так же отмечено участие сигнальных путей Notch и Wnt.

Формирование сети белок-белковых взаимодействий ДЭГ

Для понимания взаимодействий между ДЭГ-мишенями, была построена сеть взаимодействий с использованием базы данных STRING с критерием минимального показателя взаимодействия, установ-

ленного на высокий уровень достоверности (0,7). После «обогащения» по взаимодействиям исследуемых ДЭГ-мишеней демонстрирует 99 узлов и 60 соединений, со средней степенью узла 1,21 (рис. 4). Сеть взаимодействий была дополнительно исследована для идентификации кластеров с использованием плагина на основе Cytoscape – MCODE. В качестве критериев идентификации функционального модуля были установлены баллы MCODE выше 3 и общее количество узлов выше 3. В итоге идентифицирован только один функциональный кластер, состоящий из 4 узлов (BTRS, UBE2A, UBA52, ASB15) и 6 соединений (рис. 4).

Ассоциация ДЭГ с выживаемостью

Для идентификации в исследуемом пуле генов, ассоциированных с выживаемостью, мы использовали метод Каплана-Майера и регрессионный анализ Кокса. Пациенты были разделены на группы с пониженной и повышенной экспрессией генов, в качестве границы использовался 33-ий перцентиль. В результате было выявлено 6 локусов, достоверно влияющих на выживаемость пациентов: DERL2 ($p = 0,015168531$), GNS ($p = 0,000694855$), PXN ($p = 0,001321283$), RAP1B ($p = 0,022725969$), ROBO4 ($p = 0,039500999$), TANC1 ($p = 0,043696284$). Наиболее высокие уровни значимости демонстрируют локусы GNS и PXN. Анализ показал, что высокий уровень мРНК обоих локусов коррелирует с плохой выживаемостью пациентов (рис. 5). Оба эти локуса обратно пропорционально коррелируют с экспрессией микроРНК-17-5р. Остальные локусы, ассоциированные с выживаемостью так же таргетируются микроРНК-17-5р и, дополни-

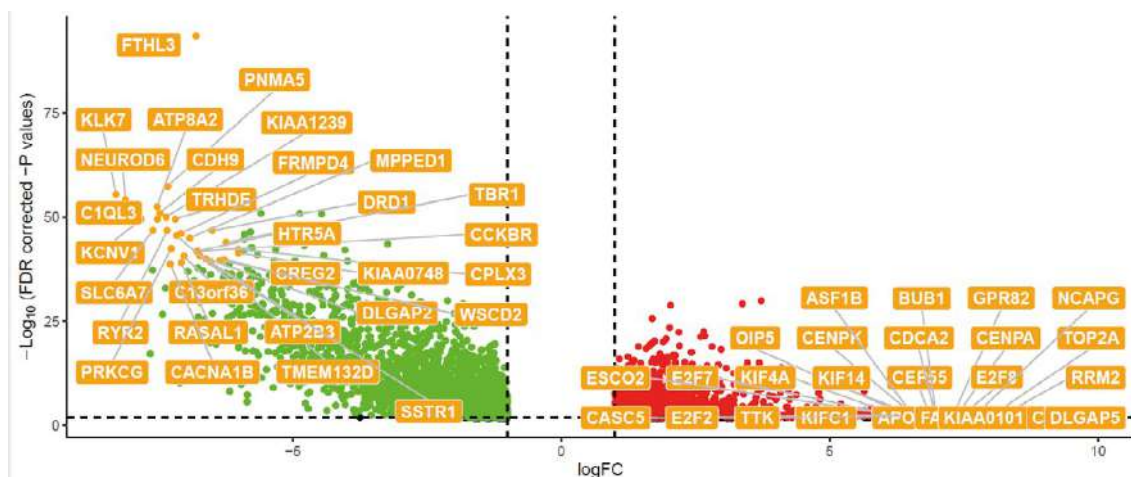


Рис. 2. Идентификация дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) в глиобластомах. $\log_{FC} > 1$, $\log_{FC} < -1$ и $p < 0,05$ были установлены в качестве порогов для идентификации ДЭГ. Красные и зеленые точки представляют собой повышенную и пониженную активность генов в образцах опухолей ГБ соответственно.

Fig. 2. Identification of differentially expressed genes (DEG) in glioblastomas. $\log_{FC} > 1$, $\log_{FC} < -1$, and $p < 0.05$ were set as thresholds for DEG identification. The red and green dots represent increased and decreased gene activity in GB tumor samples, respectively.

тельно, микроРНК-20а-5р. Таким образом, среди 8 микроРНК, регуляция экспрессии микроРНК-17-5р и микроРНК-20а-5р может играть очень важную роль в развитии и течении глиобластом, что может стать основой для разработки новых терапевтических стратегий, увеличивающих общую выживаемость больных с глиобластомой (рис. 3, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует необходимость в идентификации новых терапевтических подходов, которые требуют понимания молекулярных маркеров, играющих важную роль в прогрессировании данного заболевания. Изменения в уровнях экспрессии микроРНК

играют критическую роль в прогрессировании или развитии рака. База данных Genomic Data Commons – это монументальный сборник генетических данных для исследований рака, включающий Атлас генома рака (TCGA) и другие проекты, создающий возможность для выявления новых пар микроРНК-мРНК, влияющих на онкотрансформацию клеток. Наш анализ данных по оценке экспрессии с использованием микрочипов и данных секвенирования из TCGA показал, что 67 микроРНК и 4815 мРНК абберantly экспрессированы в глиобlastомах (рис. 1, 2). Регрессионный анализ выявил 854 пары микроРНК-мРНК. Последующая фильтрация по базам данных с валидированными взаимодействиями выявила 96 регуляторных пар, составленных 8 ДЭ-миРНК и 94

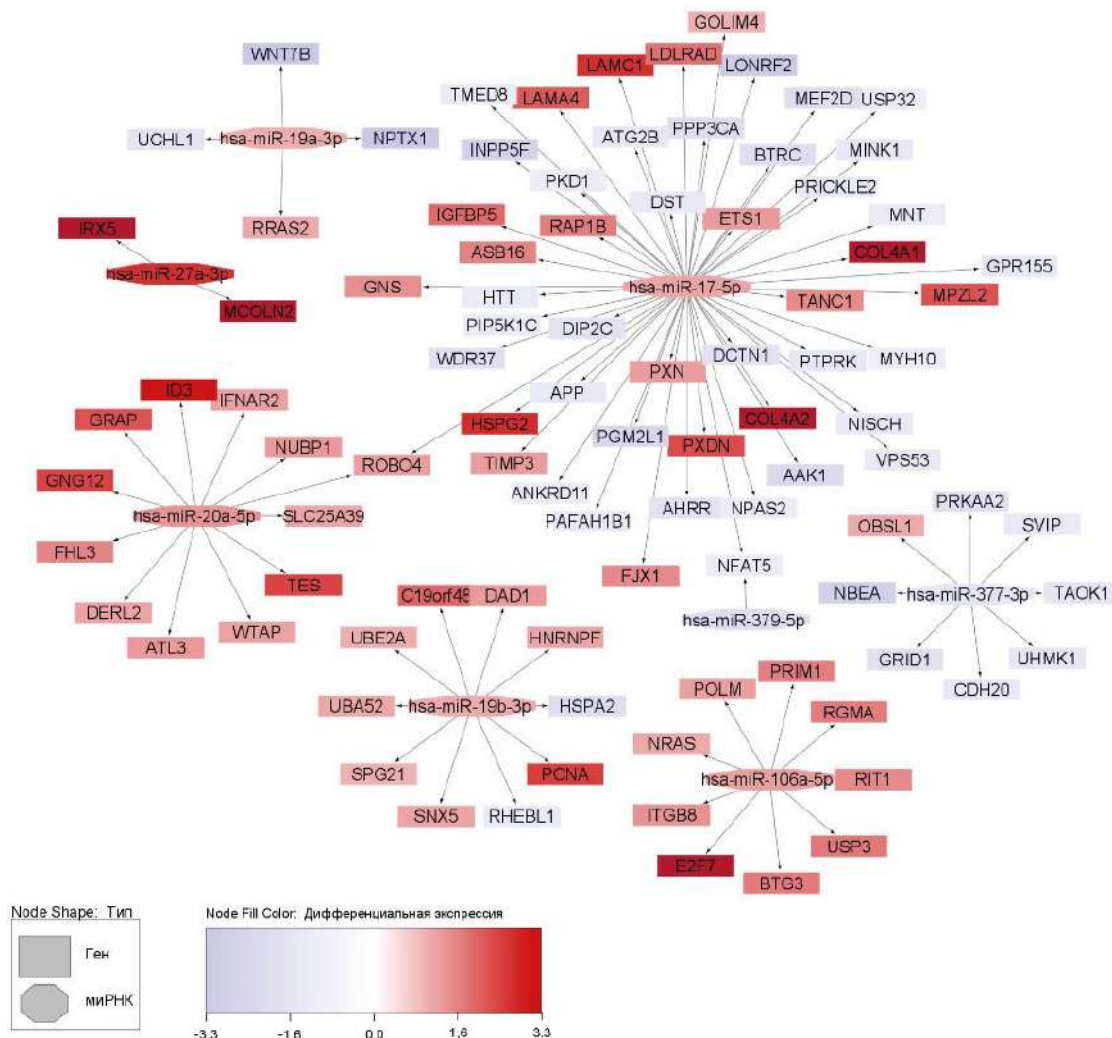


Рис. 3. ДЭ-миРНК и их подтвержденные ДЭ-мишени со значением корреляции < -0,5. В общей сложности идентифицировано 93 ДЭГ в качестве подтвержденных мишеней для ДЭ-миРНК. Четырехугольные фигуры представляют ДЭГ, а шестиугольные – ДЭ-миРНК. Интенсивность цвета фигуры обозначает уровень дифференциальной экспрессии: красный – высокая экспрессия, синий – низкая.

Fig. 3. DE-miRNAs and their confirmed DE-targets with a correlation value < -0.5. Totally 93 DEG were identified as confirmed targets for DE-miRNAs. The quadrangular figures represent DEG, and the hexagonal ones represent DE-miRNA. The intensity of the color of the figure indicates the level of differential expression: red – high expression, blue – low.

ДЭГ. Обнаружено, что микроРНК-379-5р имеет только одну ДЭ-мишень, в отличие от других микроРНК, а именно микроРНК-27а-3р, микроРНК-19а-3р, микроРНК-377-3р, микроРНК-106а-5р, микроРНК-19б-3р, микроРНК-20а-5р, микроРНК-17-5р которые имеют 2, 4, 8, 9, 11, 49 ДЭ-мишени соответственно (рис. 3). Из 96 ДЭ-мишеней, 6 локусов коррелируют с выживаемостью пациентов – GNS, DERL2, PXN, RAP1B, ROBO4 и TANC1 (рис. 5).

Выявленные ДЭ-мишени участвуют в регуляции таких биологических функций как организация экстрацеллюлярного матрикса, поддержание теломер посредством полуконсервативной репликации, фиксации ориентации митотического веретена, клеточный ответ на ДНК-повреждения, убиквитинирование бел-

ков в соответствии с базой данных «Gene ontology». Этот же пул генов участвует в сигнальных путях миграции и развитии нейронов, белка-предшественника амилоида, регуляции минерализации костей, витамина С в мозге, передачи сигналов Notch и Wnt.

Дифференциально экспрессируемая в глиобластомах микроРНК-379-5р, по данным литературы, ассоциирована только с двумя онкологическими нозологиями – рак легкого и назофарингеальная карцинома. Исследование дифференциальной экспрессии микроРНК в периферической крови пациентов, страдающих раком легкого, с использованием микрочипов демонстрирует значительно повышенную экспрессию микроРНК-379-5р относительно контрольной группы [15]. При назофарингеальной

Таблица 1. Генная онтология исследуемых дифференциально экспрессируемых генов
Table 1. Gene ontology of the studied differentially expressed genes

| ID gene ontology | Биологический процесс / Biological process | Сниженный уровень экспрессии / Decreased expression level | Повышенный уровень экспрессии / Increased expression level |
|----------------------|--|---|--|
| GO:0030198 | Организация экстрацеллюлярного матрикса / Extracellular matrix organization | APP | COL4A1, COL4A2, HSPG2, ITGB8, LAMA4, LAMC1, PXDN |
| GO:0032201 | Поддержание теломер посредством полуконсервативной репликации / Telomere support by half-conservative replication | - | PCNA, PRIM1 |
| GO:0000132 | Фиксация ориентации митотического веретена / Fixation of the mitotic spindle orientation | DCTN1, HTT, PAFAH1B1 | - |
| GO:0042769 | Клеточный ответ на ДНК-повреждения / Cell response on DNA-damage | - | PCNA, UBA52 |
| GO:0016567 | Убиквитинирование белков / Protein ubiquitination | BTRC | PCNA, UBA52, UBE2A |
| ID Biocarta | Сигнальный путь / Signaling pathway | Сниженный уровень экспрессии / Decreased expression level | Повышенный уровень экспрессии / Increased expression level |
| h_Lis1Pathway | Ген лиссэнцефалии (LIS1) в миграции и развитии нейронов / The lissencephaly gene (LIS 1) in the migration and development of neurons | PAFAH1B1, DCTN1 | - |
| h_plateletAppPathway | Путь белка-предшественника амилоида / The pathway of the amyloid precursor protein | APP | COL4A1, COL4A2 |
| h_npp1Pathway | Регуляция минерализации костей / Bone mineralization regulation | - | COL4A1, COL4A2 |
| h_vitCBPathway | Регуляция витамина С в мозге / Vitamin C regulation in brain | - | COL4A1, COL4A2 |
| h_ps1Pathway | Активность пресенилина в передаче сигналов Notch и Wnt / Presenilin activity in the transferring of Notch and Wnt signals | BTRC | - |

карциноме отмечалось снижение активности данной микроРНК. В других работах, микроРНК-379-5p описана как опухоль-супрессорная микроРНК [16]. Значение микроРНК-379-5p для развития глиобластомы отмечалось в работе по изучению кольцевой РНК PITX1, под воздействием которой изменялась активность оси микроРНК-379-5p/МАРЗК2 [17]. В нашем исследовании микроРНК-379-5p демонстрирует снижение активности, когда единственная валидированная мишень NFAT5 (Nuclear factor of activated T-cells 5) демонстрирует также снижение активности (рис. 3). NFAT5 представляет собой ген, кодирующий фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, участвующих в осмотическом стрессе. NFAT5 способствует апоптозу, регулируя PARP-1, BAX / Bcl-2 подавляет инвазию через родственный EMT-опосредованный белок клаудин-1 и фибронектин. NFAT5 подавляет инвазию и способствует апоптозу при гепатоцеллюлярной карциноме. В другом исследовании продемонстрировали, что подавление активности NFAT5 снижает ангиогенез при глиобластоме [18]. NFAT5 также является мишенью и коррелирует (-0,75) с экспрессией микроРНК-17-5p.

МикроРНК-17-5p при раке тщательно изучена и, как показывают многочисленные исследования, находится на перекрестке развития процессов старения и рака, и может быть многообещающим биомаркером или даже терапевтическим инструментом и мишенью при лечении опухолей [19]. МикроРНК-17-5p таргетирует и коррелирует с экспрессией 5 из 6 (GNS, PXN, RAP1B, ROBO4 и TANC1) выявленных ДЭГ, ассоциированных с выживаемостью. Таким образом, ми-

кроРНК-17-5p может оказывать значительное влияние на выживаемость пациентов через регуляцию выше отмеченных локусов. Дифференциальная экспрессия микроРНК-20a-5p коррелирует с 11 ДЭ-мишенями при глиобластоме, среди которых два ДЭГ, ассоциированных с выживаемостью – DERL2 и ROBO4.

МикроРНК-20a-5p выступает как участник диагностической сигнатуры среди циркулирующих микроРНК в плазме крови при немелкоклеточном раке легких. Экспрессия данной микроРНК повышена при колоректальном раке в 3,5 раза [20]. Данная микроРНК сверхэкспрессирована в экзосомах сыворотки крови пациентов с карциномой носоглотки [21], дифференциально экспрессирована при раке простаты [22].

МикроРНК-106a-5p, как и 20a-5p, выступает участником диагностической сигнатуры среди циркулирующих микроРНК в плазме крови при немелкоклеточном раке легких. Экспрессия данной микроРНК увеличена в экзосомах плазмы крови при раке яичников [23].

МикроРНК-377-3p является потенциальным биомаркером для прогноза и лечения аденокарциномы легкого. Снижение микроРНК за счет связывания с конкурентной эндогенной РНК NEAT1 может способствовать развитию немелкоклеточного рака легких, за счет снижения подавляющего эффекта на активность E2F3 [24]. При глиобластомах активность данной микроРНК так же снижена (рис. 3).

Дифференциальная активность микроРНК-19a-3p в образцах глиобластом коррелирует с активностью таргетируемых генов, участвующих в поддержании

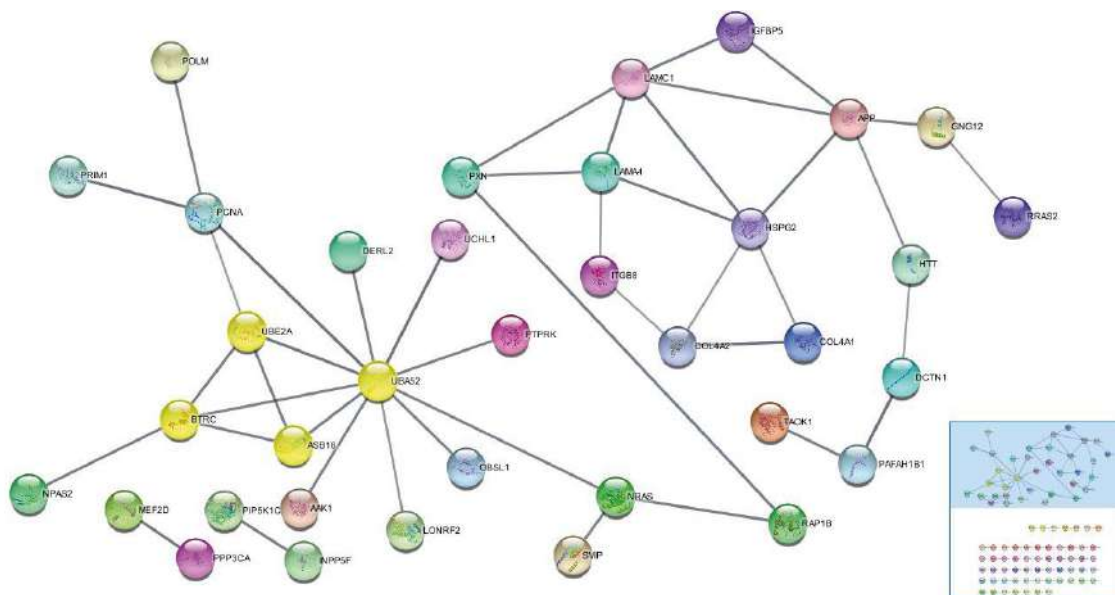


Рис. 4. Сеть белок-белковых взаимодействий ДЭГ. Желтым выделены белки, формирующие функциональный кластер.

Fig. 4. The network of protein-protein interactions of DEG. Yellow color highlights the proteins that form a functional cluster.

теломер посредством полуконсервативной репликации, клеточном ответе на ДНК-повреждения и убиквитинировании белков. При гепатоцеллюлярной карциноме микроРНК-19-3р способствует метастазированию и химиорезистентности за счет регуляции активности PTEN и PTEN-зависимых путей [25]. Данный механизм был прослежен при исследовании химиочувствительности клеток остеосаркомы.

Для микроРНК-27а-3р и EGFR была показана ассоциация с развитием глиобластом, после чего и рассматривается в качестве первичного биомаркера рака. EGFR демонстрирует гетерогенную экспрессию

при глиобlastомах и выступает потенциальной терапевтической мишенью [26]. В нашем исследовании микроРНК-27а-3р демонстрирует высокую активность в образцах глиобlastом.

Значение локусов DERL2, GNS, ROBO4 и TANC1 при развитии онкологических заболеваний мало изучено, но при глиобlastоме данные маркеры коррелируют с дифференциальной экспрессией микроРНК-20а-5р и микроРНК-17-5р. Генетический локус PXN часто активируется и действует как онкоген посредством регуляции Bcl-2 при раке шейки матки, что позволяет использовать PXN как мощную терапевтическую

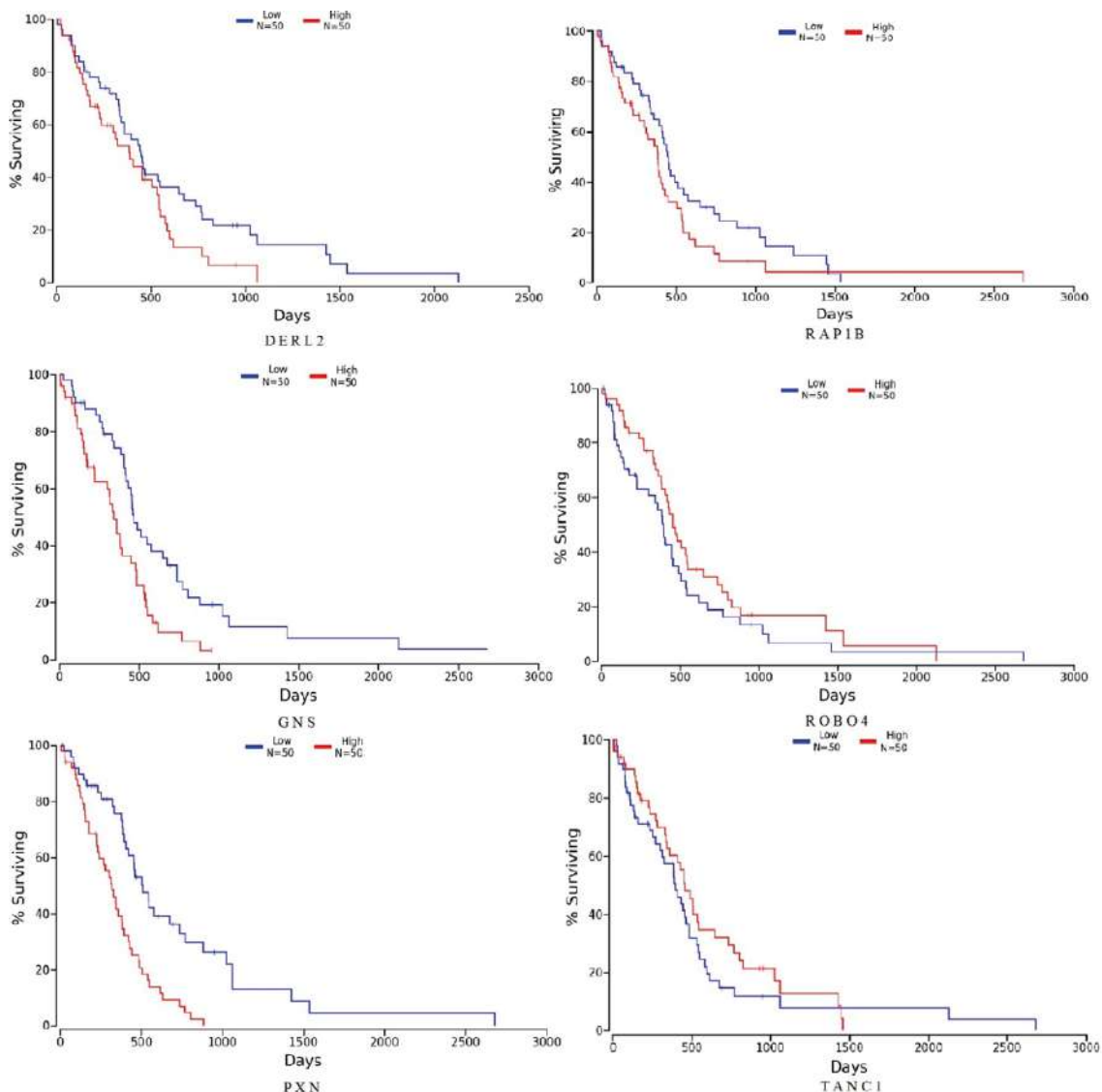


Рис. 5. Анализ выживаемости ДЭГ при глиобlastоме. Синим цветом отмечены пациенты с низкой экспрессией генов, красным – с высокой экспрессией. Пониженные уровни мРНК локусов DERL2, GNS, PXN и RAP1B коррелируют с значительным повышением выживаемости пациентов. Повышенные уровни мРНК ROBO4 и TANC1 коррелируют с повышением выживаемости пациентов.

Fig. 5. Analysis of the survival rate of DEG in glioblastoma. Patients with low gene expression are marked in blue, and patients with high expression are marked in red. Reduced mRNA levels of the DRD2, GNS, PSN, and RAP1B loci correlate with a significant increase in patient survival. Increased levels of ROBO4 and TANC1 mRNA correlate with increased patient survival.

мишень [27]. Подавление активности локуса RAR1B снижает клеточную пролиферативную активность, миграцию и инвазию при раке щитовидной железы и метастазирование при колоректальном раке [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выполнен скрининг *in silico* дифференциальной активности микроРНК и генов. Выявлено 67 дифференциально экспрессируемых микроРНК при глиобластоме. Семь из этих микроРНК коррелируют

с таргетируемыми, дифференциально экспрессируемыми генами в образцах глиобластом. Шесть генов ассоциированы с выживаемостью пациентов. Эти результаты могут быть применимы не только для экспериментальной проверки взаимодействий микроРНК-ген, участвующих в развитии глиобластом, но и для понимания биологических процессов и клеточных механизмов онкогенеза и дифференцировки клеток. Полученные данные демонстрируют новые потенциальные маркеры для прогноза и/или диагностики и терапевтических мишеней при развитии глиобластом.

Участие авторов:

Пушкин А.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Тимошкина Н.Н. – научное редактирование.

Гвалдин Д.Ю. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Дженкова Е.А. – научное редактирование.

Authors contribution:

Pushkin A.A. – concept and design of the study, writing the text, processing the material.

Timoshkina N.N. – scientific editing.

Gvaldin D.Yu. – collection, analysis and interpretation of data, preparation of an article.

Dzhenkova E.A. – scientific editing.

Список литературы

- Gvaldin DY, Pushkin AA, Timoshkina NN, Rostorguev EE, Nalgiev AM, Kit OI. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020 Dec 10;21(1):73. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
- Кит О.И., Пушкин А.А., Росторгуев Э.Е., Поркшеян Д.Х., Франциянц Е.М., Кузнецова Н.С. и др. Изменение экспрессионного статуса генов при малигнизации клеток мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6):8. <https://doi.org/10.17513/spno.28148>
- Кит О.И., Пушкин А.А., Росторгуев Э.Е., Поркшеян Д.Х., Франциянц Е.М., Кузнецова Н.С. и др. Гендерные особенности экспрессии генетических локусов в тканях глиом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(5):57. <https://doi.org/10.17513/spno.28068>
- Игнатов С.Н., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Солдаткина Н.В., Росторгуев Э.Е., Пушкин А.А. Предикторная роль локального уровня интерлейкина-1β в выборе химиотерапии у пациентов с низкодифференцированными глиальными опухолями. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». Санкт-Петербург: 2020, 431 с. Доступно по: https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf. Дата обращения 01.11.2020
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Nov 26;99(24):15524–15529. <https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>
- Li G, Wu X, Qian W, Cai H, Sun X, Zhang W, et al. CCAR1 5' UTR as a natural miRancer of miR-1254 overrides tamoxifen resistance. *Cell Res*. 2016 Jun;26(6):655–673. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.32>
- Cai Y, Yu X, Hu S, Yu J. A brief review on the mechanisms of

- miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2009 Dec;7(4):147–154. [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(08\)60044-3](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(08)60044-3)
- Кит О.И., Пушкин А.А., Росторгуев Э.Е., Тимошкина Н.Н., Кузнецова Н.С., Кавицкий С.Э. и др. Дифференциальная экспрессия 15-ти генов в глиальных опухолях различной степени злокачественности. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(5):66. <https://doi.org/10.17513/spno.29039>
- Водолажский Д.И., Пушкин А.А., Васильченко Н.Г., Панченко С.Б., Тимошкина Н.Н. Влияние доксорубина на экспрессию генов и микроРНК EGFR-сигнального пути в культуре клеток линии HeLa. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(3-S1):124–125.
- Pushkin AA, Burda YE, Sevast'yanov AA, Kulikovskiy VF, Burda SY, Golubinskaya PA, et al. Renal cell carcinoma drug and cell therapy: today and tomorrow. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(1):17–26. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25251>
- Шкурят Т.П., Пушкин А.А., Козлова М.Ю., Колина Е.А., Покудина И.О. Биоинформационное исследование микроРНК-регуляторов генов-супрессоров опухолей. Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины. Материалы VI Международной научно-практической конференции. 2015. Ростов-на-Дону: Изд-во Южного федерального ун-та, 2015, 64–65 с. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_29910966_49698769.pdf. Дата обращения 05.11.2020
- Роспатент. Зарегистрировано 29.11.2018. Патент № RU2709651C1. Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Пушкин А.А., Кутилин Д.С., Росторгуев Э.Е., Кузнецова Н.С. Способ дифференциальной диагностики глиом на основании анализа экспрессии генов и микро-РНК.

13. Colaprico A, Silva TC, Olsen C, Garofano L, Cava C, Garolini D, et al. TCGAblinks: an R/Bioconductor package for integrative analysis of TCGA data. *Nucleic Acids Res.* 2016 May 5;44(8):e71. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1507>
14. Ru Y, Kechris KJ, Tabakoff B, Hoffman P, Radcliffe RA, Bowler R, et al. The multiMiR R package and database: integration of microRNA-target interactions along with their disease and drug associations. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(17):e133. <https://doi.org/10.1093/nar/gku631>
15. He Q, Fang Y, Lu F, Pan J, Wang L, Gong W, et al. Analysis of differential expression profile of miRNA in peripheral blood of patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal.* 2019 Nov;33(9):e23003. <https://doi.org/10.1002/jcla.23003>
16. Wu D, Niu X, Tao J, Li P, Lu Q, Xu A, et al. MicroRNA-379-5p plays a tumor-suppressive role in human bladder cancer growth and metastasis by directly targeting MDM2. *Oncol Rep.* 2017 Jun;37(6):3502–3508. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5607>
17. Lv X, Wang M, Qiang J, Guo S. Circular RNA circ-PITX1 promotes the progression of glioblastoma by acting as a competing endogenous RNA to regulate miR-379-5p/MAP3K2 axis. *Eur J Pharmacol.* 2019 Nov 15;863:172643. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172643>
18. Kumar R, DuMond JF, Khan SH, Thompson EB, He Y, Burg MB, et al. NFAT5, which protects against hypertonicity, is activated by that stress via structuring of its intrinsically disordered domain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 Aug 18;117(33):20292–20297. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911680117>
19. Li Y, Yuan F, Song Y, Guan X. miR-17-5p and miR-19b-3p prevent osteoarthritis progression by targeting EZH2. *Exp Ther Med.* 2020 Aug;20(2):1653–1663. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8887>
20. Pellatt DF, Stevens JR, Wolff RK, Mullany LE, Herrick JS, Samowitz W, et al. Expression Profiles of miRNA Subsets Distinguish Human Colorectal Carcinoma and Normal Colonic Mucosa. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Mar 10;7:e152. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.11>
21. Ye -B, Li Z-L, Luo D-H, Huang B-J, Chen Y-S, Zhang X-S, et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2014 Jul 30;5(14):5439–5452. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2118>
22. Wei J, Yin Y, Deng Q, Zhou J, Wang Y, Yin G, et al. Integrative Analysis of MicroRNA and Gene Interactions for Revealing Candidate Signatures in Prostate Cancer. *Front Genet.* 2020;11:176. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00176>
23. Zhang H, Xu S, Liu X. MicroRNA profiling of plasma exosomes from patients with ovarian cancer using high-throughput sequencing. *Oncol Lett.* 2019 Jun;17(6):5601–5607. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10220>
24. Zhang J, Li Y, Dong M, Wu D. Long non-coding RNA NEAT1 regulates E2F3 expression by competitively binding to miR-377 in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2017 Oct;14(4):4983–4988. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6769>
25. Jiang X-M, Yu X-N, Liu T-T, Zhu H-R, Shi X, Bilegsaikhan E, et al. microRNA-19a-3p promotes tumor metastasis and chemoresistance through the PTEN/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2018 Sep;105:1147–1154. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.097>
26. Пушкин А.А., Кит О.И. Клиническая значимость паттернов экспрессии генов в глиобластомах. Конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины». Томск: 2018, 301-302 с. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_36832243_25858437.pdf. Дата обращения: 05.11.2020
27. Liu Q, Wang J, Tang M, Chen L, Qi X, Li J, et al. The overexpression of PXN promotes tumor progression and leads to radioresistance in cervical cancer. *Future Oncol.* 2018 Feb;14(3):241–253. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0474>
28. Fan M, Ma X, Wang F, Zhou Z, Zhang J, Zhou D, et al. MicroRNA-30b-5p functions as a metastasis suppressor in colorectal cancer by targeting Rap1b. *Cancer Lett.* 2020 May 1;477:144–156. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.021>

References

1. Gvaldin DY, Pushkin AA, Timoshkina NN, Rostorguev EE, Nalgiev AM, Kit OI. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2020 Dec 10;21(1):73. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
2. Kit OI, Pushkin AARostorguev EE, Porksheyan DH, Franciyants EM, Kuznetsova NS, et al. Changes in the expression status of genes during brain cell malignancy. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;(6):8. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.28148>
3. Kit OI, Pushkin AA, Rostorguev EE, Porksheyan DH, Franciyants EM, Kuznetsova NS, et al. Gender features of the expression of genetic loci in glioma tissues. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;(5):57. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.28068>
4. Ignatov SN, Zlatnik EYu, Sagakyants AB, Soldatkina NV, Rostorguev EE, Pushkin AA. The predictor role of the local level of interleukin-1 β in the choice of chemotherapy in patients with low-grade glial tumors. VI St. Petersburg International Cancer Forum "White Nights 2020". St. Petersburg: 2020, 431 p. Available by: https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf. Accessed 01.11.2020. (In Russian).
5. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002 Nov 26;99(24):15524–15529. <https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>
6. Li G, Wu X, Qian W, Cai H, Sun X, Zhang W, et al. CCAR1 5' UTR as a natural miRancer of miR-1254 overrides tamoxifen resistance. *Cell Res.* 2016 Jun;26(6):655–673. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.32>

7. Cai Y, Yu X, Hu S, Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2009 Dec;7(4):147–154. [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(08\)60044-3](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(08)60044-3)
8. Kit OI, Pushkin AA, Rostorguev EE, Timoshkina NN, Kuznetsova NS, Kavitsky SE, et al. Differential expression of 15 genes in glial tumors of various degrees malignancy. *Modern problems of science and education*. 2019;(5):66. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.29039>
9. Vodolazhsky DI, Pushkin AA, Vasilchenko NG, Panchenko SB, Timoshkina NN. The effect of doxorubicin on the expression of genes and microRNA of the EGFR signaling pathway in HeLa cell culture. *Malignant tumors*. 2017;7(3-S1):124–125. (In Russian).
10. Pushkin AA, Burda YE, Sevast'yanov AA, Kulikovskiy VF, Burda SY, Golubinskaya PA, et al. Renal cell carcinoma drug and cell therapy: today and tomorrow. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(1):17–26. <https://doi.org/10.3897/rppharmacology.4.25251>
11. Shkurat TP, Pushkin AA, Kozlova MYu, Kolina EA, Prokudina IO. Bioinformatic research of mRNA regulators of tumor suppressor genes. *Actual problems of biology, nanotechnology and medicine. Materials of the VI International Scientific and Practical Conference*. 2015. Rostov-on-Don: Publishing house of the Southern Federal University, 2015, 64–65 p. Available by: https://elibrary.ru/download/elibrary_29910966_49698769.pdf. Accessed 05.11.2020. (In Russian).
12. Rospatent. Registered on 29.11.2018. Patent number RU2709651C1. Kit OI, Timoshkina NN, Pushkin AA, Kutilin DS, Rostorguev EE, Kuznetsova NS. Method for differential diagnosis of gliomas based on analysis of gene expression and micro-RNA. (In Russian).
13. Colaprico A, Silva TC, Olsen C, Garofano L, Cava C, Garolini D, et al. TCGAbiolinks: an R/Bioconductor package for integrative analysis of TCGA data. *Nucleic Acids Res*. 2016 May 5;44(8):e71. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1507>
14. Ru Y, Kechris KJ, Tabakoff B, Hoffman P, Radcliffe RA, Bowler R, et al. The multiMiR R package and database: integration of microRNA-target interactions along with their disease and drug associations. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(17):e133. <https://doi.org/10.1093/nar/gku631>
15. He Q, Fang Y, Lu F, Pan J, Wang L, Gong W, et al. Analysis of differential expression profile of miRNA in peripheral blood of patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019 Nov;33(9):e23003. <https://doi.org/10.1002/jcla.23003>
16. Wu D, Niu X, Tao J, Li P, Lu Q, Xu A, et al. MicroRNA-379-5p plays a tumor-suppressive role in human bladder cancer growth and metastasis by directly targeting MDM2. *Oncol Rep*. 2017 Jun;37(6):3502–3508. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5607>
17. Lv X, Wang M, Qiang J, Guo S. Circular RNA circ-PITX1 promotes the progression of glioblastoma by acting as a competing endogenous RNA to regulate miR-379-5p/MAP3K2 axis. *Eur J Pharmacol*. 2019 Nov 15;863:172643. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172643>
18. Kumar R, DuMond JF, Khan SH, Thompson EB, He Y, Burg MB, et al. NFAT5, which protects against hypertonicity, is activated by that stress via structuring of its intrinsically disordered domain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Aug 18;117(33):20292–20297. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911680117>
19. Li Y, Yuan F, Song Y, Guan X. miR-17-5p and miR-19b-3p prevent osteoarthritis progression by targeting EZH2. *Exp Ther Med*. 2020 Aug;20(2):1653–1663. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8887>
20. Pellatt DF, Stevens JR, Wolff RK, Mullany LE, Herrick JS, Samowitz W, et al. Expression Profiles of miRNA Subsets Distinguish Human Colorectal Carcinoma and Normal Colonic Mucosa. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Mar 10;7:e152. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.11>
21. Ye -B, Li Z-L, Luo D-H, Huang B-J, Chen Y-S, Zhang X-S, et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2014 Jul 30;5(14):5439–5452. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2118>
22. Wei J, Yin Y, Deng Q, Zhou J, Wang Y, Yin G, et al. Integrative Analysis of MicroRNA and Gene Interactions for Revealing Candidate Signatures in Prostate Cancer. *Front Genet*. 2020;11:176. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00176>
23. Zhang H, Xu S, Liu X. MicroRNA profiling of plasma exosomes from patients with ovarian cancer using high-throughput sequencing. *Oncol Lett*. 2019 Jun;17(6):5601–5607. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10220>
24. Zhang J, Li Y, Dong M, Wu D. Long non-coding RNA NEAT1 regulates E2F3 expression by competitively binding to miR-377 in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2017 Oct;14(4):4983–4988. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6769>
25. Jiang X-M, Yu X-N, Liu T-T, Zhu H-R, Shi X, Bilegsaikhan E, et al. microRNA-19a-3p promotes tumor metastasis and chemoresistance through the PTEN/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2018 Sep;105:1147–1154. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.097>
26. Pushkin AA, Kit OI. Clinical significance of gene expression patterns in glioblastomas. *Congress of Young Scientists "Topical issues of fundamental and Clinical medicine"*. Tomsk: 2018, 301–302 p. Available by: https://elibrary.ru/download/elibrary_36832243_25858437.pdf. Accessed 05.11.2020. (In Russian).
27. Liu Q, Wang J, Tang M, Chen L, Qi X, Li J, et al. The overexpression of PXN promotes tumor progression and leads to radioresistance in cervical cancer. *Future Oncol*. 2018 Feb;14(3):241–253. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0474>
28. Fan M, Ma X, Wang F, Zhou Z, Zhang J, Zhou D, et al. MicroRNA-30b-5p functions as a metastasis suppressor in colorectal cancer by targeting Rap1b. *Cancer Lett*. 2020 May 1;477:144–156. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.021>

Информация об авторах:

Пушкин Антон Андреевич* – научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>, SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797, ResearcherID: AAA-8887-2020, Scopus Author ID: 57200548010

Тимошкина Наталья Николаевна – к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651, ResearcherID: D-3876-2018, Scopus Author ID: 24077206000

Гвалдин Дмитрий Юрьевич – к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>, SPIN: 8426-9283, AuthorID: 1010353, ResearcherID: AAA-9894-2020, Scopus Author ID: 57195716861

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Information about authors:

Anton A. Pushkin* – Researcher, Laboratory of Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>, SPIN: 9223-1871, AuthorID: 975797, ResearcherID: AAA-8887-2020, Scopus Author ID: 57200548010

Natalya N. Timoshkina – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651, ResearcherID: D-3876-2018, Scopus Author ID: 24077206000

Dmitry Yu. Gvaldin – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Molecular Oncology National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>, SPIN: 8426-9283, AuthorID: 1010353, ResearcherID: AAA-9894-2020, Scopus Author ID: 57195716861

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, academic secretary National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745



ПРОВЕДЕНИЕ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ COVID-19

К.С.Држевецкая^{1*}, Г.П.Корженкова^{1,2}

1. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты скрининга рака молочной железы (РМЖ) в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19 на основе анализа проекта скрининга РМЖ на территории Калужской области.

Пациенты и методы. Система скрининга: создание и внедрение в практику мобильных маммографических комплексов (ММК); обучение медицинского персонала методике проведения стандартизованного маммографического обследования (МО); контроль качества МО; «облачное» хранилище и разработка программного обеспечения для ведения архива пациенток; независимый просмотр маммограмм сертифицированными специалистами; экспертный просмотр изображений при расхождении диагнозов; направление пациенток с диагнозом BI-RADS IV и V в областной онкологический диспансер для дообследования и лечения.

С 04.2018 по 12.2020 гг. на ММК обследованы пациентки по протоколу скрининга РМЖ. Было обследовано 47367 пациентки в возрасте старше 40 лет. SD 57,66±8,17 лет (38-93).

Во время пандемии COVID-19 визуализацию заболеваний молочных желёз необходимо проводить с соблюдением всех правил техники безопасности как персонала, так и пациенток. Уравновешивание необходимости избежать задержек в диагностике РМЖ при одновременном предотвращении инфицирования требует внимательного отношения к средствам индивидуальной защиты, обработке диагностического оборудования, помещений, где проводится диагностика, а также физического дистанцирования и бдительности для поддержания этих мер.

Результаты. С 07.2020 по 11.2020 гг. всего проведено исследований – 10736. В условиях новой коронавирусной инфекции мы отметили повышенный спрос среди пациентов желающих пройти скрининг РМЖ.

Поток пациентов за аналогичный период прошлых лет был меньше, что говорит о востребованности и обоснованности проведения скрининговой маммографии и использования ММК в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

174 пациентки получили категорию BI-RADS IV-V и были направлены на дообследование и проведение необходимого лечения в онкологический диспансер. У 39 пациенток (22,4 %) верифицирован РМЖ и проведено соответствующее лечение. В 135 случаях верифицированы доброкачественные процессы.

Заключение. Следует не останавливать проведение скрининга РМЖ на фоне эпидемии COVID-19, так как задержка диагностики РМЖ в последствии грозит выявлением более объёмных процессов с худшим прогнозом по лечению и реабилитации, чем своевременно выявленные изменения в молочных железах на ранних доклинических стадиях заболевания.

Ключевые слова:

COVID-19, визуализация молочных желёз, рекомендации, рак молочной железы, скрининг, средства индивидуальной защиты.

Для цитирования

Држевецкая К.С., Корженкова Г.П. Проведение скрининга рака молочной железы в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 34-44. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-3>

Для корреспонденции

Држевецкая Ксения Сергеевна – аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: Kseniya_dark@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-0949>

SPIN: 5373-3538, AuthorID: 1105465

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Проведение программы скрининга соответствует этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Получено 31.05.2021, Рецензия (1) 15.07.2021, Рецензия (2) 01.08.2021, Опубликовано 24.09.2021

BREAST CANCER SCREENING DURING THE ADVERSE COVID-19 EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

K.S.Drzhevetskaya^{1*}, G.P.Korzhenkova^{1,2}

1. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1/1 Barricadnaya str., Moscow 125993, Russian Federation
2. N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, 24 Kashirskoye sh., Moscow 115478, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the results of breast cancer screening (BC) in the conditions of an unfavorable epidemiological situation COVID-19 based on the analysis of the BC screening project in the Kaluga Region.

Patients and methods. Screening system: creation and implementation in practice of mobile mammography complexes (MMC); training of medical personnel in the method of conducting a standardized mammographic examination (ME); quality control of ME; "Cloud" storage and software development for archiving patients; an independent review of mammograms by certified specialists; expert review of images in case of discrepancies in diagnoses; referral of patients diagnosed with BI-RADS IV and V to the regional oncological dispensary for further examination and treatment.

From 04.2018 to 12.2020 patients were examined on MMC according to the BC screening protocol. We examined 47367 patients over the age of 40 years. SD 57.66 ± 8.17 years (38-93).

During the COVID-19 pandemic, imaging of breast diseases must be carried out in compliance with all safety regulations for both personnel and patients. Balancing the need to avoid delays in diagnosing BC while preventing infection requires careful attention to personal protective equipment, handling of diagnostic equipment, diagnostic facilities, and physical distancing and vigilance to maintain these measures.

Results. From 07.2020 to 11.2020: a total of 10736 studies have been carried out. In the context of new coronavirus infection, we noted an increased demand among patients wishing to undergo BC screening.

The flow of patients over the same period of previous years was less, which indicates the demand and justification for screening mammography and the use of MMC in an unfavorable epidemiological situation.

174 patients received category BI-RADS IV-V and were referred for a follow-up examination and required treatment at an oncological dispensary. In 39 patients (22.4 %), BC was verified, and appropriate treatment was carried out. In 135 cases, benign processes were verified.

Conclusion. BC screening should not be stopped against the backdrop of the COVID-19 epidemic since a delay in BC diagnosis later threatens to reveal more voluminous processes with a worse prognosis for treatment and rehabilitation than timely detected changes in the mammary glands in the early preclinical stages of the disease.

Keywords:

COVID-19, breast imaging, recommendations, breast cancer, screening, personal protective equipment.

For citation

Drzhevetskaya K.S., Korzhenkova G.P. Breast cancer screening during the adverse COVID-19 epidemiological situation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 34-44. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-3>

For correspondence

Kseniya S. Drzhevetskaya – PhD student of the Department of Radiology and Radiology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Address: 2/1/1 Barricadnaya str., Moscow 125993, Russian Federation

E-mail: Kseniya_dark@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-0949>

SPIN: 5373-3538, AuthorID: 1105465

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The screening program is conducted in accordance with the ethical standards of the Committee on Human Experiments (part of the institution where the work was performed, or regional) or the Helsinki Declaration of 1975 and its revised version of 2000.

Received 31.05.2021, Review (1) 15.07.2021, Review (2) 01.08.2021, Published 24.09.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Уже более года наша планета живёт в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции. Вспышка COVID-19 стала самым серьёзным кризисом в области здравоохранения для всех без исключения стран. По состоянию на 19 ноября 2020 г. в мире заражено более чем 56 341 231 человек, вирус стал причиной 1 351 237 смертей и затронул 252 страны мира [1]. В России первый привозной случай заболевания COVID-19 зарегистрирован 31 января 2020 г., первый внутренний случай заболевания COVID-19 зарегистрирован 2 марта 2020 г. Первая смерть – 19 марта 2020 г. [2]. На территории Российской Федерации на 19 ноября 2020 г. подтверждённых случаев инфицирования 1 991 998 человек, из которых 34 387 умерли [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила вспышку новой коронавирусной инфекции (COVID-19) глобальной пандемией [3]. Болезнь COVID-19 вызвана тяжёлым острым респираторным синдромом, возбудителем которого является коронавирусом (SARSCoV-2) [4]. Коронавирусная инфекция COVID-19 воздействует на различные группы людей в разной степени. У большинства инфицированных болезнь протекает в легкой или средней форме тяжести и им не требуется госпитализация. К часто наблюдаемым симптомам относятся: повышение температуры тела; сухой кашель; утомляемость. У некоторых инфицированных могут также наблюдаться: различные болевые ощущения; боль в горле; диарея; конъюнктивит; головная боль; потеря обоняния и вкусовых ощущений; сыпь на коже или депигментация ногтей на руках и ногах. Симптомы тяжелой формы заболевания: затрудненное дыхание или одышка; ощущение сдавленности или боль в грудной клетке; нарушение речи или двигательных функций [5]. Преобладающими способами передачи вируса SARS-CoV-2 является капельный / воздушно-капельный или прямой / косвенный контактный способы передачи. Когда инфицированный человек выделяет зараженную вирусом капельную взвесь при разговоре или чихании, а кто-то их вдыхает, вирус SARS-CoV-2 попадает на слизистую в нос и горло. Другие механизмы заражения включают контакт с инфицированной поверхностью, когда человек может заразиться COVID-19, прикоснувшись к поверхности или предмету, на котором есть вирус, а затем коснется своего рта, носа или глаз [6]. Вирус может выживать до 48 часов на металлических и 72 часа на пластмассовых поверхностях [7].

Работа в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки связанной с COVID-19 потребовала от мировых систем здравоохранения пересмотреть и внести изменения во все стандарты ведения и на-

блюдения пациентов, скрининга социально значимых заболеваний. Многие потенциально передовые системы здравоохранения с этими вызовами не справились, либо справились недостаточно хорошо. В первую очередь преобразования коснулись онкологической патологии, в частности, скрининга рака молочной железы.

Существующие технологии скрининга рака молочной железы на базе стационарных маммографических кабинетов при работе в создавшейся эпидемиологической ситуации оказались несостоятельными и проявили ряд существенных недостатков.

В данной статье представлены результаты пилотной программы скрининга рака молочной железы на территории Калужской области с оценкой показателей до начала пандемии COVID-19 2018, 2019 гг. и во время пандемии за 2020 г.

Цель исследования: оценить результаты скрининга рака молочной железы в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19 на основе анализа проекта скрининга рака молочной железы на территории Калужской области.

ВВЕДЕНИЕ

Преимущественно передача вируса происходит от человека к человеку, и было показано, что медицинские работники особенно уязвимы к контакту и смерти от инфекции COVID-19. Первым врачом, который скончался от коронавирусной инфекции, стал китайский офтальмолог доктор Ли Вэньлян из Ухани (Китай) который тесно общался со своим пациентом, кладовщиком с рынка морепродуктов в Ухане. Он умер в возрасте 33 лет от COVID-19 7 февраля 2020 года [8].

Люди часто заразны за 2-3 дня до появления симптомов [9]. Это отличается от SARS, когда заразность увеличивается через 7-10 дней после появления симптомов [10]. Установлено, что доля передачи до появления первых симптомов колеблется от 46 % до 55 % [9, 11]. Распространение от бессимптомных носителей оценивается в 50 % [12].

Таким образом, снижение вероятности заражения или распространения инфекции от ничего не подозревающих пациентов к контактировавшим с ними медицинским работникам имеет первостепенное значение. Хотя у пациентов с симптомами инфекция может продолжаться до 21 дня [9], это можно уменьшить путем тщательного скрининга пациентов на наличие каких-либо симптомов до того, как они пройдут визуализирующее обследование.

Визуализация молочной железы требует очень тесного контакта с пациентами. Нет возможности физического дистанцирования при выполнении скри-

нинговой маммографии, когда лицо пациента может находиться на расстоянии 20-30 см от лица рентгенолаборанта, проводящего исследование. Аналогичным образом, во время процедур обследования молочной железы под контролем УЗИ, стереотаксической и магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая биопсию, дренирование и установку зажимов, медицинский работник может находиться в пределах 30 см от лица пациента.

Было подсчитано, что риск заражения новым коронавирусом зависит от физической близости к пациенту. При спонсорской поддержке Министерства труда / Управления занятости и обучения США, был разработан алгоритм, рассчитывающий оценки профессионального риска от 0 до 100 баллов на основе 3 факторов риска: физическая близость, подверженность болезням и инфекциям и ежедневный контакт с другими людьми. Среди профессий, подвергающихся наибольшему риску, выделили: стоматологи-гигиенисты в пожилом возрасте – 99 баллов, стоматологи – 92, семейные врачи – 90, медсестры – 86, рентгенолаборанты – 84 и специалисты по ультразвуковой диагностике – 80 [13].

В марте от COVID-19 умерли два рентгенолаборанта работающих на профилактическом маммографе, это был первый медицинский персонал, который умер от COVID-19 в штате Джорджия, США [14]. Нозокомиальные инфекции могут быть важным механизмом заражения. Один инфицированный работник с легкими симптомами насморка потенциально может заразить многих пациентов, с которыми контактировал во время смены. По этой причине рекомендуется проводить широкое тестирование всех медработников даже с легким течением заболевания и мельчайшими симптомами [15].

Смертность от COVID-19 оценивается в 3-4 % и увеличивается с возрастом (> 60 лет) и хроническими заболеваниями [16]. Больные раком более восприимчивы к инфекциям, в частности к COVID-19. Это связано с их системным иммунодепрессивным состоянием, вызванным злокачественными и противораковыми методами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия или хирургия. Отчет о 105 госпитализированных пациентах с онкологическими заболеваниями и 536 госпитализированных пациентах без рака, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, был получен из 14 больниц в провинции Хубэй в Китае [17]. По сравнению с пациентами с COVID-19 без рака, у пациентов с раком наблюдался более высокий уровень смертности (отношение шансов [OR, 2,34; 95 % доверительный интервал (ДИ), (1,15-4,77); $p = 0,03$], более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии [OR, 2,84; 95 % ДИ (1,59-5,08); $p < 0,01$], более высокие показатели наличия хотя бы

одного тяжелого или критического симптома [OR, 2,79; 95 % ДИ (1,74-4,41); $p < 0,01$] и более высокие шансы на необходимость инвазивной механической вентиляции [OR, 4,75; 95 % ДИ (1,60-14,41); $p < 0,01$]. Хотя сообщаемый уровень смертности от 2 % до 3 % приходился на общую популяцию, у больных раком и COVID-19 не только почти в 3 раза увеличивалась смертность, чем у пациентов с COVID-19 без диагноза рак, но и отмечалась тенденция к гораздо более тяжелому течению болезни. Кроме того, у онкологических пациентов частота нозокомиальных инфекций SARS-CoV-2 в 10 раз выше, чем у пациентов, не имеющих в диагнозе рак [18]. Поэтому крайне важно соблюдать осторожность при обращении с больными раком и избегать ненужных контактов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Организация пилотного проекта проведения скрининга рака молочной железы в Калужской области

С 04.2018 по 12.2020 гг. в Калужской области по такой скрининговой программе на мобильных маммографических комплексах были обследованы 47367 пациентки, эти комплексы обеспечили максимальную доступность диагностики для женщин (рис. 1).

Средний возраст пациенток составил $57,66 \pm 8,17$ лет (38-93).

В 2020 г. с началом пандемии новой коронавирусной инфекции схема проведения скрининга РМЖ не изменилась и показала свою актуальность в новых условиях работы претерпев лишь малую толику изменений в виде усиления мер по дезинфекции помещений мобильных маммографических комплексов (ММК) и использования средств индивидуальной защиты (СИЗ) медицинского персонала и пациентов.

Средства индивидуальной защиты

Средства индивидуальной защиты для медицинского персонала, включают в себя: медицинскую маску, защиту для глаз, перчатки, халат и тщательную гигиену рук. Эти средства позволяют эффективно защищать медицинских работников от COVID-19 [19]. Доказано, что ношение маски для лица снижают подверженность респираторным инфекциям среди населения в целом. Если инфицированный человек носит маску, уменьшается количество аэрозольных капель, которые выделяются им при разговоре или чихании [20].

Средства индивидуальной защиты для пациентов, включают в себя: медицинскую маску, перчатки и тщательную гигиену рук. Их действие аналогично принципу работы средств индивидуальной защиты для медицинских работников.

Также к средствам индивидуальной защиты можно отнести дезинфицирование помещения, в котором проводится обследование пациентов и обработку диагностического оборудования перед приёмом каждого последующего пациента. то позволяет минимизировать передачу COVID-19 контактным путём [21].

Меры физического дистанцирования

Сохранять дистанцию между людьми – лучший способ избежать контакта с коронавирусом и замедлить распространение инфекции на местном и глобальном уровнях [6]. Это особенно важно для людей, которые подвергаются более высокому риску заражения. Сюда входят беременные женщины, пациенты с ослабленным иммунитетом, получающие лечение по РМЖ, люди старшего возраста и лица с сопутствующими заболеваниями. Это следует учитывать при составлении расписания для уязвимого персонала и при обследовании пациентов.

Должно быть увеличено расстояние между столами и рабочими станциями, а также между отдельными людьми друг от друга: пациентами и пациентами, пациентами и медицинским персоналом, медицинским персоналом между собой. В идеале постоянно должно сохраняться расстояние не менее 2 метров, если нет физического барьера (например, отдельной кабины, окна из оргстекла) [6, 22].

Запись на исследование осуществлялась в удалённом формате с помощью мобильного / городского телефона, сети интернет. Такая система записи позволила пациентам не приходить в поликлинику или больницу, что также снизило количество контактов.

Использование телемедицинских технологий, позволило врачам рентгенологам описывать исследования на

расстоянии, не контактируя непосредственно с пациентом и с другим медицинским персоналом. Дистанционная работа посредством облачного хранилища и специализированной системы защиты позволила проводить скрининг используя истинное «двойное чтение» маммограмм и третье экспертное мнение при расхождении результатов обследования. При необходимости дополнительной консультации обследование может быть направлено для получения дополнительного мнения в любую точку мира, без потери качества исследования и необходимости перемещения пациента [23].

Командный подход

Органы общественного здравоохранения и Правительства Калужской области рекомендуют, чтобы любой, кто имел тесный контакт с пациентом с подтвержденным диагнозом COVID-19, не используя СИЗ, самоизолировался дома на срок до 14 дней и прошел ПЦР тестирование на наличие у него коронавирусной инфекции [6, 24]. Это позволит эффективно работать с загрузкой коек больниц и временных госпиталей и повлияет на их способность иметь достаточное количество клиницистов для оказания медицинской помощи [25].

Реструктуризация бригады, специализирующейся в визуализации молочных желез во время пандемии, обеспечивает благополучие и жизнеспособность всего медицинского персонала, при этом обеспечивая отсутствие ущерба для проведения скрининга РМЖ.

Возобновление скрининга РМЖ в условиях COVID-19

Калужская область одна из первых на территории Российской Федерации вернула право на возобновление проведения плановых госпитализаций

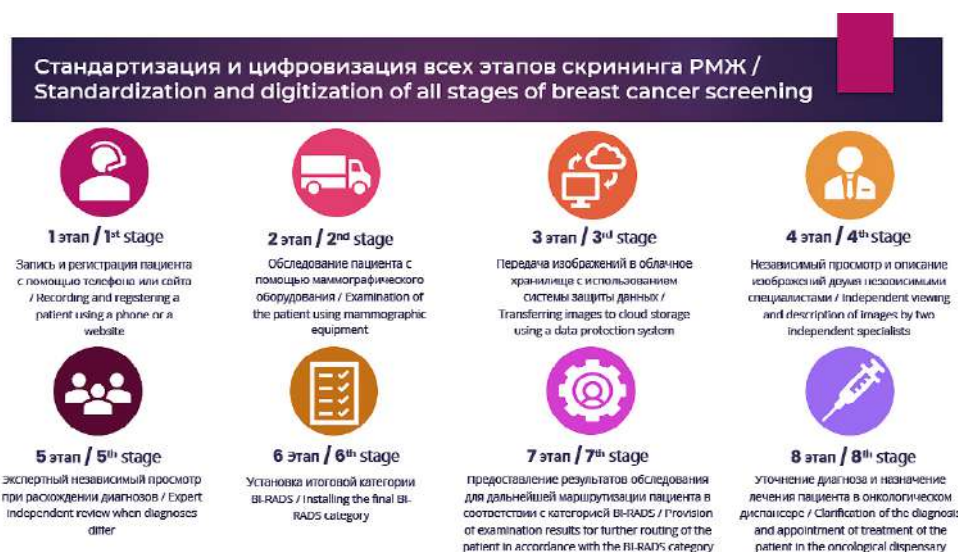


Рис. 1. Схема организации проекта проведения скрининга РМЖ в Калужской области в 2018–2020 гг.

Fig. 1. The scheme of the organization of breast cancer screening project in the Kaluga region in 2018–2020.

и диспансерного наблюдения, включая проведение скрининговых программ [26]. С 02.07.2020 г. программа возобновила свою работу в условиях новой коронавирусной инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности работы проекта скрининга в новых условиях

Всего за 2020 г. проведено 11934 исследований в рамках пилотного проекта скрининга рака молочной железы на территории Калужской области.

С 07.2020 по 11.2020 гг.: всего проведено 10736 исследований. Следует отметить, что в условиях новой коронавирусной инфекции мы отметили повышенный спрос среди пациентов желающих пройти скрининг РМЖ (рис. 2).

Поток пациентов за аналогичный период прошлых лет был значительно меньше, что говорит о востребованности и обоснованности проведения скрининговой маммографии и использования мобильных маммографических комплексов в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации новой коронавирусной инфекции.

За этот период 174 пациентки во время скрининга получили категорию BI-RADS IV-V и были направлены на дообследование и проведение необходимого лечения в онкологический диспансер. У 39 пациенток (22,4 %) верифицирован РМЖ и проведено соответствующее лечение. В 135 случаях верифицированы доброкачественные процессы.

Использование «двойного просмотра» и третьего мнения врача эксперта позволили добиться максимального чёткого выявления BI-RADS категорий IV

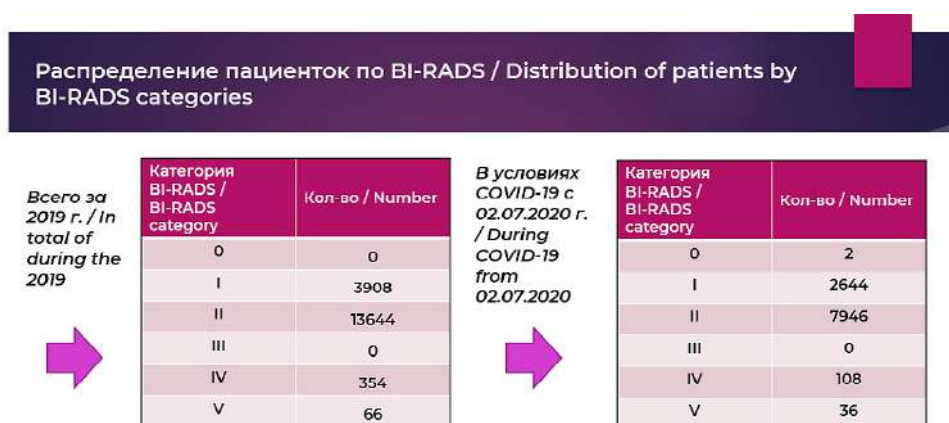


Рис. 2. Распределение пациенток по BI-RADS категориям.

Fig. 2. Distribution of patients by BI-RADS categories.

Злокачественные новообразования (ЗНО) молочной железы 2018-2020 гг. / Malignant neoplasms (MN) of the breast 2018-2020

| Скрининг РМЖ, число обследованных (абс.) / BC screening, the number of observed patients (abs.) | 2018 г. / 2018 17 457 | 2019 г. / 2019 17 976 | 2020 г. / 2020 11 934 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| BI-RADS IV-V (абс.): | 358 (2,1 %) | 415 (2,3 %) | 174 (1,5 %) |
| Всего ЗНО молочной железы (абс.) / Breast MN in total | 86 (24,0 %) | 78 (18,8 %) | 39 (22,4 %) |
| Из них «in situ» / "In situ" from those | 5 (5,8 %) | 2 (2,6 %) | 1 (2,6 %) |
| I стадии (T1) / I stage (T1) | 38 (44,2 %) | 42 (53,8 %) | 16 (41,0 %) |
| II стадии (T2) / II stage (T2) | 33 (38,4 %) | 27 (34,6 %) | 12 (30,8 %) |
| III стадии (T3) / III stage (T3) | 8 (9,3 %) | 6 (7,7 %) | 9 (23,1 %) |
| IV стадии (T4) / IV stage (T4) | 2 (2,3 %) | 1 (1,3 %) | 1 (2,6 %) |

Рис. 3. Злокачественные новообразования (ЗНО) молочной железы 2018-2020 гг.

Fig. 3. Malignant neoplasms (MN) of the breast 2018-2020.

и V и целенаправленно направлять в онкологический диспансер на дальнейшее дообследование только тех пациентов, кому это было жизненно необходимо (рис. 3). В свою очередь это дало высокую активную выявляемость РМЖ на ранних доклинических стадиях, преимущественно на T0 и T1 стадиях (рис. 4, 5). В сравнении программы диспансеризации населения и пилотного проекта скрининга РМЖ в Калужской области, по показателям выявляемости T0–2 изменились следующим образом: диспансеризация 2018–2019 гг. – 68–71 %, скрининг – 2018–2019 гг. – 88–93 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Безусловно, у каждого проекта есть свои ограничения, плюсы и минусы. Показатели выявляемости в проекте скрининга соответствуют международным рекомендациям, но еще остаётся актуальной проблема соотношения доброкачественных и злокачественных новообразований по результатам проведения биопсии и в четверти случаев отсутствует верификация диагноза при BI-RADS IV и V. Эти минусы свидетельствуют о том, что необходимо дополнительно проработать эти вопросы с онкологической службой и врачами онко-

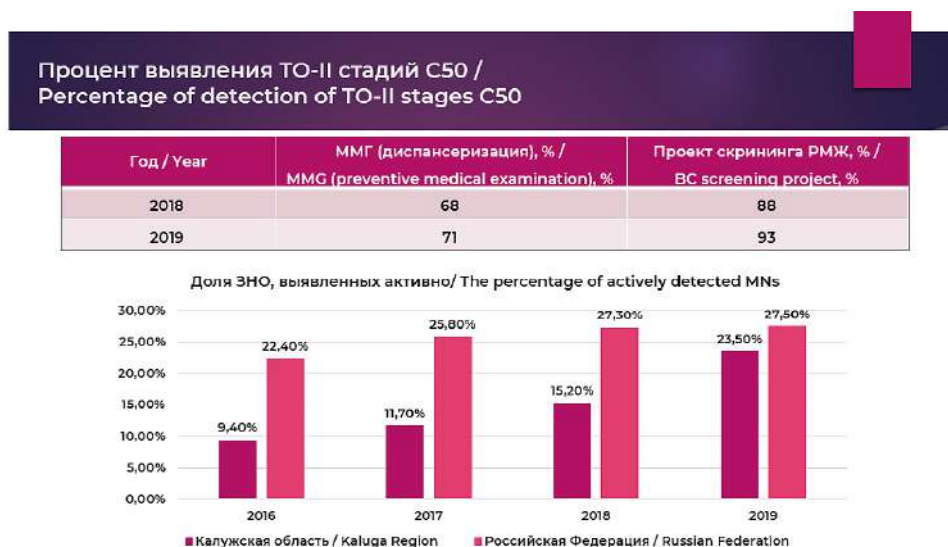


Рис. 4. Динамика статистических показателей по МКБ-10 C50.

Примечание: данные за 2020 г. на момент подачи статьи к публикации находятся на этапе обсчитывания.

Fig. 4. Dynamics of statistical indicators for ICD-10 C50.

Note: the data for 2020 at the time of submitting the article for publication are at the stage of calculation.

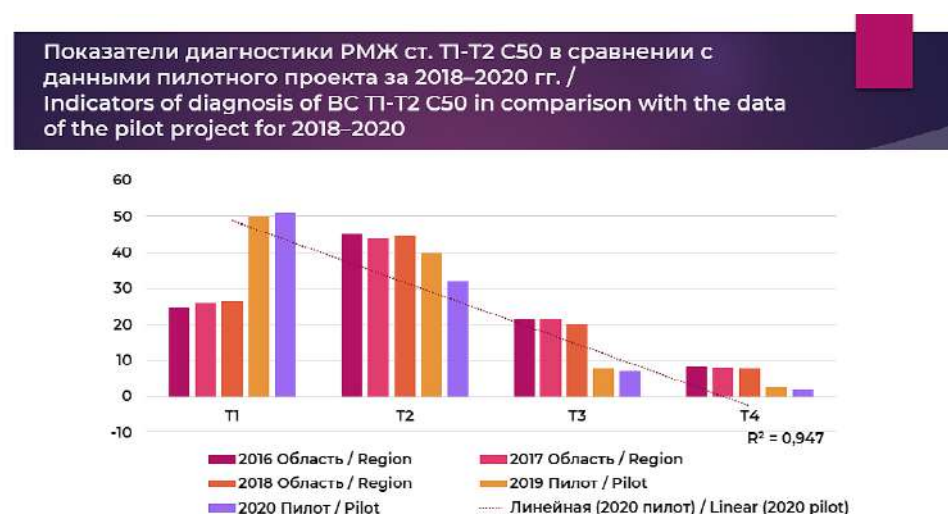


Рис. 5. Показатели диагностики РМЖ ст. T1-T2 МКБ-10 C50: сравнение программы диспансеризации населения с пилотным проектом скрининга РМЖ за 2018–2020 гг.

Fig. 5. Indicators of BC diagnosis of art. T1-T2 ICD-10 C50: comparison of the program of medical examination of the population with the pilot project of breast cancer screening for 2018–2020.

логами, чтобы каждый пациент отчётливо понимал свою ответственность и последствия своего выбора при отказе от проведения верификации.

Анализ нашего подхода к проведению программы скрининга РМЖ показал готовность к работе в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации по COVID-19 на 90 %. Оставшиеся 10 % это обеспечение ужесточения правил санитарной обработки помещения и усиление мер по индивидуальной защите рентген лаборанта, проведение лабораторного контроля за состоянием здоровья рентген лаборантов и вакцинации медицинского персонала и пациентов против COVID-19 [27, 28, 29].

Именно использование передвижных маммографических комплексов в условиях эпидемии позволит обеспечить диспансерное скрининговое наблюдение за женщинами старше сорока лет без возможности инфицирования.

По нашему мнению, для обеспечения полноценного проведения скрининга РМЖ в неблагоприятных эпидемиологических условиях на примере эпидемии COVID-19, необходимо:

- Организовать автоматизацию записи пациентов на исследование (интернет, мобильный/городской телефон и т.д.).
- Разработать жесткий алгоритм маршрутизации пациентов до и после обследования. Недопустимо образования очередей.
- Разобщить все потоки между собой: пациентов с пациентами, пациентов с медицинским персоналом, медицинского персонала между собой за счёт использования мобильных маммографических комплексов и работы врачей через облачное хранилище.
- Использовать средства индивидуальной защиты при проведении скрининга как для медицинского персонала, так и для пациентов.

Участие авторов:

Држевецкая К.С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Корженкова Г.П. – научное редактирование.

Список литературы

1. Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ по состоянию на 18.11.2020, 10:00 (СЕТ). World Health Organization. Доступно по: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Дата обращения: 18.11.2020 г.
2. В России зафиксирована первая смерть от коронавируса. BBC news Russia. Доступно по: <https://www.bbc.com/russian/news-51958420>. Дата обращения: 19.11.2020 г.

- Обеспечить санитарную обработку используемого оборудования и помещения, в котором проводится процедура скрининга РМЖ.
- Нивелировать ложноположительные результаты за счёт использования «двойного чтения» и третьего мнения врача эксперта. Проводить специализированное обучение и повышение квалификации врачей по циклам заболевания молочных желёз, в том числе в применении телемедицинских технологий [30].
- Автоматизировать направление на дальнейшие диагностические действия. Все необходимые обследования должны быть проведены в максимально сжатые сроки, за минимальное количество посещений пациентов лечебно-диагностического учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг на РМЖ спасает жизни из-за выявления заболевания на ранних доклинических стадиях заболевания. Раннее выявление обеспечивает более щадящее лечение и быстрое восстановление.

До тех пор, пока не будет проведена массовая популяционная вакцинация от COVID-19, скрининг РМЖ не должен останавливаться. Скрининг необходимо выполнять с использованием безопасных методов, которые обеспечивают максимальную защиту пациентов и персонала и сводят к минимуму распространение новой коронавирусной инфекции. Уравновешивание потребностей в предотвращении задержек в диагностике РМЖ при одновременном предотвращении инфицирования требует внимательного отношения к СИЗ и физического дистанцирования, а также бдительности для поддержания этих практик.

Authors contribution:

Drzhevetskaya K.S. – concept and design of the study, writing the text, processing the material, technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, collection, analysis and interpretation of data, preparation of the article.

Korzhenkova G.P. – scientific editing.

3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. Доступно по: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Дата обращения: 19.11.2020 г.
4. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. 2020. Доступно: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>

- technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it. Дата обращения: 19.11.2020 г.
5. Новый коронавирус 2019-нCoV. Всемирная организация здравоохранения. 2020. Доступно по: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/novel-coronavirus-2019-ncov_old#426055. Дата обращения: 19.11.2020 г.
 6. Все о коронавирусе. Стопкоронавирус.рф. Доступно по: <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/about-covid/#transmitted>. Дата обращения: 19.11.2020
 7. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
 8. Li Wenliang. Wikipedia. 2020. Доступно по: https://en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang. Дата обращения: 19.11.2020 г.
 9. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 May;26(5):672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
 10. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1767–1772. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13412-5)
 11. Anastassopoulou C, Russo L, Tsakris A, Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230405>
 12. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):377–381. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
 13. Lu M. The front line: visualizing the occupations with the highest COVID-19 risk. 2020. Доступно по: <https://www.visualcapitalist.com/the-front-line-visualizing-the-occupations-with-the-highest-covid-19-risk/>. Дата обращения: 19.11.2020 г.
 14. Alan J. The coronavirus claims two Georgia health care workers. 2020. Доступно по: <https://www.ajc.com/news/virus-claims-two-georgia-healthcare-workers/XTijtgzE6z2g-coZ7QlvPZN/>. Дата обращения: 23.03.2020 г.
 15. Klompas M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Protecting Hospitals From the Invisible. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):619–620. <https://doi.org/10.7326/M20-0751>
 16. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun;26(6):767–30222. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012>
 17. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–357. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
 18. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020 Jun;10(6):783–791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
 19. Как должен быть одет врач в период распространения COVID-19: Опубликована графическая памятка по использованию средств индивидуальной защиты медработниками. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/05/22/14034-kak-dolzhen-byt-odet-vrach-v-period-rasprostraneniya-covid-19-opublikovana-graficheskaya-pamyatka-po-ispolzovaniyu-sredstv-individualnoy-zaschity-medrabotnikami>. Дата обращения: 19.11.2020 г.
 20. van der Sande M, Teunis P, Sabel R. Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS One*. 2008 Jul 9;3(7):e2618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002618>
 21. Рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения от 15 мая 2020 г. "Очистка и дезинфекция поверхностей окружающей среды в контексте эпидемии COVID-19". Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <http://ivo.garant.ru/#/document/74060734/paragraph/1:0>. Дата обращения: 19.11.2020 г.
 22. Tan BP, Lim KC, Goh YG, Kok SSX, Teo SY, Poh ACC, et al. Radiology Preparedness in the Ongoing Battle against COVID-19: Experiences from Large to Small Public Hospitals in Singapore. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr;2(2):e200140. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200140>
 23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.11.2017 № 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий" (Зарегистрирован 09.01.2018 № 49577). Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201801100021#print>. Дата обращения: 19.11.2020 г.
 24. Постановление Правительства Калужской области от 17.03.2020 № 200 «О введении режима повышенной готовности для органов управления и сил территориальной подсистемы Калужской области единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/4000202003200004>. Дата обращения: 19.11.2020 г.
 25. Nassar AH, Zern NK, McIntyre LK, Lynge D, Smith CA, Petersen RP, et al. Emergency Restructuring of a General Surgery Residency Program During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: The University of Washington Experience. *JAMA Surg*. 2020 Jul 1;155(7):624–627. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.1219>
 26. Главный государственный санитарный врач по Калужской области. Постановление от 2 июля 2020 года № 17.

О внесении изменений в постановление Главного государственного санитарного врача по Калужской области «О дополнительных мерах по снижению рисков распространения COVID-2019 на территории Калужской области» от 27.03.2020 № 6. Доступно по: <http://kodeks.karelia.ru/api/show/570848325>. Дата обращения: 19.11.2020 г.

27. Сыров А.В., Стуров Н.В., Колупаев В.Е. Диагностика Covid-19 в амбулаторных условиях. Трудный пациент. 2020;18(5):6–9. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10031>

28. Левкова Е.А., Сепиашвили Р.И., Савин С.З. Проблемы создания прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Вестник Российского университета

дружбы народов. Серия: Медицина. 2021;25(1):31–38. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-31-38>

29. Кетова Г. Г. Новые возможности иммунологического контроля эффективности вакцинации против Covid-19. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021;16(2):232-233. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16054>

30. Агранович Н.В., Агранович О.В., Анопченко А.С., Дервянко Т.И., Кнышова С.А. Реализация дополнительного профессионального образования в медицинском вузе в период пандемии COVID-19. Современные проблемы науки и образования. 2021;(2):21. <https://doi.org/10.17513/spno.30600>

References

- World Health Organization. COVID-19 situation in the WHO European Region as of 11.18.2020, 10:00 AM (CET). Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Accessed: 18.11.2020. (In Russian).
- The first death from coronavirus was recorded in Russia. BBC news Russia. Available at: <https://www.bbc.com/russian/news-51958420>. Accessed: 19.11.2020. (In Russian).
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed: 19.11.2020
- Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. 2020. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Accessed: 19.11.2020
- The new coronavirus 2019-nCoV. World Health Organization. 2020. Available at: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/novel-coronavirus-2019-ncov_old#426055. Accessed: 19.11.2020. (In Russian).
- All about the coronavirus. Stopcoronavirus.rf. Available at: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/about-covid/#transmitted>. Accessed: 19.11.2020. (In Russian).
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Li Wenliang. Wikipedia. 2020. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang. Accessed: 19.11.2020
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 May;26(5):672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1767–1772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
- Anastassopoulou C, Russo L, Tsakris A, Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230405>
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):377–381. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- Lu M. The front line: visualizing the occupations with the highest COVID-19 risk. 2020. Available at: <https://www.visualcapitalist.com/the-front-line-visualizing-the-occupations-with-the-highest-covid-19-risk/>. Accessed: 19.11.2020
- Alan J. The coronavirus claims two Georgia health care workers. 2020. Available at: <https://www.ajc.com/news/virus-claims-two-georgia-healthcare-workers/XTijtgzE6z2gcoZ7QLvPZN/>. Accessed: 23.03.2020
- Klompas M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Protecting Hospitals From the Invisible. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):619–620. <https://doi.org/10.7326/M20-0751>
- Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun;26(6):767–30222. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012>
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–357. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020 Jun;10(6):783–791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
- How a doctor should be dressed during the spread of COVID-19: A graphic memo on the use of personal protective equipment by medical workers has been published. Ministry of Health of the Russian Federation.

Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/05/22/14034-kak-dolzhen-byt-odet-vrach-v-period-rasprostraneniya-covid-19-opublikovana-graficheskaya-pamyatka-po-ispolzovaniyu-sredstv-individualnoy-zaschity-medrabotnikami>. Accessed: 19.11.2020

20. van der Sande M, Teunis P, Sabel R. Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS One*. 2008 Jul 9;3(7):e2618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002618>

21. Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19. World Health Organization. Available at: <http://ivo.garant.ru/#/document/74060734/paragraph/1:0>. Accessed: 19.11.2020. (In Russian).

22. Tan BP, Lim KC, Goh YG, Kok SSX, Teo SY, Poh ACC, et al. Radiology Preparedness in the Ongoing Battle against COVID-19: Experiences from Large to Small Public Hospitals in Singapore. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr;2(2):e200140. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200140>

23. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 965n dated 30.11.2017 "On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies" (Registered on 09.01.2018 No. 49577). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201801100021#print>. Accessed: 19.11.2020. (In Russian).

24. Resolution of the Government of the Kaluga Region of 17.03.2020 No. 200 "On the introduction of a high-alert mode for the management bodies and forces of the territorial subsystem of the Kaluga region of the unified state system for the prevention and liquidation of emergency situations". Available by: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/4000202003200004>.

Accessed: 19.11.2020 (In Russian).

25. Nassar AH, Zern NK, McIntyre LK, Lyng D, Smith CA, Petersen RP, et al. Emergency Restructuring of a General Surgery Residency Program During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: The University of Washington Experience. *JAMA Surg*. 2020 Jul 1;155(7):624–627. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.1219>

26. Chief State Sanitary Doctor for the Kaluga region. Resolution No. 17 of July 2, 2020. On amendments to the resolution of the Chief State Sanitary Doctor for the Kaluga Region "On additional measures to reduce the risks of the spread of COVID-2019 in the territory of the Kaluga Region" dated 27.03.2020 No. 6. Available at: <http://kodeks.karelia.ru/api/show/570848325>. Accessed: 19.11.2020. (In Russian).

27. Syrov AV, Sturov NV, Kolupaev VE. Diagnosing COVID-19 in Out-patient Practice. *Difficult Patient*. 2020;18(5):6–9. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10031>

28. Levkova EA, Sepiashvili RI, Savin SZ. Problems of creating predictive models of the COVID19 coronavirus pandemic. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):31–38. (In Russian). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-31-38>

29. Ketova GG. New opportunities for immunological control of the effectiveness of vaccination against COVID-19. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2021;16(2):232–233. (In Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16054>

30. Agranovich NV, Agranovich OV, Anopchenko AS, Derevianko TI, Knysheva SA. Implementation of additional professional education in a medical university during the COVID-19 pandemic. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(2):21. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.30600>

Информация об авторах:

Држевецкая Ксения Сергеевна* – аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-0949>, SPIN: 5373-3538, AuthorID: 1105465

Корженкова Галина Петровна – д.м.н., профессор, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9485-2834>, SPIN: 2196-1233, AuthorID: 205375

Information about authors:

Kseniya S. Drzhevetskaya* – PhD student of the Department of Radiology and Radiology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-0949>, SPIN: 5373-3538, AuthorID: 1105465

Galina P. Korzhenkova – Dr. Sci. (Med.), professor, radiologist N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation, Professor of the Department of Radiology and Radiology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9485-2834>, SPIN: 2196-1233, AuthorID: 205375



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПОЧЕК ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Г.А.Демяшкин^{1,2,3*}, А.М.Мингазов¹, Е.А.Каприна¹, В.И.Щекин¹, П.В.Шегай²

1. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
3. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

Цель исследования. Оценка молекулярно-генетического профиля цитологических процессов в ткани почек пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Фрагменты почек пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n = 96$) были изучены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения экспрессии вирусной РНК SARS-CoV-2 и генов, кодирующих белковые комплексы: АПФ-2 и Фурина.

Результаты. У пациентов, пораженных COVID-19, было зафиксировано наличие генетического материала коронавируса в ткани почек, а также повышенная экспрессия АПФ-2 ($7,49 \pm 0,27$, $p < 0,01$) и Фурина в 2,0 раза ($8,59 \pm 0,65$, $p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой ($3,9 \pm 0,48$, $p < 0,01$ и $4,2 \pm 0,8$, $p < 0,01$ соответственно), что создает благоприятные условия для инвазии SARS-CoV-2.

Заключение. Согласно результатам ПЦР-РВ на SARS-CoV-2, оценки экспрессии АПФ-2 и Фурина, можно с высокой долей вероятности утверждать о вирусной нагрузке и уязвимости почек, так как эти белки являются информативными маркерами вирусного поражения. Лица пожилого возраста обладают повышенной уязвимостью к SARS-CoV-2.

Ключевые слова:

почки, ПЦР-РВ, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, АПФ-2, Фурин.

Для цитирования

Демяшкин Г.А., Мингазов А.М., Каприна Е.А., Щекин В.И., Шегай П.В. Молекулярно-генетические изменения ткани почек пациентов с COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 45-51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-4>

Для корреспонденции

Демяшкин Григорий Александрович – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И.Струнова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник отдела радиационной патоморфологии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433

Scopus Author ID: 57200415197

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 14.02.2021, Рецензия (1) 01.04.2021, Рецензия (2) 10.04.2021, Опубликовано 24.09.2021

MOLECULAR GENETIC CHANGES IN KIDNEY TISSUE IN PATIENTS WITH COVID-19

G.A.Demyashkin^{1,2,3*}, A.M.Mingazov¹, E.A.Kaprina¹, V.I.Shchekin¹, P.V.Shegay²

1. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
2. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk 249036, Russian Federation
3. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Assessment of the molecular genetic profile of cytological processes in the kidney tissue of patients with COVID-19.

Material and methods. Kidney fragments from patients with confirmed COVID-19 ($n = 96$) were studied by real-time polymerase chain reaction to determine the expression of SARS-CoV-2 viral RNA and genes encoding protein complexes: *ACE-2* and *Furin*.

Results. In patients affected by COVID-19, the presence of coronavirus genetic material in kidney tissue was recorded, as well as increased expression of *ACE-2* (7.49 ± 0.27 , $p < 0.01$) and *Furin* 2.0 times (8.59 ± 0.65 , $p < 0.01$,) compared with the control group (3.9 ± 0.48 , $p < 0.01$ and 4.2 ± 0.8 , $p < 0.01$, respectively), which creates favorable conditions for the invasion of SARS-CoV-2.

Conclusion. According to the results of RT-PCR for SARS-CoV-2, assessment of the expression of *ACE-2* and *Furin*, it is possible with a high degree of probability to assert about the viral load and the vulnerability of the kidneys, since these proteins are informative markers of viral damage. Elderly people with increased vulnerability to SARS-CoV-2.

Keywords:

kidney, RT-PCR, coronavirus infection, SARS-CoV-2, *ACE-2*, *Furin*.

For citation

Demyashkin G.A., Mingazov A.M., Kaprina E.A., Shchekin V.I., Shegay P.V. Molecular genetic changes in kidney tissue in patients with COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 45-51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-4>

For correspondence

Grigory A. Demyashkin – Cand. Sci. (Med.), MD, pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I.Strukov I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, leading researcher at the Department of Radiation Pathomorphology A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433

Scopus Author ID: 57200415197

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 14.02.2021, Review (1) 01.04.2021, Review (2) 10.04.2021, Published 24.09.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Количество заразившихся во всем мире новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванное SARS-CoV-2, к настоящему моменту составляет более 100 миллионов человек [Coronavirus resource center of the Johns Hopkins University of Medicine, 2020].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки, приводит к повреждению внутренних органов, таких как легкие, почки, сердце, кишки, головной мозг и другие, чему посвящено большинство клинико-лабораторных и патоморфологических исследований. В тоже время механизмы вирусной инвазии и глубины поражения органов мочевыделительной, и в первую очередь почек недостаточно изучены. Вирус проникает в клетки посредством специфического взаимодействия с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2) и сериновой протеазы – Фурином [1].

АПФ-2 является рецептором клетки-хозяина для вируса, который связываясь со спайк-белком на капсиде вируса стимулирует клатрин-зависимый эндоцитоз [2]. В тоже время, при проведении секвенирования SARS-CoV-2 были выявлены вставки четырех аминокислотных остатков между субъединицами S1 и S2, которые, по всей видимости являются сайтом расщепления Фурина, а используя вестерн-блот анализ было обнаружено, что SARS-CoV-2 практически полностью расщепляется в участке S1/S2 во время биосинтеза в клетках, предположительно Фурином в аппарате Гольджи [3].

По результатам ПЦР, проведенной в небольшой выборке пациентов, SARS-CoV-2 был найден в ткани почек, а с помощью электронной микроскопии были найдены агрегаты круглых, однородных частиц размером от 70 до 100 Нм с периферическими шиповидными выступами, соответствующие морфологическому описанию SARS-CoV-2 [4].

Учитывая неоднозначные результаты ПЦР и иммуногистохимических исследований о возможном повреждающем действии SARS-CoV-2 на клубочки и канальцы нефронов у больных COVID-19 и продолжающейся пандемии, работы в данном направлении являются актуальными.

Цель исследования: оценка молекулярно-генетического профиля цитологических процессов в ткани почек у пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании анамнестических, клинических и морфологических данных были сформированы группы, каждая из которых включала подгруппы согласно возрастной периодизации ВОЗ (табл. 1):

- I ($n = 96$; возрастом от 25 до 90 лет, средний – 70,6 лет) – аутопсийный материал почек пациентов, умерших с установленным клиническим и патологоанатомическим диагнозом: коронавирусная инфекция (COVID-19, ПЦР+).

Таблица 1. Распределение по группам, согласно возрастной периодизации (ВОЗ, 2014 г.)
Table 1. Distribution by groups, according to age periodization (WHO, 2014)

| Возраст / Age | Подгруппа / Subgroup | <i>n</i> | Возраст / Age | Подгруппа / Subgroup | <i>n</i> |
|------------------------------------|---------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------|----------|
| 25 – 44 (молодой) / (young) | I – COVID-19 | 7 | 61 – 75 (пожилы) / (elderly) | I – COVID-19 | 24 |
| | II – контроль / II – control | 5 | | II – контроль / II – control | 5 |
| 45 – 60 (средний) / (middle) | I – COVID-19 | 15 | 76 – 90 (старческий) / (senile) | I – COVID-19 | 50 |
| | II – контроль / II – control | 5 | | II – контроль / II – control | 5 |

Таблица 2. Используемые праймеры для SARS-CoV-2, АПФ-2 и Фурина
Table 2. Primers used for SARS-CoV-2, ACE-2 and Furin

| Гены / Genes | 5'-праймер / 5'-primer | 3'-праймер / 3'-primer |
|---------------|--|---------------------------|
| SARS-CoV-2 | WuhanCoV-sp2-f 5'-TTTCCTCGTGAAGGTGCTTTGT-3' | |
| | WuhanCoV-sp2-r 5'-TGTGGTTCATAAAAATTCCTTTGTG-3' | |
| | WuhanCoV-sp2-hex-p5'-HEX-TCAAATGGCACACTGGTTGT-BHQ1 | |
| АПФ-2 / ACE-2 | ACCTCACTATTTGAAAGCACTTGGT | GCTTGCTTGAGCAGGAAGTTTATTT |
| Фурин / Furin | CCACATGACTACTCTGCTGATGG | CGAGAGTGAACCTGGTCAGCGT |

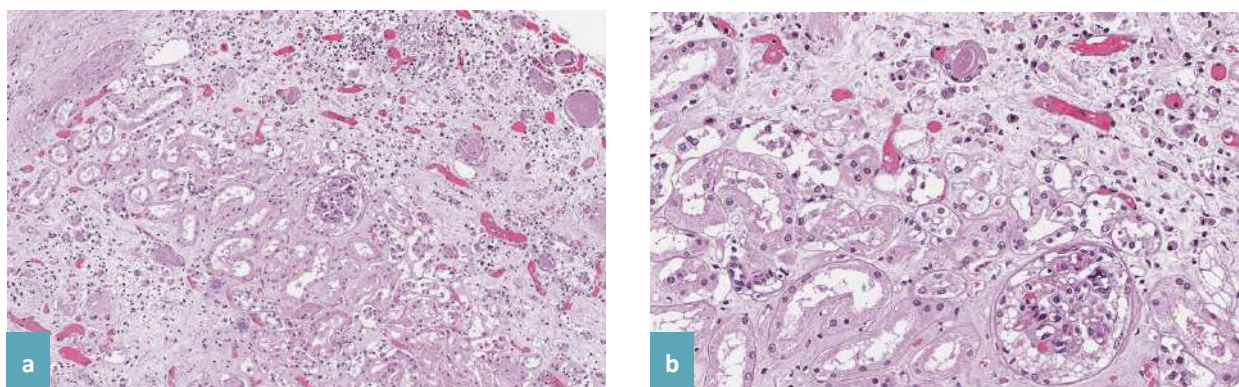


Рис. 1. Почка пациента Н., 63 года, с подтверждённым диагнозом «коронавирусная инфекция (COVID-19, ПЦР+)». Окраска – гематоксилином и эозином, увелич.: а – $\times 100$, б – $\times 400$.

Fig. 1. Kidney of the patient N., 63 years old, with a confirmed diagnosis of coronavirus infection (COVID-19, PCR+). Staining – with hematoxylin and eosin, magn.: a – $\times 100$, b – $\times 400$.

Таблица 3. Результаты ПЦР-РВ на АПФ-2 и Фурин (усл. ед)

Table 3. Results of RT-PCR on ACE-2 and Furin (con. units)

| Гены / Genes | Почка / Kidney | |
|---------------|-----------------|------------------------------|
| | I – COVID-19 | II – контроль / II – control |
| АПФ2 / ACE2 | 7,49 \pm 0,27 | 3,9 \pm 0,48 |
| Фурин / Furin | 8,59 \pm 0,65 | 4,2 \pm 0,8 |

Таблица 4. Распределение экспрессии АПФ-2 при ПЦР-РВ по возрастам (усл. ед., $p < 0,01$)

Table 4. Distribution of ACE-2 expression in RT-PCR by age (con. units, $p < 0.01$)

| Возраст / Age | Группа / Group | АПФ-2 / ACE-2 | Возраст / Age | Группа / Group | АПФ-2 / ACE-2 |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 25 – 44 (молодой) / (young) | I – COVID-19 | 6,31 \pm 0,15 | 61 – 75 (пожилой) / (elderly) | I – COVID-19 | 8,29 \pm 0,37 |
| | II – контроль / II – control | 3,17 \pm 0,11 | | II – контроль / II – control | 4,19 \pm 0,76 |
| 45 – 60 (средний) / (middle) | I – COVID-19 | 6,59 \pm 0,21 | 76 – 90 (старческий) / (senile) | I – COVID-19 | 8,79 \pm 0,35 |
| | II – контроль / II – control | 3,48 \pm 0,18 | | II – контроль / II – control | 4,79 \pm 0,87 |

Таблица 5. Распределение экспрессии Фурина при ПЦР-РВ по возрастам (усл. ед., $p < 0,01$)

Table 5. Distribution of Furin expression in RT-PCR by age (con. units, $p < 0.01$)

| Возраст / Age | Подгруппа / Subgroup | Фурин / Furin | Возраст / Age | Подгруппа / Subgroup | Фурин / Furin |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 25 – 44 (молодой) / (young) | I – COVID-19 | 8,51 \pm 0,55 | 61 – 75 (пожилой) / (elderly) | I – COVID-19 | 8,59 \pm 0,77 |
| | II – контроль / II – control | 4,12 \pm 0,51 | | II – контроль / II – control | 4,19 \pm 0,96 |
| 45 – 60 (средний) / (middle) | I – COVID-19 | 8,54 \pm 0,63 | 76 – 90 (старческий) / (senile) | I – COVID-19 | 8,72 \pm 0,67 |
| | II – контроль / II – control | 4,23 \pm 0,83 | | II – контроль / II – control | 4,31 \pm 0,87 |

- II ($n = 20$) – аутопсийный материал нормальных почек, полученных не позднее 6 часов после констатации биологической смерти, без макро- и микроскопических признаков наличия воспалительного и/или опухолевого процесса или других морфофункциональных изменений.

Фрагменты почек фиксировали в забуференном растворе формалина, а после аппаратной проводки, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные срезы (толщиной 8 мкм) для ПЦР-РВ.

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Тотальная РНК выделялась из полученных фрагментов почек с применением RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). ПЦР в реальном времени для выявления SARS-CoV-2 выполнялась с использованием набора для одноэтапной ПЦР QuantiTect (Qiagen).

Анализ экспрессии генов АПФ-2 и Фурина проведен с использованием метода определения порогового цикла (ΔCt) и вычисления относительной экспрессии генов согласно протоколу. Нормирование и внутренний контроль выполнены относительно гена домашнего хозяйства *GAPDH*. Статистический контроль проводился относительно контрольной группы.

Подбор праймеров был осуществлён на основании общедоступных материалов о последовательностях ДНК и мРНК генов в базе данных NCBI с использованием программы Primer-BLAST (табл. 2).

Статистические методы обработки данных. Количественные данные, полученные в ходе ПЦР-РВ, были проанализированы с использованием рангового дисперсионного анализа ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Макро- и микроскопическая оценка. В образцах I группы ($n = 96$) отмечали признаки «шоковых почек» (некроз извитых канальцев нефронов), сегментарный или глобальный коллапс капилляров клубочков, просветы которых были с гиалиновыми микротромбами (коагулопатия), а также гипертрофию и гиперплазию внутреннего листка капсулы Боумена (подоцитов), дилатацию и микрокистозную трансформацию некоторых канальцев нефронов и многочисленные участки интерстициального воспаления (лимфацитарно-плазмоцитарная инфильтрация с небольшим количеством макрофагов) (рис. 1). В препаратах II группы ($n = 20$) гистоархитектоника почек не нарушена, паренхима и стромальный компонент нормального гистологического строения.

Во всех изучаемых образцах ($n = 96$) в ткани почки при ПЦР-РВ обнаружен SARS CoV-2.

При ПЦР-РВ анализе экспрессии АПФ-2 и Фурина в тканях почки ($n = 96$) показали увеличение пат-

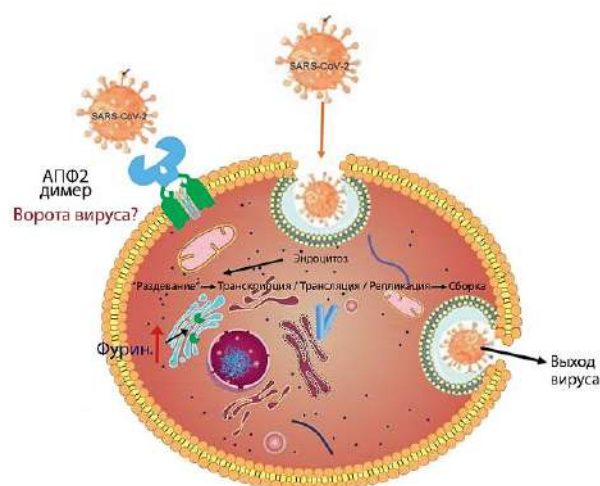


Рис. 2. Инвазия SARS-CoV-2 в клетку, схематично.

Fig. 2. SARS-CoV-2 invasion into a cell, schematically.

тернов экспрессии, нормализованные по *GAPDH* (табл. 3).

В ткани почек у пациентов с COVID-19 обнаружили увеличение экспрессии АПФ-2 по сравнению с контролем почти в 2,0 раза (табл. 3), также отмечали тенденцию к увеличению его экспрессии с возрастом в обеих группах (табл. 4).

Экспрессия Фурина в ткани почек у COVID-19-пациентов была выше более чем в 2,0 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 3), не зависимо от возраста (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование посвящено SARS-CoV-2 вирусной нагрузке в почках у пациентов с подтвержденным COVID-19 с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

При ПЦР-РВ анализе SARS-CoV-2 был обнаружен во всех изучаемых образцах I группы ($n = 96$) тканей почек, что подтверждает тропность вируса.

При микроскопической оценке почек I группы в ходе исследования были выявлены некоторые особенности течения воспалительной реакции, характерные для вирусной этиологии, в первую очередь лимфацитарно-плазмоцитарную инфильтрацию с небольшим количеством макрофагов, что отчасти совпадает с результатами аналогичных работ [5, 6].

Таким образом, опираясь на морфологическую картину, полученную при изучении образцов почек, можно сделать вывод о том, что SARS-CoV-2 оказывает повреждающее действие на орган [7, 8].

Мы наблюдали увеличение экспрессии гена, кодирующего составляющие комплекса АПФ-2, что указы-

вает на готовность тканей почки к проникновению и дальнейшему воздействию SARS-CoV-2 [9].

Анализируя паттерн экспрессии сериновой протеазы Фурина, которая расщепляет последовательность белка SARS-CoV-2 в участке S1/S2 и облегчает проникновение вируса в клетку, мы также обнаружили ее высокое содержание в почках [10].

Опираясь на данные scRNA-seq и иммуногистохимических реакций из публичных карт The Human Protein Atlas, согласно которым в норме АПФ-2 и Фурин на 60–80 % преимущественно экспрессируют в эпителиоцитах канальцев нефрона, а также в эндотелиоцитах клубочков и фибробластах интерстициальной ткани с большой долей вероятности можно сказать, что они являются клетками-мишенями для SARS-CoV-2, что объясняет обнаруженные нами изменения (рис. 2).

Основываясь на полученных нами результатах, можно констатировать, что в следствии увеличения экспрес-

сии АПФ-2 и Фурина возрастает вирусная нагрузка на почки, приводящая к развитию пиелонефрита, течение которого, согласно другим исследованиям, протекает в более тяжелой форме [11]. Учитывая, что с возрастом в норме наблюдается увеличение экспрессии АПФ-2, то на фоне инвазии SARS-CoV-2, возрастает риск развития неблагоприятных исходов у лиц пожилого возраста, вплоть до острой почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам ПЦР-РВ на SARS-CoV-2, оценки экспрессии АПФ-2 и Фурина, можно с высокой долей вероятности утверждать о вирусной нагрузке и уязвимости почек, так как эти белки являются информативными маркерами вирусного поражения. Лица пожилого возраста обладают повышенной уязвимостью к SARS-CoV-2.

Участие авторов:

Демьяшкин Г.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование, сбор, анализ, подготовка статьи, интерпретация полученных данных.

Мингазов А.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, сбор, анализ, подготовка статьи, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Каприна Е.А. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ, подготовка статьи

Шчekin В.И. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ, подготовка статьи

Шегай П.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование, интерпретация полученных данных.

Authors contribution:

Demyashkin G.A. – the concept and design of the study, writing the text, processing the material, scientific editing, collection, analysis, preparation of the article, interpretation of the data obtained.

Mingazov A.M. – the concept and design of the study, writing the text, processing the material, collecting, analyzing, preparing the article, technical editing, bibliography design, preparing illustrations.

Kaprina E.A. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, collection, analysis, preparation of the article

Shchekin V.I. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, collection, analysis, preparation of the article

Shegay P.V. – the concept and design of the study, writing the text, processing the material, scientific editing, interpretation of the data obtained.

Список литературы

- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Spherhake JP, Wong MN, Allweiss L и др. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens*. 2012;2012:307315. <https://doi.org/10.1155/2012/307315>
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
- Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демуря С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020;6(2):8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- Al Nemer A. Histopathologic and Autopsy Findings in Patients Diagnosed With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know So Far Based on Correlation With Clinical, Morphologic and Pathobiological Aspects. *Adv Anat Pathol*. 2020 Nov;27(6):363–

- <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000276>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Zhou L, Niu Z, Jiang X, Zhang Z, Zheng Y, Wang Z, et al. SARS-CoV-2 Targets by the pscRNA Profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin Proteases. *iScience*. 2020 Nov 20;23(11):101744. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101744>
- Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020 Apr 28;12(5):E491. <https://doi.org/10.3390/v12050491>
- Xia S, Lan Q, Su S, Wang X, Xu W, Liu Z, et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jun 12;5(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0184-0>
- Borgmann H, Struck JP, Mattigk A, Wenzel M, Pilatz A, Kranz J, et al. Increased Severe Adverse Outcomes and Decreased Emergency Room Visits for Pyelonephritis: First Report of Collateral Damage during COVID-19 Pandemic in Urology. *Urol Int*. 2021;105(3–4):199–205. <https://doi.org/10.1159/000513458>

References

- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens*. 2012;2012:307315. <https://doi.org/10.1155/2012/307315>
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
- Kogan EA, Berezovsky YuS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, et al. Pathological Anatomy of Infection Caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):8–30. (In Russian). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- Al Nemer A. Histopathologic and Autopsy Findings in Patients Diagnosed With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know So Far Based on Correlation With Clinical, Morphologic and Pathobiological Aspects. *Adv Anat Pathol*. 2020 Nov;27(6):363–370. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000276>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Zhou L, Niu Z, Jiang X, Zhang Z, Zheng Y, Wang Z, et al. SARS-CoV-2 Targets by the pscRNA Profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin Proteases. *iScience*. 2020 Nov 20;23(11):101744. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101744>
- Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020 Apr 28;12(5):E491. <https://doi.org/10.3390/v12050491>
- Xia S, Lan Q, Su S, Wang X, Xu W, Liu Z, et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jun 12;5(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0184-0>
- Borgmann H, Struck JP, Mattigk A, Wenzel M, Pilatz A, Kranz J, et al. Increased Severe Adverse Outcomes and Decreased Emergency Room Visits for Pyelonephritis: First Report of Collateral Damage during COVID-19 Pandemic in Urology. *Urol Int*. 2021;105(3–4):199–205. <https://doi.org/10.1159/000513458>

Информация об авторах:

Демяшкин Григорий Александрович* – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И.Струкова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник отдела радиационной патоморфологии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197

Мингазов Артемий Маратович – студент Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6387-9353>

Каприна Елизавета Андреевна – студент Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6610-7183>

Щекин Владимир Иванович – студент Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647

Шегай Петр Викторович – к.м.н., онколог, руководитель Центра инновационных радиологических и регенеративных технологий ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894

Information about authors:

Grigory A. Demyashkin* – Cand. Sci. (Med.), MD, pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I.Strukov I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, leading researcher at the Department of Radiation Pathomorphology A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197

Artemy M. Mingazov – Student at the N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6387-9353>

Elizaveta A. Kaprina – Student at the N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6610-7183>

Vladimir I. Shchekin – Student at the N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647

Petr V. Shegay – Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Center for Innovative Radiological and Regenerative Technologies National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894



ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКИ МОЧЕТОЧНИКА БУККАЛЬНЫМ ГРАФТОМ ПРИ ЕГО ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУРАХ И ОБЛИТЕРАЦИЯХ

А.А.Волков^{1,2*}, Н.В.Будник¹, О.Н.Зубань²

1. ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 26-я линия, д. 27
2. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Стрмынка, д. 10

Резюме

Цель исследования. В настоящее время в лечении протяженных стриктур и облитераций мочеточника стала широко применяться лапароскопическая техника. Использование малоинвазивных доступов будет актуально и при такой относительно новой операции, как буккальная уретеропластика. В литературе встречаются единичные публикации, посвященные этой методике. Целью данного исследования явилось изучение результатов собственного опыта лапароскопической реконструкции мочеточника с использованием буккального графта.

Пациенты и методы. Мы наблюдали 5 пациентов – 2 мужчин и 3 женщин в возрасте 30–62 лет. Все пациенты уже были оперированы на мочевых путях, у четверых больных мочевые пути дренировались нефростомой или внутренним мочеточниковым стентом. Двоим пациентам была выполнена заместительная уретеропластика тубуляризированным буккальным графтом, троем — аугментационная уретеропластика буккальным графтом методом onlay.

Результаты. Все операции в данной группе проведены без конверсий. Средняя длина дефекта мочеточника составила 4,9 см (4,0–6,0 см). У пациентов не было тяжелых осложнений в послеоперационном периоде по классификации Clavien–Dindo. Одной пациентке проводилось лечение обострения хронического панкреатита, у одного мужчины произошла миграция мочеточникового стента, которая потребовала рестентирования. Период наблюдения за пациентами составил 1–15 мес., у одной женщины возник непротяженный рестеноз мочеточника, который был устранен эндоуретеротомией и стентированием мочеточника. На настоящий момент все пациенты не имеют постоянных мочевых дренажей, нарушения уродинамики верхних мочевых путей у них не выявлено.

Заключение. Данная методика демонстрирует возможность выполнения лапароскопической буккальной уретеропластики при протяженных стриктурах или облитерациях мочеточника при любой их локализации. Увеличение количества пациентов и срока их наблюдения позволит сделать более достоверные выводы об эффективности этой операции и выработать четкие показания для ее проведения.

Ключевые слова:

стриктура мочеточника, облитерация мочеточника, лапароскопическая пластика мочеточника, буккальный графт, буккальная уретеропластика, обструкция мочевых путей.

Для цитирования

Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н. Оптимизация лапароскопической пластики мочеточника буккальным графтом при его протяженных стриктурах и облитерациях. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 52–61. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-5>

Для корреспонденции

Волков Андрей Александрович – к.м.н., начальник хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 26-я линия, д. 27

Адрес: 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Стрмынка, д. 10

E-mail: Volkov73a@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724

ResearcherID: AAG-8321-2021

Scopus Author ID: 57197444695

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 01.04.2021, Рецензия (1) 10.07.2021, Рецензия (2) 14.07.2021, Опубликовано 24.09.2021

OPTIMIZATION OF LAPAROSCOPIC URETERAL REPAIR WITH A BUCCAL GRAFT IN CASE OF ITS EXTENDED STRICTURES AND OBLITERATIONS

A.A.Volkov^{1,2*}, N.V.Budnik¹, O.N.Zuban²

1. Hospital for War Veterans, 27 26-ya liniya str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

2. Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, 10 Stromynka str., Moscow 107014, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Currently, laparoscopic technique has become widely used in the treatment of extended strictures and obliterations of the ureter. The use of minimally invasive approaches will also be relevant for such a relatively new operation as buccal ureteroplasty. In the literature, there are isolated publications devoted to this technique. The aim of this study was to study the results of our own experience of laparoscopic ureteral reconstruction using a buccal graft.

Patients and methods. We observed 5 patients – 2 men and 3 women, at the age of 30–62 years. All patients have already been operated on the urinary tract, of these, in four patients, the urinary tract was drained with a nephrostomy or internal ureteral stent. Two patients underwent replacement ureteroplasty with tubularized buccal graft, and three patients underwent augmentation ureteroplasty with buccal graft using the onlay method.

Results. All operations in this group were carried out without conversions. The average length of the ureteral defect was 4.9 cm (4.0–6.0 cm). The patients did not have severe complications in the postoperative period according to the Clavien-Dindo classification. One patient underwent treatment for exacerbation of chronic pancreatitis; one man experienced ureteral stent migration, which required restentation. The follow-up period was 1–15 months; one woman developed unextended ureteral restenosis, which was eliminated by endoureterotomy and ureteral stenting. At the moment, all patients are spared from permanent urinary drains, they do not have upper urinary tract obstruction.

Conclusion. All operations in this group were carried out without conversions. The average length of the ureteral defect was 4.9 cm (4.0–6.0 cm). The patients did not have severe complications in the postoperative period according to the Clavien-Dindo classification. One patient underwent treatment for exacerbation of chronic pancreatitis; one man experienced ureteral stent migration, which required restentation. The observation period for the patients was 1–15 months, one woman developed short ureteral restenosis, which was eliminated by endoureterotomy and ureteral stenting. At the moment, all patients do not have permanent urinary drains, violations of the urodynamics of the upper urinary tract were not revealed in them.

Keywords:

ureteral stricture, ureteral obliteration, laparoscopic ureteral repair, buccal graft, buccal ureteroplasty, urinary tract obstruction.

For citation

Volkov A.A., Budnik N.V., Zuban O.N. Optimization of laparoscopic ureteral repair with a buccal graft in case of its extended strictures and obliterations. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 52-61. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-5>

For correspondence

Andrey A. Volkov – Cand. Sci. (Med.), head of the Surgical Center of the Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation, researcher, Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation.

Address: 27 26-ya liniya str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Address: 10 Stromynka str., Moscow 107014, Russian Federation

E-mail: Volkov73a@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>, SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724

ResearcherID: AAG-8321-2021

Scopus Author ID: 57197444695

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы значительное количество сложных урологических вмешательств выполняются без традиционных хирургических разрезов с использованием лапароскопических и роботических техник [1, 2]. Достижения в лапароскопической урологии демонстрируют широкий спектр возможностей для проведения сложной реконструктивной хирургии мочеточников с сопоставимыми результатами по сравнению с аналогичной открытой операцией [3].

Применение буккального графта (БГ) в хирургическом лечении протяженных стриктур и облитераций мочеточника уже не является редкой операцией в реконструктивной урологии, и замещение дефекта мочеточника БГ может выполняться в любом его отделе [4–6]. В основном, опубликованы результаты буккальных уретеропластик, выполненных по открытой и роботической методикам [7, 8]. Хотя данная операция не входит в стандарты лечения стриктур мочеточника и многие гайдлайны не рекомендуют ее как альтернативу более инвазивным методикам, ее открытая техника используется как вариант реконструкции мочеточника при больших рисках выполнения кишечной пластики мочеточника и аутотрансплантации почки [9].

В литературе описаны единичные случаи лапароскопической буккальной уретеропластики, которые производились по поводу стриктур проксимального отдела мочеточника по методике частичного замещения дефекта (onlay) со сроком безрецидивного после-

операционного наблюдения до одного года [10–13].

Цель исследования: проанализировать собственный опыт лапароскопических буккальных уретеропластик у пациентов с протяженными стриктурами и облитерациями мочеточника.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы имеем опыт хирургического лечения и наблюдения пяти пациентов, которым выполнена лапароскопическая пластика мочеточника БГ за период с января 2020 г. по март 2021 г. Мы наблюдали 2 (40 %) мужчин и 3 (60 %) женщин, средний возраст которых составил 35 лет (30–62 года). У всех пациентов данной группы в анамнезе были различные хирургические вмешательства на верхних мочевых путях (ВМП) и органах малого таза. Четверо пациентов (80 %) на момент операции имели постоянный мочевой дренаж (табл. 1). Длительность заболевания до выполнения лапароскопической буккальной уретеропластики составила от 10 до 48 мес. (среднее 28,4 мес.).

Перед операцией и в различные сроки после оперативного лечения, пациентам этой группы выполняли комплексное урологическое обследование, включающее в себя кроме общеклинических данных и лабораторной диагностики, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с триплексным сканированием почечных артерий, цистоскопию и уретероскопию, ретроградную уретеропиелографию, мультиспиральную

Таблица 1. Характеристика пациентов которым выполнена лапароскопическая буккальная уретеропластика
Table 1. Characteristics of patients who underwent laparoscopic buccal urethroplasty

| Параметры / Parameters | Пациент 1 / Patient 1 | Пациент 2 / Patient 2 | Пациент 3 / Patient 3 | Пациент 4 / Patient 4 | Пациент 5 / Patient 5 |
|--|---|--|---|--|---|
| Пол / Sex | Мужской / Male | Женский / Female | Женский / Female | Женский / Female | Мужской / Male |
| Возраст, лет / Age, years | 37 | 38 | 46 | 30 | 62 |
| Этиология обструкции ВМП / Etiology of UUT obstruction | Эндохирургия МКБ (контактная уретеролитотрипсия) / Endosurgery ICD (contact ureterolithotripsy) | Открытая хирургия рака матки (пангистерэктомия), лучевая терапия / Open surgery for uterine cancer (hysterectomy), radiation therapy | Хирургия стриктуры ЛМС. Эндохирургия МКБ / Surgery of PUS strictures. Endosurgery of urolithiasis | Туберкулез мочеточника, открытая хирургия (операция Боари) / Ureteral tuberculosis, open surgery (Boari operation) | Открытая уретеролитотомия Эндохирургия МКБ (контактная уретеролитотрипсия) / Open ureterolithotomy Endosurgery of urolithiasis (contact ureterolithotripsy) |
| Постоянный мочевой дренаж / Permanent urinary drainage | Нефростома / Nephrostoma | Нефростома / Nephrostoma | Нет / No | Нефростома / Nephrostoma | Стент / Stent |

компьютерную томографию (МСКТ) забрюшинного пространства с контрастированием, внутривенную урографию (применялась как контроль проходимости верхних мочевых путей на этапах послеоперационного наблюдения пациентов), радионуклидные методы исследования (по показаниям), морфологические исследования удаленной ткани мочеочечника. Уретероскопию выполняли с помощью ригидного уретероскопа № 8 Ch, при цистоскопии применялись ригидные цистоскопы № 19–22 Ch. Мы использовали эндоскопическую стойку с оборудованием и принадлежностями для эндовидеохирургии. МСКТ забрюшинного пространства выполнялось в режиме аксиального сканирования с толщиной срезов 2 мм и последующей реконструкцией по 0,75 мм с болюсным усилением раствором Омнипак-300 (100 мл).

Двум пациентам выполнена лапароскопическая буккальная onlay (частичное замещение стенки мочеочечника) пластика верхней трети мочеочечника, одному – лапароскопическая буккальная onlay пластика нижней трети мочеочечника, еще двум – лапароскопическая пластика нижней трети мочеочечника тубуляризованным буккальным графтом. У всех больных БГ дополнительно васкуляризовался прядью сальника. Период наблюдения пациентов составил 1–15 мес.

Послеоперационные осложнения в стационаре оценивались по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo, в которой I степень – это любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости вмешательства,

включая раневую инфекцию; II степень требует применения специальных препаратов и гемотрансфузии; III степень определяет необходимость инвазивных вмешательств; IV степень указывает на угрожающие жизни осложнения; при V степени наступает смерть больного.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все операции в данной группе пациентов были успешны, конверсий не было. Окончательная длина дефекта мочеочечника для создания анастомоза без натяжения устанавливалась интраоперационно, она не соответствовала длине стриктуры/облитерации, которая диагностировалась на дооперационном этапе, и в среднем она составила 4,9 см (4,0–6,0 см). В случае реимплантации мочеочечника с формированием нового устья, естественно, длина необходимого трансплантата будет меньше, чем рентгенологически определяемая протяженность обструкции.

В качестве графта использовалась: слизистая щеки – 3 человека (60 %), слизистая губы – 1 пациент (20 %), комбинация слизистой щеки и губы – 1 случай (20 %). Выбор графта ротовой полости определялся индивидуально в зависимости от локального статуса. Мы использовали буккально-лабиальный лоскут с целью использования участка слизистой губы для формирования нового устья. Применение лабиального лоскута в одном случае было связано с особенностями анатомического строения ротовой полости пациента, что затрудняло забор трансплантата щеки.

Таблица 2. Интра- и послеоперационные результаты лапароскопической буккальной уретеропластики
Table 2. Intra- and postoperative results of laparoscopic buccal urethroplasty

| Параметры / Parameters | Пациент 1 / Patient 1 | Пациент 2 / Patient 2 | Пациент 3 / Patient 3 | Пациент 4 / Patient 4 | Пациент 5 / Patient 5 |
|--|-----------------------|---------------------------|-----------------------|--|--|
| Длина стриктуры/ облитерации, см / Stricture/ obliteration length, cm | 6,0 | 6,0 | 4,0 | 4,5 | 4,0 |
| Вид графта / Graft type | Щека / Cheek | Щека + губа / Cheek + lip | Щека / Cheek | Щека / Cheek | Губа / Lip |
| Кровопотеря, мл / Blood loss, ml | 50 | 200 | 50 | 350 | 30 |
| Удаление страхового дренажа, сутки / Removal of insurance drainage, day | 2 | 3 | 2 | 3 | 7 |
| Продолжительность операции, мин / Surgical procedure duration, min | 210 | 320 | 190 | 280 | 350 |
| Осложнения Clavien-Dindo/ степень / Complications by Clavien-Dindo/ degree | Нет / No | Нет / No | Нет / No | Обострение хронического панкреатита/ II / Exacerbation of chronic pancreatitis/ II | Миграция стента/ IIIa / Stent migration/IIIa |

Методика забора и обработки БГ не отличалась от способа, применяемого при уретральной хирургии.

Кровопотеря при данных операциях была в среднем 136 мл (30–350 мл), включая этап получения БГ. Страховой дренаж удалялся на 2–3 сутки, у одного пациента дренаж был удален на 7 сутки, так как наблюдалось присутствие мочи в отделяемом по дренажу, причиной которой явилась миграция стента.

Операции имели достаточно значительную длительность: от 190 до 350 мин. (в среднем 270 мин.), что мы связываем прежде всего с новизной методики, невозможностью полностью выполнить этап забора БГ параллельно основной операции, так как принятие решения об окончательной длине трансплантата осуществляется интраоперационно. Особая пластичность БГ усложняет его фиксацию к ткани мочеточника и удлиняет время операции. Не вызывает сомнений, что по мере набора опыта и стандартизации методики лапароскопической буккальной уретеропластики продолжительность операции будет значительно уменьшена.

В послеоперационном периоде мы не наблюдали тяжелых осложнений в данной группе пациентов. У одной пациентки, которая до этого длительно применяла противотуберкулезные препараты, в раннем послеоперационном периоде произошло обострение ранее имевшегося хронического панкреатита, что потребовало назначения дополнительной терапии. У одного мужчины дистально мигрировал мочеточниковый стент 4,8 Ch, пациенту успешно выполнено рестентирование мочеточника без технических сложностей (табл. 2).

Анализируя отдаленные результаты данной операции в нашей небольшой группе пациентов, мы расцениваем их как хорошие. Пациенты посещают

клинику для контрольного обследования с частотой 1 визит в 3 мес. Остаточный гидронефроз сохраняется у одной (20 %) пациентки при полной проходимости ее ВМП в течение 6 мес. наблюдения. По нашему опыту, остаточный гидронефроз может диагностироваться у некоторых пациентов после операции и может быть связан со стойкими ретенционными изменениями ЧЛС на фоне несвоевременного ее дренирования.

У одной пациентки через 6 мес. после лапароскопической буккальной уретеропластики тубулярным БГ развился рестеноз в области фиксации графта к мочеточнику продолжительностью около 1 мм, который был устранен эндоуретеротомией и установкой внутреннего мочеточникового стента. В настоящий момент стент удален, проходимость ВМП полностью восстановлена.

При контрольной гибкой уретероскопии у пациентов буккальная слизистая розового цвета, что говорит о хорошей васкуляризации БГ. У одного пациента оценить отдаленные результаты не представляется возможным по причине раннего срока после операции (табл. 3).

Дефицит ткани мочевых путей является основной проблемой в реконструктивной урологии. Длительно протекающий воспалительный процесс, предыдущие операции, применение лучевой энергии – все это приводит к потере ткани мочеточника и невозможности выполнения реконструкций с использованием собственных ВМП.

Как возможная альтернатива технически сложным кишечным реконструкциям мочеточника с проблемным послеоперационным периодом уретеропластика БГ может решать эту проблему [14]. Буккальная уретеропластика дает возможность сформировать

Таблица 3. Отдаленные результаты лапароскопической буккальной уретеропластики
Table 3. Long-term results of laparoscopic buccal urethroplasty

| Параметры / Parameters | Пациент 1 / Patient 1 | Пациент 2 / Patient 2 | Пациент 3 / Patient 3 | Пациент 4 / Patient 4 | Пациент 5 / Patient 5 |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Остаточный гидронефроз / Residual hydronephrosis | Нет / No | Нет / No | Есть / yes | Нет / No | Нет / No |
| Рестеноз / Restenosis | - | + | - | - | Не оценено / Not estimated |
| Проходимость анастомоза / Patency of the anastomosis | + | + | + | + | Не оценено / Not estimated |
| Состояние слизистой БГ / The state of the mucous membrane of BG | Розовая / Pink | Розовая / Pink | Розовая / Pink | Розовая / Pink | Не оценено / Not estimated |
| Наблюдение, мес. / Observation, monthly | 15 | 9 | 6 | 5 | 1 |

анастомоз без натяжения, позволят выполнить операцию без ухудшения кровотока в уже скомпрометированном участке мочевых путей. Согласно известной классификации, к БГ относится трансплантат слизистой оболочки внутренней поверхности щеки и внутренней поверхности губы, имеющие одинаковые характеристики тканей – толстый эпителий, высокое содержание эластичных волокон, тонкая собственная пластика, высокая плотность капилляров [15], что подходит к той влажной агрессивной среде, которую создает моча в просвете мочеточника.

В реконструктивной хирургии мочеточника определены базовые принципы, которых следует придерживаться: спатуляция концов мочеточника, создание непроницаемого для мочи анастомоза, сопоставление слизистых с использованием рассасывающегося шовного материала, установка внутреннего стента, наружный дренаж, санация любых некротических тканей и использование сальника при возможности [16]. Применение БГ в уретеропластике соответствует всем этим принципам: БГ фиксируется к спатулированным концам мочеточника, слизистая оболочка ротовой полости располагается внутрь просвета, в операции применяется тонкий рассасывающийся шовный материал, все пациенты стентируются, область операции дренируется. При массивном поражении стенки мочеточника она резецируется и применяется тубуляризуемый БГ, реконструируемый участок дополнительно васкуляризуется пряжей сальника [17, 18].

Лапароскопический доступ, активно применяемый для хирургического лечения протяженных стриктур мочеточника, в последнее время показал себя как метод, приводящий к меньшей кровопотере, меньшему сроку пребывания пациента в стационаре и сходным результатам по частоте рецидивов и послеопера-

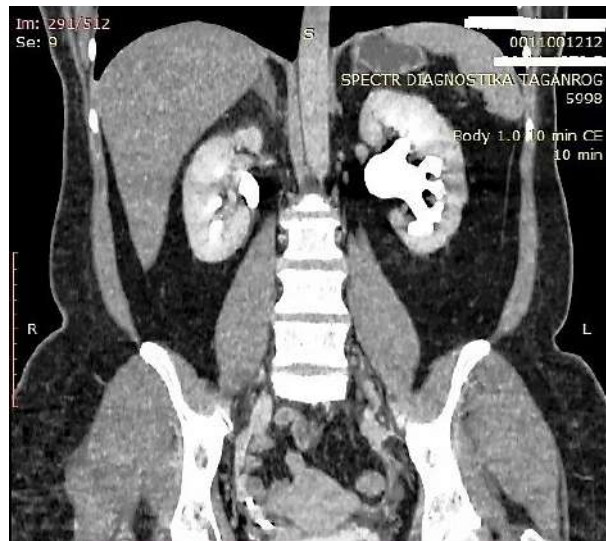


Рис. 1. МСКТ забрюшинного пространства с контрастированием пациентки М. Визуализирован гидронефроз слева.

Fig. 1. MSCT of the retroperitoneal space with contrast of patient M. Hydronephrosis is visualized on the left.

ционных осложнений по сравнению с открытыми операциями [19, 20]. Использование малоинвазивного доступа является возможным и при буккальной уретеропластике.

Представляем клиническое наблюдение лапароскопической буккальной уретеропластики, которое демонстрирует эффективность данной методики.

Клиническое наблюдение.

Пациентка М., 46 лет, поступила в хирургический центр «ГВВ» Ростовской области с жалобами на постоянные боли в поясничной области слева,



Рис. 2. Лапароскопическая уретеропластика БГ у пациентки М. Мочеточник рассечен на протяжении стриктуры, установлен мочеточниковый стент. Продолжительность дефекта выделена стрелками. 1 – стенка мочеточника, 2 – ткань лоханки.

Fig. 2. Laparoscopic ureteroplasty of BG in patient M. The ureter was dissected during the stricture, a ureteral stent was installed. The length of the defect is highlighted by arrows. 1 – ureteric wall, 2 – pelvic tissue.

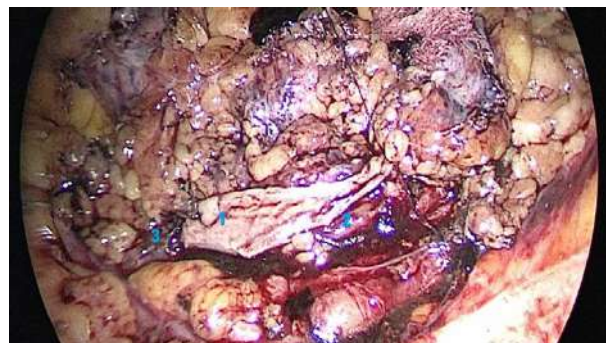


Рис. 3. Лапароскопическая уретеропластика БГ у пациентки М. БГ доставлен к области операции, начата его фиксация к мочеточнику. 1 – БГ, 2 – стенка мочеточника, 3 – ткань лоханки.

Fig. 3. Laparoscopic ureteroplasty of BG in patient M. BG was delivered to the area of surgery, it's fixation to the ureter was started. 1 – BG, 2 – ureteric wall, 3 – pelvic tissue.

периодическую примесь крови в моче. Из анамнеза известно, что у женщины имелось неоднократное отхождение конкрементов из левой почки, сопровождающее почечными коликами. За три года до поступления пациентке выполнена лапароскопическая пластика ЛМС слева по поводу стриктуры. Через год появились постоянные боли в левой поясничной области. В начале сентября 2020 г. боли приобрели периодически острый характер.

При поступлении в отделение у пациентки выявлен гидронефроз слева, конкремент левого мочеточника. 10.09.2020 г. выполнена уретероскопия слева, при исследовании диагностирована протяженная стриктура верхней трети левого мочеточника длиной 4 см. Выполнена контактная уретеролитотрипсия слева, установлен стент мочеточника № 4,8 Ch.

Через три недели стент удален, после чего болевой синдром возобновился. Пациентка выполнила МСКТ забрюшинного пространства с болюсным контрастным усилением: чашечно-лоханочная система деформирована, расширена: лоханка 36 × 20 мм, чашечки до 20 × 12 мм, при отсроченном исследовании контраст дистальнее зоны лоханочно-мочеточникового сегмента не визуализируется (рис. 1).

Пациентке выставлен диагноз: протяженная рецидивная стриктура верхней трети левого мочеточника. Учитывая рецидивный характер стриктуры,

ее локализацию, протяженность, принято решение выполнить лапароскопическую буккальную onlay уретеропластику.

Техника операции:

Метод анестезии – эндотрахеальный наркоз. Выполнена цистоскопия, в мочеточник установлена направляющая струна. В положении пациентки на спине выполнена пункция брюшной полости иглой Вереша, проведена инсуффляция CO₂ до 15 мм.рт.ст. Затем в брюшную полость проведены троакары. Оптический порт 10 мм установлен в околопупочной области; дополнительные троакары: 10 мм – в эпигастральной области, 5 мм – в левой подвздошной области, 5 мм – по краю прямой мышцы живота слева.

Выделены и визуализированы лоханка и верхняя треть мочеточника, находящиеся в рубцовом конгломерате. Выполнена минимальная дистальная мобилизация мочеточника, который взят на держалку. Ткань ВМП рассечена до здоровых тканей по 0,5 см в каждую сторону. Ретроградно, по направляющей струне установлен мочеточниковый стент 6 Ch. Мочеточник подтянут за держалку.

Протяженность необходимого для замещения дефекта ВМП составила 4,0 см (рис. 2).

Второй бригадой хирургов осуществлен забор БГ из ротовой полости размерами 4,5 × 1,5 см. Лоскут обработан, удалены элементы подслизистого слоя.



Рис. 4. Ретроградная уретеропиелография слева пациентки М., 6 мес. после лапароскопической буккальной уретеропластики. Стрелками отмечены границы БГ.

Fig. 4. Retrograde ureteropyelography on the left of patient M., 6 months after laparoscopic buccal urethroplasty. The arrows mark the boundaries of BG.

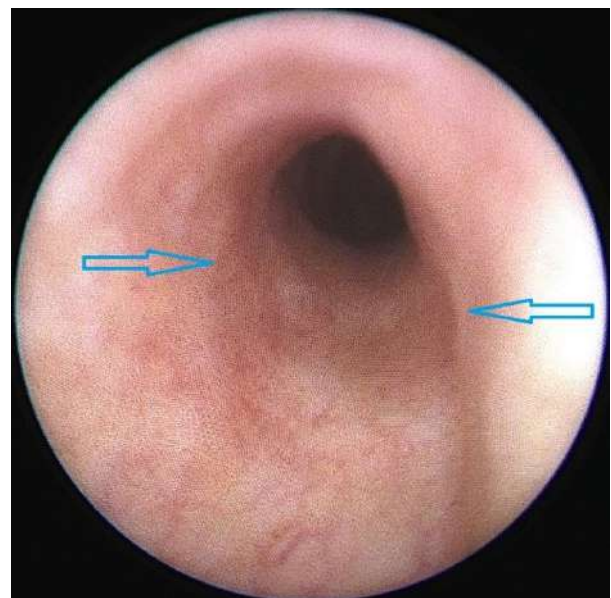


Рис. 5. Уретероскопия слева пациентки М., 6 мес. после лапароскопической буккальной уретеропластики. Стрелками отмечены границы БГ и слизистой мочеточника.

Fig. 5. Ureteroscopy on the left of patient M., 6 months after laparoscopic buccal urethroplasty. The arrows mark the boundaries of BG and the ureteral mucosa.

Выполнен гемостаз раны ротовой полости. БГ доставлен к области операции через 10 мм порт. Предварительно на один из узких краев лоскута наложены 2 нити, которыми после введения через троакар, он подшит к проксимальному краю разреза мочевых путей. С помощью держалки мочеточник подтянут, одной из нитей трансплантат фиксирован слизистой внутри непрерывным монокриловым швом 5/0 к медиальному краю разреза, второй нитью трансплантат пришит к латеральной стенке рассеченного лоханочно-мочеточникового участка над стентом внутреннего дренирования непрерывным наружным монокриловым 4/0 швом (рис. 3).

Выкроен лоскут сальника на питающей ножке шириной 5 см, подведен к анастомозу и расположен без натяжения над всей поверхностью трансплантата, фиксирован 4 одиночными монокриловыми швами 5/0 по краям трансплантата с захватом ткани мочеточника и двумя одиночными швами монокрилом 5/0 непосредственно к самому БГ.

Страховой дренаж выведен через 5 мм порт в подвздошной области.

Общее время операции составило 190 мин., кровопотеря 50 мл. Интра- и послеоперационных осложнений у пациентки мы не наблюдали. В послеоперационном периоде проводили стандартную антибактериальную и симптоматическую терапию.

Страховой дренаж удален на 3-е сутки после операции на фоне минимального отделяемого по нему. Больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки.

Мочеточниковый стент удален через 6 недель. Выполненная после удаления стента ретроградная уретеропиелогрфия слева подтвердила состоятельность анастомоза и проходимость ВМП.

Контрольное обследование пациентке проведено через 6 мес. При обследовании: жалоб не предъявляет. Ретроградная уретеропиелогрфия показала полную проходимость анастомоза (рис. 4).

При выполнении гибкой уретероскопии – слизистая замещенного участка мочеточника розовая, хорошо васкуляризирована (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лапароскопическая буккальная уретеропластика показывает наряду с другими методами реконструкции ВМП высокую эффективность. Наш опыт этой операции пока включает в себя небольшую группу больных с относительно коротким сроком наблюдения. Несомненно, по мере увеличения количества пациентов и получения отдаленных результатов этой операции мы представим больше данных для оценки эффективности данной методики.

Участие авторов:

Волков А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, общая ответственность, сбор и обработка данных, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, написание текста.

Будник Н.В. – разработка концепции и дизайна исследования, общая ответственность.

Зубань О.Н. – научное редактирование.

Authors contribution:

Volkov A.A. – development of the concept and design of the study, general responsibility, data collection and processing, technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, text writing.

Budnik N.V. – development of the concept and design of the study, shared responsibility.

Zuban O.N. – scientific editing.

Список литературы

1. Забродина Н.Б., Галлямов Э.А., Коваленко А.В., Сысоев А.М., Бехтева М.Е. Лапароскопическая пластика мочеточников у онкологических пациентов. Онкоурология. 2020;16(2):118–125. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-2-118-125>
2. Ganpule AP, Singh AG, Islam MR, Sonawane P, Sabnis RB, Desai MR. Robotic buccal mucosa graft ureteroplasty (inlay and onlay) for upper ureteric stricture: Point of technique. J Minim Access Surg. 2018 Dec;14(4):357–361. https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_188_17
3. Seo IY, Oh TH, Jeon SH. Transperitoneal laparoscopic ureteroureterostomy with excision of the compressed ureter for retrocaval ureter and review of literature. Invest Clin Urol. 2019 Mar;60(2):108–113. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.2.108>
4. Lee Z, Keehn AY, Sterling ME, Metro MJ, Eun DD. A Review of Buccal Mucosa Graft Ureteroplasty. Curr Urol Rep. 2018 Mar 1;19(4):23. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0772-5>

5. Kroepfl D, Loewen H, Klevecka V, Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. BJU Int. 2010 May;105(10):1452–1455. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x>
6. Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н., Абдулаев М.А., Плоткин Д.В., Решетников М.Н. Буккальная уретеропластика при рецидивных протяженных стриктурах и облитерациях дистального отдела мочеточника. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020;(6):113–120. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.079>
7. Heijkoop B, Kahokehr AA. Buccal mucosal ureteroplasty for the management of ureteric strictures: A systematic review of the literature. Int J Urol. 2021 Feb;28(2):189–195. <https://doi.org/10.1111/iju.14426>
8. Asghar AM, Lee Z, Lee RA, Slawin J, Cheng N, Koster H, et al. Robotic Ureteral Reconstruction in Patients with Radiation-In-

duced Ureteral Strictures: Experience from the Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery. *J Endourol.* 2021 Feb;35(2):144–150. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0643>

9. Hefermehl LJ, Tritschler S, Kretschmer A, Beck V, Stief CG, Schlenker B, et al. Open ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal strictures: A good option for a rare problem. *Investig Clin Urol.* 2020 May;61(3):316–322. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.3.316>

10. Li B, Xu Y, Hai B, Liu B, Xiang Y, Hua X, et al. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty for proximal ureteral stricture: initial experience and 9-month follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2016 Aug;48(8):1275–1279. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1289-9>

11. Menegola C, Tavares PM, Batezini NS, Gorgen ARH, Rosito TE. Laparoscopic ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal ureteral stenosis: A step by step video. *Int Braz J Urol.* 2020 Feb;46(6):141–142. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0830>

12. Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н. Лапароскопическая уретеропластика тубуляризованным буккальным графтом при протяженной облитерации дистального отдела мочеточника. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(1):94–99. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-94-99>

13. Cheng S, Fan S, Wang J, Xiong S, Li X, Xu Y, et al. Laparoscopic and robotic ureteroplasty using onlay flap or graft for the management of long proximal or middle ureteral strictures: our experience and strategy. *Int Urol Nephrol.* 2021 Mar;53(3):479–488. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02679-5>

14. Roth JD, Monn MF, Szymanski KM, Bihle R, Mellon MJ. Ure-

teral Reconstruction With Ileum: Long-term Follow-up of Renal Function. *Urology.* 2017 Jun;104:225–229. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.02.026>

15. Xiong S, Wang J, Zhu W, Yang K, Ding G, Li X, et al. Onlay Repair Technique for the Management of Ureteral Strictures: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6178286. <https://doi.org/10.1155/2020/6178286>

16. Kapogiannis F, Spartalis E, Fasoulakis K, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Nikiteas NI. Laparoscopic and Robotic Management of Ureteral Stricture in Adults. *In Vivo.* 2020 Jun;34(3):965–972. <https://doi.org/10.21873/invivo.11864>

17. Катибов М.И., Богданов А.Б., Довлатов З.А. Буккальная уретеропластика: обновленная версия обзора литературы 2020. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(3):118–123. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123>

18. Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В., Саенко Г.И. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеточника с использованием графта слизистой ротовой полости – собственный опыт. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(3):124–131. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131>

19. Simmons MN, Gill IS, Fergany AF, Kaouk JH, Desai MM. Laparoscopic ureteral reconstruction for benign stricture disease. *Urology.* 2007 Feb;69(2):280–284. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.067>

20. De Cicco C, Ret Dávalos ML, Van Cleynenbreugel B, Verguts J, Koninckx PR. Iatrogenic ureteral lesions and repair: a review for gynecologists. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 Aug;14(4):428–435. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.01.003>

References

1. Zabrodina NB, Gallyamov EA, Kovalenko AV, Sysoev AM, Bekhteva ME. Ureteral laparoscopic surgery in cancer patients. *Cancer Urology.* 2020;16(2):118–125. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-2-118-125>

2. Ganpule AP, Singh AG, Islam MR, Sonawane P, Sabnis RB, Desai MR. Robotic buccal mucosa graft ureteroplasty (inlay and onlay) for upper ureteric stricture: Point of technique. *J Minim Access Surg.* 2018 Dec;14(4):357–361. https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_188_17

3. Seo IY, Oh TH, Jeon SH. Transperitoneal laparoscopic ureteroureterostomy with excision of the compressed ureter for retrocaval ureter and review of literature. *Investig Clin Urol.* 2019 Mar;60(2):108–113. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.2.108>

4. Lee Z, Keehn AY, Sterling ME, Metro MJ, Eun DD. A Review of Buccal Mucosa Graft Ureteroplasty. *Curr Urol Rep.* 2018 Mar 1;19(4):23. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0772-5>

5. Kroepfl D, Loewen H, Klevecka V, Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int.* 2010 May;105(10):1452–1455. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x>

6. Volkov AA, Budnik NV, Zuban ON, Abdulaev MA, Plotkin DV, Reshetnikov MN. Buccal ureteroplasty for recurrent extended strictures and obliterations of distal ureter. *Bulletin of RSMU.* 2020;(6):113–120. (In Russian). <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.079>

7. Heijkoop B, Kahokehr AA. Buccal mucosal ureteroplasty for the management of ureteric strictures: A systematic review of the literature. *Int J Urol.* 2021 Feb;28(2):189–195. <https://doi.org/10.1111/iju.14426>

8. Asghar AM, Lee Z, Lee RA, Slawin J, Cheng N, Koster H, et al. Robotic Ureteral Reconstruction in Patients with Radiation-Induced Ureteral Strictures: Experience from the Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery. *J Endourol.* 2021 Feb;35(2):144–150. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0643>

9. Hefermehl LJ, Tritschler S, Kretschmer A, Beck V, Stief CG, Schlenker B, et al. Open ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal strictures: A good option for a rare problem. *Investig Clin Urol.* 2020 May;61(3):316–322. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.3.316>

10. Li B, Xu Y, Hai B, Liu B, Xiang Y, Hua X, et al. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty for proximal ureteral stric-

ture: initial experience and 9-month follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2016 Aug;48(8):1275–1279.

<https://doi.org/10.1007/s11255-016-1289-9>

11. Menegola C, Tavares PM, Batezini NS, Gorgen ARH, Rosito TE. Laparoscopic ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal ureteral stenosis: A step by step video. *Int Braz J Urol.* 2020 Feb;46(6):141–142.

<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0830>

12. Volkov AA, Budnik NV, Zuban ON. Laparoscopic ureteroplasty with tubularized buccal graft for extended obliteration of the distal ureter. *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(1):94–99. (In Russian). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-94-99>

13. Cheng S, Fan S, Wang J, Xiong S, Li X, Xu Y, et al. Laparoscopic and robotic ureteroplasty using onlay flap or graft for the management of long proximal or middle ureteral strictures: our experience and strategy. *Int Urol Nephrol.* 2021 Mar;53(3):479–488. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02679-5>

14. Roth JD, Monn MF, Szymanski KM, Bihrl R, Mellon MJ. Ureteral Reconstruction With Ileum: Long-term Follow-up of Renal Function. *Urology.* 2017 Jun;104:225–229.

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.02.026>

15. Xiong S, Wang J, Zhu W, Yang K, Ding G, Li X, et al. Onlay Repair Technique for the Management of Ureteral Strictures: A

Comprehensive Review. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6178286. <https://doi.org/10.1155/2020/6178286>

16. Kapogiannis F, Spartalis E, Fasoulakis K, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Nikiteas NI. Laparoscopic and Robotic Management of Ureteral Stricture in Adults. *In Vivo.* 2020 Jun;34(3):965–972. <https://doi.org/10.21873/invivo.11864>

17. Katibov MI, Bogdanov AB, Dovlatov ZA. Buccal urethroplasty: 2020 literature review update. *Experimental and clinical urology* 2020;(3):118–123. (In Russian).

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123>

18. Volkov AA, Zuban ON, Budnik NV, Saenko GI. Surgical treatment of extended strictures and ureteral obliterations using oral mucosa graft. Our own experience. *Experimental and clinical urology* 2020;(3):124–131. (In Russian).

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131>

19. Simmons MN, Gill IS, Fergany AF, Kaouk JH, Desai MM. Laparoscopic ureteral reconstruction for benign stricture disease. *Urology.* 2007 Feb;69(2):280–284.

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.067>

20. De Cicco C, Ret Dávalos ML, Van Cleynenbreugel B, Verguts J, Koninckx PR. Iatrogenic ureteral lesions and repair: a review for gynecologists. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 Aug;14(4):428–435. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.01.003>

Информация об авторах:

Волков Андрей Александрович* – к.м.н., начальник хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>, SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724, ResearcherID: AAG-8321-2021, Scopus Author ID: 57197444695

Будник Николай Валерьевич – к.м.н., начальник ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Зубань Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>, SPIN: 3014-0363, AuthorID: 584866

Information about authors:

Andrey A. Volkov* – Cand. Sci. (Med.), head of the Surgical Center at the Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation, researcher Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>, SPIN: 2345-7451, AuthorID: 1038724, ResearcherID: AAG-8321-2021, Scopus Author ID: 57197444695

Nikolay V. Budnik – Cand. Sci. (Med.), head of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Oleg N. Zuban – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy chief physician for Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>, SPIN: 3014-0363, AuthorID: 584866



МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЯИЧКЕ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПЛАСТИКИ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.Г.Кульченко

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Цель исследования. Оценить морфологические изменения в семенниках у экспериментальных животных после моделирования ненатяжной паховой герниопластики.

Материалы и методы. В исследование были включены самцы кроликов, в возрасте 120 дней, массой $3,8 \pm 0,9$ кг. Все кролики были поделены на две группы в зависимости от вида операции: в первой группе ($n = 10$) животных была создана модель ненатяжной герниопластики и использована полипропиленовая сетка; во второй группе ($n = 10$) – структуры пахового канала были интактные. Морфологическую оценку сперматогенеза проводили через 40 дней. Все морфометрические измерения проводились на строго поперечных срезах извитых семенных канальцев.

Результаты. У кроликов 1 группы объем семенника достоверно был меньше в три раза по сравнению с животными 2 группы ($p < 0,05$). У животных первой группы наблюдалось достоверное ухудшение сперматогенеза ($p < 0,05$). Гистологическое исследование срезов семенников этих животных показало, что в извитых семенных канальцах присутствовала гипоплазия сперматогенного эпителия, в 1/8 части канальцев была субтотальная аплазия сперматогенного эпителия, синдром клеток Сертоли был выявлен лишь в 2 %. Атрофия извитых семенных канальцев на этом сроке наблюдения не была зафиксирована. У животных контрольной группы почти в 90 % случаев нарушения сперматогенеза не было выявлено.

Заключение. Это экспериментальное исследование на кроликах показало, что после использования полипропиленовой сетки для пластики пахового канала, угнетение созревания половых клеток происходит уже через 1,5 мес. Следовательно, у мужчин репродуктивного возраста при выполнении паховой герниопластики необходимо использовать полипропиленовые сетчатые импланты с осторожностью.

Ключевые слова:

паховая грыжа, герниопластика, мужское бесплодие, эксперимент, полипропиленовая сетка, сперматогенез, морфология яичка.

Для цитирования

Кульченко Н.Г. Морфологические изменения в яичке после моделирования пластики паховой грыжи в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 62-69. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-6>

Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 03.08.2021, Рецензия (1) 04.08.2021, Рецензия (2) 05.08.2021, Опубликовано 24.09.2021

MORPHOLOGICAL TESTICULAR CHANGES FOLLOWING THE EXPERIMENTAL INGUINAL HERNIA REPAIR MODELING

N.G.Kulchenko

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To evaluate morphological changes in the testes in experimental animals after tension-free inguinal hernia repair modeling.

Materials and methods. The study included male rabbits, aged 120 days, weighing 3.8 ± 0.9 kg. All rabbits were divided into two groups depending on the type of operation: in the first group ($n = 10$) of animals, we made a model of tension-free inguinal hernia repair and used a polypropylene mesh; in the second group ($n = 10$) of animals, we left the structures of the inguinal canal intact. Morphological assessment of spermatogenesis was performed after 40 days. All morphometric measurements were carried out on strictly cross-sections of the convoluted seminal tubules.

Results. In rabbits of group 1, the volume of the testicle was significantly three times less than in animals of group 2 ($p < 0.05$). In the animals of the first group, a significant deterioration in spermatogenesis was observed ($p < 0.05$). Histological examination of sections of the testes of these animals showed that hypoplasia of the spermatogenic epithelium was present in the convoluted seminal tubules, in 1/8 of the tubules there was subtotal aplasia of the spermatogenic epithelium, Sertoli-Cell-Only Syndrome was detected only in 2 %. Atrophy of the convoluted seminal tubules was not recorded at this period of observation. In the animals of the control group, almost 90 % of cases of spermatogenesis disorders were not detected.

Conclusions. This experimental study on rabbits showed that after using a polypropylene mesh for inguinal canal plastic, inhibition of germ cell maturation occurs after 1.5 months. Therefore, in men of reproductive age, it is necessary to use polypropylene mesh implants with caution in terms of performing inguinal hernia repair.

Keywords:

inguinal hernia, hernia repair, male infertility, experiment, polypropylene mesh, spermatogenesis, testicular morphology.

For citation

Kulchenko N.G. Morphological testicular changes following the experimental inguinal hernia repair modeling. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 62-69. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-6>

For correspondence

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, the associate professor of the Human Anatomy Department of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 03.08.2021, Review (1) 04.08.2021, Review (2) 05.08.2021, Published 24.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Паховая грыжа – заболевание, которое встречается у 5 % мужчин [1]. В настоящее время хирургическое вмешательство остается единственным методом лечения паховых грыж [2]. С целью снижения риска рецидива заболевания, в последнее время хирурги часто применяют аллотрансплантаты для пластики пахового канала [3]. Таким образом, ненатяжная герниопластика стала «золотым стандартом» в хирургии паховой грыжи [4].

Сегодня доступен широкий спектр методов ненатяжной пластики паховой грыжи: от открытых – по Лихтенштейну – до лапаро-эндоскопических и роботизированных доступов [5]. Однако, операционная тактика, техника герниопластики и подбор сетчатого протеза для конкретного пациента остается выбором отдельного хирурга.

В современной герниологии используют сетчатые эндопротезы, изготовленные из высокомолекулярных полимеров, наиболее популярными из них являются полипропиленовые сетки. Они соответствуют основным требованиям, предъявляемым к аллотрансплантатам: механическая прочность, эластичность, низкая токсичность, высокая биосовместимость и т.д. Успех полипропиленовой сетки при лечении паховой грыжи объясняется ее прочностью на растяжение, а также, благодаря пористой структуре, в нее легко мигрируют фибробласты, которые синтезируют соединительную ткань, стимулируют прорастание коллагеновых волокон, что обеспечивает формирование прочного рубца [6, 7]. С одной стороны, такая «жесткость» полипропиленовой сетки обеспечивает снижение риска рецидива паховой грыжи. Но, с другой стороны, после использования этого аллотрансплантата в пластике пахового канала, пациенты часто предъявляют жалобы на боль в послеоперационном рубце, в мошонке, парестезии, чувство давления в паху, дискомфорт, что снижает качество жизни мужчины [8].

Большинство исследований в герниологии посвящены изучению надежности того или иного сетчатого импланта, способу его фиксации, количеству послеоперационных осложнений и рецидивов. Изучению сохранности репродуктивной функции посвящено небольшое количество работ, которые неоднородны по дизайну и заключению [9–11].

Известно, что хирургические манипуляции в области пахового канала могут способствовать изменению расположения структур семенного канатика и снижению кровотока/лимфотока в нем, что приводит в последствии к развитию варикоцеле, гидроцеле, атрофии яичка и т.д. [12–16]. Все эти предпосылки способствуют в дальнейшем снижению репродуктивной функции. Более того, техника большинства

ненатяжных герниопластик способствуют прямому контакту имплантата с структурами семенного канатика. По данным Chen X.F. и соавт. обструкция семявыносящего протока может достигать 26,7 % у инфертильных мужчин, которые перенесли паховую герниопластику в детском возрасте [11]. Понятно, что при выявлении обструктивной формы бесплодия вспомогательные репродуктивные технологии (процедура интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) позволяют супружеской паре успешно преодолеть мужской фактор бесплодия [17]. Однако, некоторые пары по-прежнему предпочитают естественную беременность по личным, или социальным причинам [18]. И, нужно помнить, что одним из основных направлений медицины является профилактика заболевания. Поэтому актуальным вопросом является изучение состояния герминативной функции яичка после паховой герниопластики.

Цель исследования: оценить морфологические изменения в семенниках у экспериментальных животных после моделирования ненатяжной паховой герниопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на 20 половозрелых самцах кроликов возрастом 120 дней, массой $3,8 \pm 0,9$ кг. При выполнении всех манипуляций были соблюдены этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Российской Федерации. Во время исследования все животные находились в идентичных условиях содержания: по 1–2 особи в клетках, естественное освещение помещения, температура воздуха 20–22°C, постоянный доступ к воде и пище. Все животные были распределены на 2 группы:

1 группа – основная ($n = 10$): животные, которым была создана модель паховой герниопластики с использованием полипропиленовой сетки.

2 группа – контрольная ($n = 10$): животные, которым был выполнен разрез мягких тканей в паховой области без пластики пахового канала, с последующим послойным ушиванием раны узловыми швами.

Кроликам 1 группы перед операцией была побрита шерсть в паховой области. Разрезом длиной до 3 см параллельно средней линии и на 2 см краниальнее от мошонки, рассекалась кожа и подкожно-жировая клетчатка в паховой области. После рассечения париетального листка влагиалищной оболочки, яичко

фиксирувалось в мошонке. Далее с помощью пинцета выделялся семенной канатик на расстоянии 1–1,5 см от яичка. Полипропиленовый сетчатый имплант фиксировали к стенкам пахового канала по Лихтенштейну, при этом в сетке формировалось отверстие соответственно диаметру семенного канатика. На протяжении всей операции осуществлялся тщательный гемостаз. Послеоперационная рана была ушита послойно узловыми швами.

На протяжении всего послеоперационного периода животные обеих групп находились под наблюдением. Каждый день кролики осматривались на предмет послеоперационных осложнений. Противовоспалительные препараты во время эксперимента не использовались. Все животные выводились из эксперимента через 40 дней после операционного вмешательства путем декапитации. Все манипуляции с животными проводились под общей анестезией.

Извлеченные семенники фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина. После гистологической проводки, гистологические срезы, окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты изучали в световом микроскопе: оценивался диаметр извитых семенных канальцев, толщина сперматогенного эпителия, доля извитых семенных канальцев в 10 полях зрения с нарушенным сперматогенезом. Все морфометрические измерения проводились строго на поперечных срезах извитых семенных канальцев.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Описательная статистика данных проводилась с расчетом средних значений (медианы), среднеквадратичных отклонений. Для установления различий между группами использовали непараметрические критерии Крускала-Уоллиса (H), Манна-Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У животных 1 группы объем яичка достоверно был меньше в три раза по сравнению с животными 2 группы (рис. 1).

При изучении гистологических срезов семенников кроликов было установлено, что диаметр извитых семенных канальцев в первой группе был $176,8 \pm 0,39$ мкм (рис. 2), а во второй – $201,4 \pm 0,47$ мкм (рис. 3) ($p < 0,05$). Толщина сперматогенного эпителия так же была меньше у животных после моделирования ненатяжной герниопластики (1 группа) по сравнению с контрольной группой: $19,2 \pm 2,62$ мкм против $26,7 \pm 2,17$ мкм ($p < 0,05$).

При изучении морфологических характеристик извитых семенных канальцев у животных контрольной группы (рис. 4) было обнаружено, что большинство из них неповрежденные (с сохранным сперматогенезом, и наличием зрелых половых клеток в просвете канальца), с гипосперматогенезом – была обнаружена лишь не большая часть извитых семенных канальцев. Облитерации извитых канальцев, канальцев с субтотальной аплазией и синдромом клеток Сертоли в этой группе наблюдения зафиксировано не было. Данные показатели свидетельствуют о физиологической регенерации сперматогенного эпителия в группе контрольных животных.

У животных основной группы через 40 дней после ненатяжной герниопластики наблюдалось достоверное ухудшение сперматогенеза в семенниках (рис. 4): в большинстве случаев были выявлены извитые семенные канальцы с гипоплазией сперматогенного эпителия, в 1/8 части канальцев была субтотальная аплазия сперматогенного эпителия, синдром клеток Сертоли был выявлен лишь в 2 %. Атрофия извитых семенных канальцев на этом сроке наблюдения не была зафиксирована.

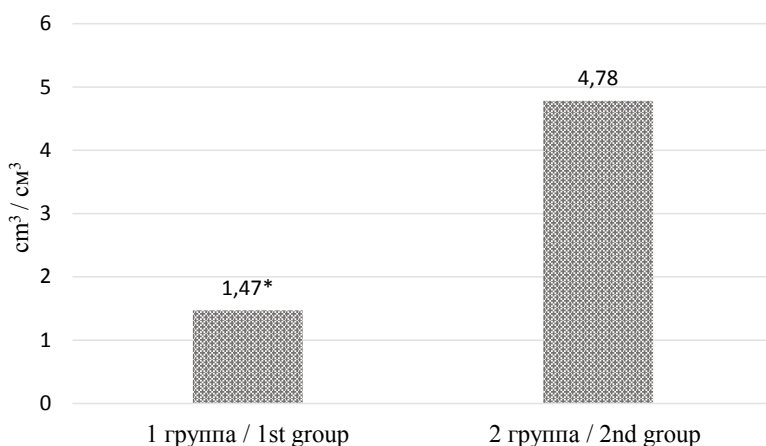


Рис. 1. Сравнение среднего объема семенников между группами животных через 40 дней после моделирования ненатяжной герниопластики (* $p < 0,01$ при сравнении показателей первой группы со второй).

Fig. 1. Comparison of the average testicular volume between groups of animals 40 days after modeling of tension-free hernioplasty (* $p < 0.01$ when comparing the indicators of the first group with the second).

ОБСУЖДЕНИЕ

Количество мужчин, подвергнутых хирургическому лечению паховой грыжи и динамический рост мужского фактора бесплодия позволяет говорить об актуальности и необходимости детального изучения вопроса состояния репродуктивной функции после герниопластики. Причина нарушения репродуктивной функции после герниопластики может быть двоякой:

1. боль в паховой области, парестезия в мошонке, приводящие к снижению копулятивной функции;
2. непосредственное нарушение сперматогенеза.

Точная причина болезненных ощущений в области операции в отдаленном периоде после ненатяжной паховой герниопластики до сих пор неясна. Некоторые специалисты предполагают, что это связано с защемлением, или травмой подвздошно-пахового нерва. Прилегание сетчатого импланта непосредственно к структурам семенного канатика способствует образованию грубого соединительно-тканного рубца [19], что может привести к снижению кровотока по тестикулярной артерии и вене. Снижение артериального кровотока яичка приводит к развитию гипоксической атрофии яичка. Затруднение венозного оттока крови обуславливает венозный стаз, что еще

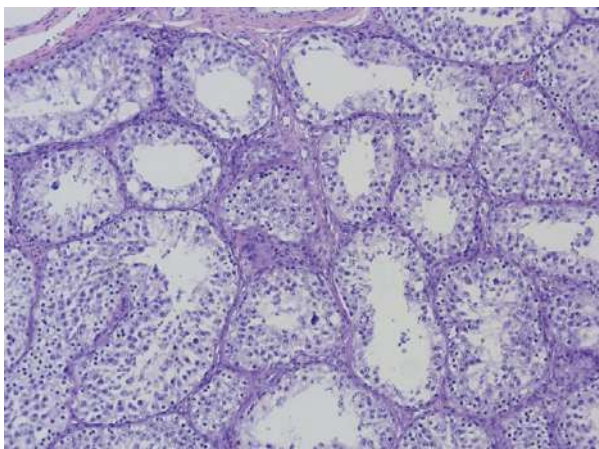


Рис. 2. Семенник кролика 1 группы. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Fig. 2. Testicle of a rabbit from group 1. The staining is hematoxylin and eosin. Magnification $\times 40$.

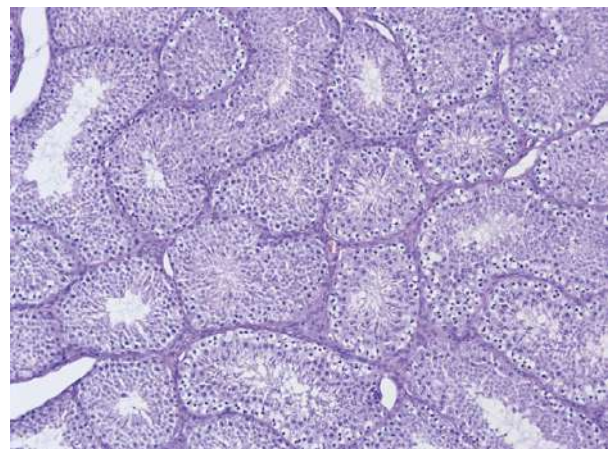


Рис. 3. Семенник кролика 2 группы. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Fig. 3. Testicle of a rabbit from group 2. The staining is hematoxylin and eosin. Magnification $\times 40$.

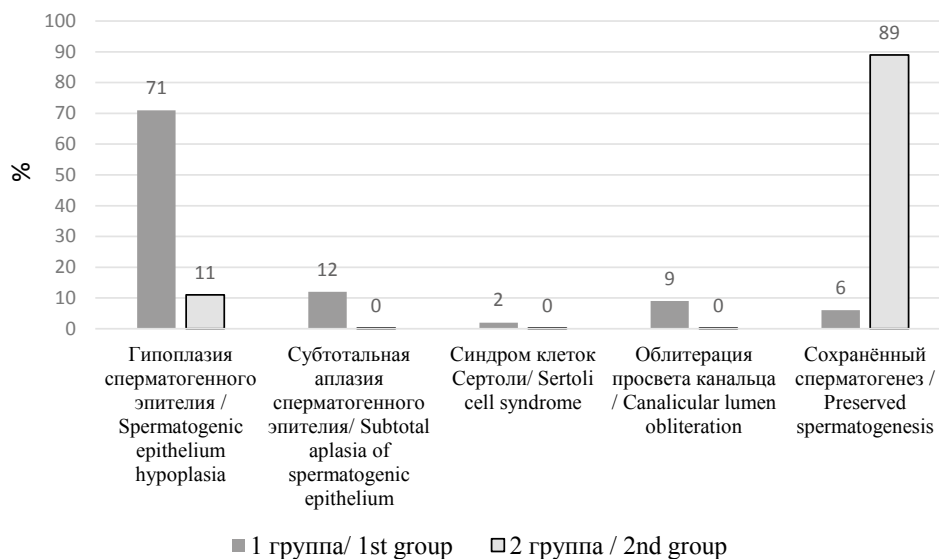


Рис. 4. Морфологические изменения в извитых семенных канальцах семенников животных 1 и 2 групп наблюдения ($p < 0,05$).

Fig. 4. Morphological changes in the convoluted seminal tubules of the testes of animals from observation groups 1 and 2 ($p < 0,05$).

больше усиливает развитие хронической ишемии яичка. Гипоксия яичка сопровождается апоптозом клеток сперматогенного эпителия и развитием патоспермии, что в конечном результате может привести к бесплодию.

Большинство экспериментальных исследований демонстрирует, что после создания модели паховой герниопластики достоверно происходит угнетение сперматогенеза. Так, Peiper C. и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что после ненатяжной паховой герниопластики происходит сужение просвета семявыносящего протока, а также снижается артериальная перфузия яичка, что, следовательно, влияет на сперматогенез [20].

Macieł L.C. и соавт. показали, что после длительного контакта (120 дней) полипропиленовой сетки с семенным канатиком толщина стенки семявыносящего протока уменьшается в два раза по сравнению с контрольной группой [21]. Более того, авторы отметили, что достаточно даже кратковременного воздействия на стенку семявыносящего протока (его интраоперационная фиксация с помощью хирургического пинцета, или зажима в течение нескольких секунд), чтобы вызвать воспалительную реакцию, провоцирующую сужение просвета семявыносящего протока [21].

Заключения клинических исследований, посвященных сохранности репродуктивной функции мужчины после безнатяжной герниопластики, до сих пор диаметрально противоположны. Так, Tekatli H. и соавт. обобщили результаты 16 клинических исследований и показали, что легкая сетка, установленная при паховой герниопластике, не оказывает существенного воздействия на мужскую фертильность [22]. Системный обзор также подтвердил отсутствие снижения муж-

ской фертильности после пластики грыжи с использованием сетчатого протеза [23].

Однако, Stula I. и соавт. обратили внимание на увеличение уровня антиспермальных антител в эякуляте и нарушение кровотока в паренхиме яичка по данным УЗИ через 3 мес. после выполнения безнатяжной паховой герниопластики [24]. В свою очередь, Shin D. и соавт зафиксировали случаи азооспермии ($n = 14$) у пациентов после пластики пахового канала полипропиленовой сеткой. Авторы утверждают, что обструктивное мужское бесплодие может развиваться в этих случаях от 0,3 % до 7,2 %.

Наше исследование показало, что через 1,5 мес. после создания модели ненатяжной герниопластики диаметр извитых семенных канальцев у кроликов был достоверно меньше на 12,3 % по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,05$). А, толщина сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев у кроликов первой группы достоверно была меньше на 28,1 % по сравнению с животными второй группы исследования ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остается спорным и малоизученным вопрос о влиянии на сперматогенез ненатяжной паховой герниопластики с применением сетчатых протезов. Это исследование на животных показало, что после использования полипропиленовой сетки для пластики пахового канала угнетение созревания половых клеток происходит уже через 1,5 мес. Следовательно, у мужчин репродуктивного возраста при выполнении паховой герниопластики необходимо с осторожностью использовать полипропиленовые сетчатые импланты.

Участие автора:

Кульченко Н.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста, поиск библиографических источников, подготовка резюме на русском и английском языках.

Author contribution:

Kulchenko N.G. – research concept and design, writing text, the search for bibliographic sources, preparation of resumes in Russian and English.

Список литературы

1. Bakker WJ, Aufenacker TJ, Boschman JS, Burgmans JPI. Heavyweight Mesh Is Superior to Lightweight Mesh in Laparo-endoscopic Inguinal Hernia Repair: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2021 May 1;273(5):890–899. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003831>
2. Schulster ML, Cohn MR, Najari BB, Goldstein M. Microsurgically Assisted Inguinal Hernia Repair and Simultaneous Male Fertility Procedures: Rationale, Technique and Outcomes. *J Urol*. 2017 Nov;198(5):1168–1174. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.06.072>
3. Light D, Stephenson BM, Sanders DL, British Hernia Society. Management of the uncomplicated primary inguinal hernia in 2019: the practice amongst members of the British Hernia Society. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Mar;102(3):191–193. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0152>
4. Протасов А.В., Кулакова А.Л., Джабиев А.А., Михаэль М.Ш. Гигантская пахово-мошоночная грыжа. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021;25(1):66–72. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-66-72>
5. Xu M, Xu S. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Lightweight and Heavyweight Mesh for Laparoscop-

ic Total Extraperitoneal Inguinal Hernia Repair. *Am Surg.* 2019 Jun 1;85(6):620–624.

6. Bringman S, Wollert S, Osterberg J, Smedberg S, Granlund H, Heikkinen T-J. Three-year results of a randomized clinical trial of lightweight or standard polypropylene mesh in Lichtenstein repair of primary inguinal hernia. *Br J Surg.* 2006 Sep;93(9):1056–1059. <https://doi.org/10.1002/bjs.5403>

7. Damous SHB, Damous LL, Miranda JDS, Montero EF de S, Birolini C, Utiyama EM. Does a bilateral polypropylene mesh alter the duct deferens morphology, testicular size and testosterone levels? Experimental study in rats. *Acta Cir Bras.* 2020;35(2):e202000201. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020200020000001>

8. Михайличенко В.Ю., Керимов Э.Я., Каракурсаков Н.Э., Черноротов В.А., Гладилин И.В., Самарин С.А. Хроническая паховая боль после лапароскопической трансабдоминальной преперитонеальной герниопластики при паховой грыже Клиническая практика. 2019;10(4)99–103. <https://doi.org/10.17816/clinpract19018>

9. Roos MM, Clevers GJ, Verleisdonk EJ, Davids PH, van de Water C, Spermon RJ, et al. Bilateral endoscopic totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair does not impair male fertility. *Hernia.* 2017 Dec;21(6):887–894. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1657-0>

10. Гусейнова Г.Т. Влияние различных методов герниопластики на состояние кровотока в сосудах семенного канатика и герминативную функцию яичка у мужчин с паховыми грыжами. *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(1):132–138. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-132>

11. Chen X-F, Wang H-X, Liu Y-D, Sun K, Zhou L-X, Huang Y-R, et al. Clinical features and therapeutic strategies of obstructive azoospermia in patients treated by bilateral inguinal hernia repair in childhood. *Asian J Androl.* 2014 Oct;16(5):745–748. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.131710>

12. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б., Гасанов Н.Г., Маммаев Р.У. Репродуктивная функция у мужчин с рецидивами варикоцеле. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):176–181. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.176-181>

13. Тактаров В.Г., Ройтберг Г.Е., Алексеева М-Ф.Ф., Барсков И.В. Особенности клинического наблюдения варикоцеле в сочетании с патоспермией. *Врач скорой помощи.* 2020;(12):72–79. <https://doi.org/10.33920/med-02-2012-05>

14. Кадыров З.А., Муродов А.И. Грыжи передней брюшной стенки и андрологические заболевания. взаимосвязь, некоторые вопросы эпидемиологии, этиологии и симультанных операций (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия.* 2017;18(2):10–14. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-2-10-14>

References

1. Bakker WJ, Aufenacker TJ, Boschman JS, Burgmans JPI. Heavyweight Mesh Is Superior to Lightweight Mesh in Laparo-endoscopic Inguinal Hernia Repair: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2021 May 1;273(5):890–899. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003831>

15. Саркисян Д.В., Виноградов И.В., Виноградова Е.В. Изучение клинической эффективности и безопасности метода склеротерапии в лечении кист придатка яичка. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):118–123. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-118-123>

16. Олимов Р.Х., Кадыров З.А., Фаниев М.В. Сравнительный анализ традиционных операций и склеротерапии при гидроцеле. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;12(3):51–54.

17. Стуров Н.В., Пашина Н.Р., Рыжакин С.М., Коровякова Э.А., Карасева Н.В., Пашин С.С. и др. Оксидативный стресс при патоспермии. патогенетические аспекты. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(3):475–478. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14115>

18. Тарасова Т.В., Саушев И.В. Генетические причины азооспермии. *Вестник Биомедицина и социология.* 2019;4(2):16–20. <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-16-20>

19. Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.В., Владимиров О.В., Жабина А.В., Байчоров Х.М., Чумаков П.И. Тест-система для прогнозирования развития патологического рубцеобразования. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* 2016;18(8):46–50.

20. Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Ottinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit. *Hernia.* 2006 Mar;10(1):7–12. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0055-1>

21. Maciel LC, Glina S, Palma PCR, Nascimento LFC, Costa NFC, Netto NR. Histopathological alterations of the vas deferens in rats exposed to polypropylene mesh. *BJU Int.* 2007 Jul;100(1):187–190. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06782.x>

22. Tekatli H, Schouten N, van Dalen T, Burgmans I, Smakman N. Mechanism, assessment, and incidence of male infertility after inguinal hernia surgery: a review of the preclinical and clinical literature. *Am J Surg.* 2012 Oct;204(4):503–509. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.03.002>

23. Kordzadeh A, Liu MO, Jayanthi NV. Male infertility following inguinal hernia repair: a systematic review and pooled analysis. *Hernia.* 2017 Feb;21(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1560-0>

24. Štula I, Družijanić N, Sapunar A, Perko Z, Bošnjak N, Kraljević D. Antisperm antibodies and testicular blood flow after inguinal hernia mesh repair. *Surg Endosc.* 2014 Dec;28(12):3413–20. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3614-7>

25. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barmé GA, Fuchs EF, Nagler HM, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg.* 2005 Apr;241(4):553–558.

2. Schulster ML, Cohn MR, Najari BB, Goldstein M. Microsurgically Assisted Inguinal Hernia Repair and Simultaneous Male Fertility Procedures: Rationale, Technique and Outcomes. *J Urol.* 2017 Nov;198(5):1168–1174. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.06.072>

3. Light D, Stephenson BM, Sanders DL, British Hernia Society.

- Management of the uncomplicated primary inguinal hernia in 2019: the practice amongst members of the British Hernia Society. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020 Mar;102(3):191–193. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0152>
4. Protasov AV, Kulakova AL, Dzhabiev AA, Mekhaeel MSF. Giant inguinoscrotal hernia. *RUDN Journal of Medicine.* 2021;25(1):66–72. (In Russian). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-66-72>
 5. Xu M, Xu S. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Lightweight and Heavyweight Mesh for Laparoscopic Total Extraperitoneal Inguinal Hernia Repair. *Am Surg.* 2019 Jun 1;85(6):620–624.
 6. Bringman S, Wollert S, Osterberg J, Smedberg S, Granlund H, Heikkinen T-J. Three-year results of a randomized clinical trial of lightweight or standard polypropylene mesh in Lichtenstein repair of primary inguinal hernia. *Br J Surg.* 2006 Sep;93(9):1056–1059. <https://doi.org/10.1002/bjs.5403>
 7. Damous SHB, Damous LL, Miranda JDS, Montero EF de S, Birolini C, Utiyama EM. Does a bilateral polypropylene mesh alter the duct deferens morphology, testicular size and testosterone levels? Experimental study in rats. *Acta Cir Bras.* 2020;35(2):e202000201. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650202000200000001>
 8. Mykhaylichenko VYu, Kerimov EYu, Karakursakov NE, Chernorotov VA, Gladilin IV, Samarin SA. Chronic inguinal pain after laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty in inguinal hernia. *Journal of Clinical Practice.* 2019;10(4)99–103. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/clinpract19018>
 9. Roos MM, Clevers GJ, Verleisdonk EJ, Davids PH, van de Water C, Spermon RJ, et al. Bilateral endoscopic totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair does not impair male fertility. *Hernia.* 2017 Dec;21(6):887–894. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1657-0>
 10. Guseynova G.T. Influence of various methods of hernia repair on the state of blood flow in the vessels of the spermatic cord and germination function of the testicle in men with inguinal hernias. *Kazan Medical Journal.* 2020;101(1):132–138. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-132>
 11. Chen X-F, Wang H-X, Liu Y-D, Sun K, Zhou L-X, Huang Y-R, et al. Clinical features and therapeutic strategies of obstructive azoospermia in patients treated by bilateral inguinal hernia repair in childhood. *Asian J Androl.* 2014 Oct;16(5):745–8. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.131710>
 12. Gamidov SI, Shatylo TV, Bitsoev TB, Gasanov NG, Mammaev RU. Reproductive function in men with recurrent varicocele. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):176–181. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.176-181>
 13. Taktarov VG, Roitberg GE, Alekseeva M-F F, Barskov IV. Features of clinical observation of varicocele with pathospermia. *Journal Ambulance doctor.* 2020;(12):72–79. (In Russian). <https://doi.org/10.33920/med-02-2012-05>
 14. Kadyrov ZA, Murodov AI. Anterior abdominal wall hernias and andrological disorders. relationship, some problems of epidemiology, aetiology, and simultaneous surgeries (literature review). *Andrology and Genital Surgery.* 2017;18(2):10–14. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-2-10-14>
 15. Sarkisyan DV, Vinogradov IV, Vinogradova EV. The study of the clinical efficacy and safety of sclerotherapy in the treatment of cysts of the epididymis. *Experimental and clinical urology* 2020;(2):118–123. (In Russian). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-118-123>
 16. Olimov RKh, Kadyrov ZA, Faniev MV. Comparative analyzes of traditional surgery and sclerotherapy in patients with hydrocele. *Bashkortostan Medical Journal.* 2017;12(3):51-54. (In Russian).
 17. Sturov NV, Pashina NR, Ryzhakin SM, Korovyakova EA, Barkhudarov AA, Karaseva NV, et al. The effect of oxidative stress on semen quality. Pathogenetic aspects. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(3):475–478. (In Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14115>
 18. Tarasova TV, Saushev IV. Genetic causes of azoospermia. *Bulletin of Biomedicine and Sociology.* 2019;4(2):16–20. (In Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-16-20>
 19. Lavreshin PM, Gobedgishvili VV, Vladimirova OV, Zhabina AV, Baychorov HM, Chumakov PI. Test-system for prognosis of pathological scarring. *Journal of scientific articles Health and Education in the XXI century.* 2016;18(8):46–50. (In Russian).
 20. Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Ottinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit. *Hernia.* 2006 Mar;10(1):7–12. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0055-1>
 21. Maciel LC, Glina S, Palma PCR, Nascimento LFC, Costa NFC, Netto NR. Histopathological alterations of the vas deferens in rats exposed to polypropylene mesh. *BJU Int.* 2007 Jul;100(1):187–190. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06782.x>
 22. Tekatli H, Schouten N, van Dalen T, Burgmans I, Smakman N. Mechanism, assessment, and incidence of male infertility after inguinal hernia surgery: a review of the preclinical and clinical literature. *Am J Surg.* 2012 Oct;204(4):503–509. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.03.002>
 23. Kordzadeh A, Liu MO, Jayanthi NV. Male infertility following inguinal hernia repair: a systematic review and pooled analysis. *Hernia.* 2017 Feb;21(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1560-0>
 24. Štula I, Družijanić N, Sapunar A, Perko Z, Bošnjak N, Kraljević D. Antisperm antibodies and testicular blood flow after inguinal hernia mesh repair. *Surg Endosc.* 2014 Dec;28(12):3413–20. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3614-7>
 25. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barmé GA, Fuchs EF, Nagler HM, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg.* 2005 Apr;241(4):553–558.

Информация об авторе:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about author:

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, the associate professor of the Human Anatomy Department of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055



ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО

А.К.Качур^{1*}, В.К.Лядов^{2,3}

1. Клиническая больница №1 «Медси», 143442, Российская Федерация, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1
2. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», 105005, Российская Федерация, г. Москва, ул. Бауманская, д. 17/1
3. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В связи с высокой заболеваемостью раком легкого и необходимостью хирургического лечения данной категории пациентов, внедрение концепции стандартизированного протокола ускоренного выздоровления может позволить добиться снижения количества осложнений после операций и сокращения сроков госпитализации.

Целью данного обзора литературы явилось изучение основных компонентов протокола ускоренного выздоровления в торакальной онкохирургии при проведении видео-торакоскопических вмешательств. Показано, что использование целенаправленных мер в пред- (консультация пациента перед операцией, соблюдение режима приема жидкости и пищи, отказ от рутинного применения седативных препаратов, профилактика венозных тромбозов, использование внутривенных антибиотиков, а также спиртового раствора хлоргексидина для обработки кожи), интра- (профилактика гипотермии, использование торакоскопического доступа, одного дренажа при анатомических резекциях легкого, отказ от плеврального дренажа, установка уретрального катетера только при проведении эпидуральной анестезии не более, чем на 2 часа) и послеоперационном (ранняя мобилизация и прекращение инфузионной терапии, обезболивание с использованием комбинации ацетаминофена и НПВС, поддержание нормоволемии, использование сбалансированных кристаллоидных растворов и нефармакологических мер для коррекции тошноты и рвоты) периодах способствуют улучшению результатов лечения, снижению уровня послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

Ключевые слова:

опухоль легкого, стандартизированный протокол ускоренного выздоровления, торакоскопия, резекция легкого, послеоперационные осложнения, летальность.

Для цитирования

Качур А.К., Лядов В.К. Основные компоненты протокола ускоренного выздоровления в хирургии опухолей легкого. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 70-83. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-7>

Для корреспонденции

Качур Александр Константинович – врач-онколог отделения торакоабдоминальной онкологии и маммологии клинической больницы №1 «Медси», г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Российская Федерация.

Адрес: 143442, Российская Федерация, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1

E-mail: a.k.kachur@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9725-5549>

SPIN: 9251-5890, AuthorID: 1081877

Scopus Author ID: 57193125970

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 22.09.2020, Рецензия (1) 04.04.2021, Рецензия (2) 22.04.2021, Опубликовано 24.09.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-7>

KEY COMPONENTS OF ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY PROTOCOL IN LUNG CANCER SURGERY

A.K.Kachur¹, V.K.Lyadov^{2,3}

1. «Medsi» Clinical Hospital No. 1, 2/1 Otradnoye village, Krasnogorsk district 143442, Russian Federation
2. City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, 17/1 Baumanskaya str., Moscow 105005, Russian Federation
3. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1/1 Barricadnaya str., Moscow 125993, Russian Federation

Abstract

Due to the high lung cancer morbidity and the need for surgical intervention in that patient population, introduction of the concept of standard protocol for enhanced recovery after surgery (ERAS) may lead to a significant decrease of the rate of postoperative complications and hospital stay. The aim of the review was to assess the main components of ERAS protocol in thoracic cancer surgery using video-assisted thoracoscopic interventions (VATS). Systematic implementation of specific measures in pre- (patient consulting before the intervention, compliance with fluid and nutrition regimen, exclusion of routine sedation, prophylaxis of venous thrombosis, use of intravenous antibiotics and alcohol skin-prepping solution with chlorohexidine), intra- (prevention of hypothermia, thoracoscopic approach, single-tube approach in anatomic lung resections, exclusion of pleural tube insertion, urethral catheterization for less than 2 hours and only in case of epidural anesthesia) and postoperative (early mobilization and cessation of intravenous infusion, pain control using combination of acetaminophen with NSAIDs, maintenance of normovolemia, use of balanced crystalloid solutions and non-pharmacological measures for nausea and vomiting control) periods promote improved outcomes, decrease of postoperative complication rate and postoperative mortality.

Keywords:

lung cancer, enhanced recovery after surgery, thoracoscopy, lung resection, postoperative complications, mortality.

For citation

Kachur A.K., Lyadov V.K. Key components of enhanced recovery after surgery protocol in lung cancer surgery. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 70-83. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-7>

For correspondence

Aleksander K. Kachur – oncologist at the thoracoabdominal oncology and breast care department «Medsi» Clinical Hospital No. 1, Krasnogorsk district, Otradnoye village, Russian Federation.

Address: 2/1 Otradnoye village, Krasnogorsk district 143442, Russian Federation

E-mail: a.k.kachur@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9725-5549>

SPIN: 9251-5890, AuthorID: 1081877

Scopus Author ID: 57193125970

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 22.09.2020, Review (1) 04.04.2020, Review (2) 22.04.2020, Published 24.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли легких включают две большие группы заболеваний: первичный рак легкого и метастазы различных опухолей. Рак легкого является наиболее распространенной злокачественной опухолью в мире [1]. Метастазы в лёгких обнаруживают у 6–30 % пациентов, страдающих опухолями иной локализации [2].

Всем функционально операбельным больным с немелкоклеточным раком легкого 0-IIВ (N0) стадией показано хирургическое лечение [3]. В последние десятилетия появляется все больше аргументов в пользу хирургического метода как важнейшего компонента комбинированного и комплексного лечения рака легкого. Пятилетняя выживаемость при сочетании химиотерапии и резекций легкого у пациентов с местно-распространенными формами заболевания может составлять от 10 до 30 % в зависимости от гистологического и молекулярно-генетического подтипа заболевания [4].

Резекционные операции на легких относятся к высокотравматичным вмешательствам [5]. Частота возникновения послеоперационных осложнений при выполнении стандартной лобэктомии может превышать 32 % [6], а летальность достигает 2,6 % и более [7]. Ряд авторов считает, что применение стандартизированного протокола ускоренного выздоровления позволяет добиться снижения количества осложнений после операций на легких и сокращения срока госпитализации в сравнении с традиционным периоперационным ведением пациентов [8–10].

Целью данного обзора литературы явилось изучение основных компонентов протокола ускоренного выздоровления в торакальной онкохирургии при проведении видео-торакоскопических вмешательств.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск опубликованных данных проводился в электронной базе данных Medline (PubMed). Ключевыми словами для поиска были (Enhanced recovery after surgery OR fast track OR ERAS) AND (Perioperative care) AND (Thoracic surgery OR Lung surgery) AND (Video-Assisted OR VATS OR thoracotomy) AND (Postoperative Complications) AND (lung cancer OR lung tumors, OR metastasis). Исследования включали в анализ, если они удовлетворяли следующим критериям: анализировали плановые торакоскопические резекции легкого (клиновидная резекция, удаление доли легкого), включали пациентов, проходивших лечение по протоколу ERAS, содержали сведения о таких показателях результата лечения, как продолжительность пребывания в стационаре, число и структура

послеоперационных осложнений, частота повторных госпитализаций, летальность. Изучались публикации на английском или русском языках. Исследования подлежали исключению при отсутствии описания методов ухода и лечения, входящих в протокол ERAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концепция ускоренной реабилитации после операции (ERAS) исходно разрабатывалась преимущественно в области колоректальной хирургии с целью улучшения восстановления пациентов после резекции толстой кишки. Основоположником данной идеологии считается Н. Kehlet и соавт. [11]. Концепция ERAS подразумевает использование мультимодальных стандартизированных протоколов, основанных на принципах доказательной медицины и охватывающих все аспекты лечения и ухода за пациентом с момента обращения и до момента выписки из стационара. Сторонники данного подхода считают, что применение подобных протоколов позволяет уменьшить стрессовую реакцию на хирургическое вмешательство и улучшить исход лечения [12].

В 2019 г. опубликованы рекомендации по ускоренному выздоровлению после операций на легких под редакцией Европейского общества торакальных хирургов [13]. В данной работе описаны 44 компонента протокола, охватывающие все аспекты ведения пациента, в том числе амбулаторную консультацию, хирургические подходы, анестезиологическое пособие, сопровождение в реанимации, реабилитацию и т.д. Внедрение и повседневное применение всех рекомендаций в клинической практике затруднительно. Отобраны и рассмотрены наиболее значимые, по нашему мнению, и доступные для внедрения в клиническую практику рекомендации.

Предоперационный этап

Обязательна предоперационная консультация пациента хирургом. Это помогает пациенту составить представление о предстоящем вмешательстве, анестезии, снижает выраженность страха, депрессии и болевых ощущений. Все это способствует ускорению восстановления после операции [14].

Больным при отсутствии признаков пареза желудка показан прием светлой жидкости, предпочтительно с высоким содержанием углеводов, за 2 часа до анестезии, и отказ от твердой пищи за 6 часов и более до анестезии [15]. Пероральная углеводная нагрузка способствует уменьшению послеоперационной инсулинорезистентности и улучшает общее самочувствие в раннем послеоперационном периоде [16].

Следует избегать рутинного применения седативных средств для снижения предоперационной

тревожности. Использование бензодиазепинов способствует обструкции верхних дыхательных путей, угнетает послеоперационные когнитивные функции, может приводить к делирию, особенно у пожилых пациентов [17].

Использование различных способов механической компрессии нижних конечностей должно выполняться с момента госпитализации пациента и до полного восстановления исходного уровня мобильности [18, 19]. Медикаментозная профилактика низко-

Таблица 1. Наиболее клинически значимые элементы протокола ERAS при выполнении торакоскопических резекций легкого

Table 1. The most clinically relevant elements of the ERAS protocol when performing thoracoscopic lung resections

| №№ | Предоперационный этап / Preoperative stage |
|----|---|
| 11 | Предоперационная консультацию пациента хирургом / Preoperative consultation of the patient by a surgeon |
| 12 | Прием светлой жидкости не позднее 2 часов, а твердой пищи не позднее 6 часов до анестезии / Intake of light liquid no later than 2 hours, and solid food no later than 6 hours before anesthesia |
| 13 | Отказ от рутинного применения седативных средств для снижения предоперационной тревожности / Refusal of routine use of sedatives to reduce preoperative anxiety |
| 14 | Медикаментозная и механическая профилактика венозных тромбозов / Medical and mechanical prevention of venous thrombosis |
| 15 | Внутривенное введение антибиотика за 60 минут до разреза кожи / Intravenous administration of an antibiotic 60 minutes before the skin incision |
| 16 | Применение спиртового раствора хлоргексидина для обработки кожи / Application of an alcohol solution of chlorhexidine for skin treatment |
| 2 | Интраоперационный этап / Intraoperative stage |
| 21 | Профилактика гипотермии с помощью согревающих матрасов, одеял, конвекционных устройств / Prevention of hypothermia with the help of warming mattresses, blankets, convection devices |
| 22 | Использование, при возможности, торакоскопического доступа / Thoracoscopic access, if appropriate |
| 23 | Использование одного дренажа вместо двух при анатомических резекциях легкого / Using one drainage instead of two for anatomical lung resections |
| 24 | Отказ от плеврального дренажа при «простых» атипичных резекциях легкого / Refusal of pleural drainage in "simple" atypical lung resections |
| 25 | Установка уретрального катетера только у пациентов с эпидуральной анестезией на грудном уровне либо при ожидаемой продолжительности операции более 2 часов / Installation of a urethral catheter only in patients with epidural anesthesia at the thoracic level or with an expected duration of surgery of more than 2 hours |
| 3 | Послеоперационный период / Postoperative period |
| 31 | Мобилизация пациента в день операции / Patient mobilization on the day of surgery |
| 32 | Обезболивание на основе комбинации ацетаминофена и НПВС / Analgesia based on a combination of acetaminophen and NSAIDs |
| 33 | Поддержание нормоволемии (отказ от строгого ограничения объема инфузии или чрезмерной инфузионной нагрузки) / Maintenance of normovolemia (refusal of strict restriction of the volume of infusion or excessive infusion load) |
| 34 | Использование сбалансированных кристаллоидных растворов / The use of balanced crystalloid solutions |
| 35 | Раннее прекращение инфузионной терапии, замена ее пероральным приемом жидкости и пищи / Early termination of infusion therapy, replacing it with oral intake of liquid and food |
| 36 | Использование нефармакологических мер для снижения частоты и выраженности послеоперационной тошноты и рвоты / The use of non-pharmacological management to reduce the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting |
| 37 | Удаление плеврального дренажа при отсутствии сброса воздуха и объеме серозного экссудата менее 500 мл в сутки / Removal of pleural drainage in the absence of air discharge and the volume of serous exudate is less than 500 ml per day |

молекулярным гепарином должна применяться у всех пациентов без повышенного риска кровотечения [20].

Предоперационная антибиотикопрофилактика уменьшает риск раневых инфекционных осложнений, однако ее эффективность в отношении профилактики послеоперационной пневмонии или эмпиемы не доказана. В рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование было включено 127 пациентов (57 получали плацебо, 70 получали однократно 1 г цефазолина перед проведением операции), которым проводили торакальные операции. Относительный риск раневой инфекции в группе плацебо составил 3,27 (диапазон от 1,5 до 11,5; 95 % ДИ (доверительный интервал)). Цефазолин значительно снижал ($p < 0,01$) частоту раневой инфекции – 1 случай (1,5 %) в группе цефазолина по сравнению с 8 (14 %) случаями в группе плацебо, – не оказывая при этом влияния на заболеваемость послеоперационной эмпиемой плевры – 5 (7 %) случаев по сравнению с 8 (14 %) случаями или нозокомиальной пневмонией – 3 (4 %) по сравнению с 5 (9 %) случаями [21]. Целью другого исследования явилось изучение того, является ли схема 48-часовой антибиотикопрофилактики цефалоспорином второго поколения более эффективной, чем схема краткой антибиотикопрофилактики при операциях на легком. Общая распространенность инфекций составила 46 % в группе 48-часовой профилактики цефуросимом по сравнению с 65 % в группе краткой профилактики ($p = 0,005$). Полученные различия сохраняли статистическую значимость даже после коррекции по переменным прогноза ($p = 0,01$). В группе краткой профилактики выявлено 6 случаев эмпиемы (6 %) по сравнению с одним случаем (1 %) в группе 48-часовой профилактики ($p = 0,03$). С 3 по 8 дни после операции рентгенография органов грудной клетки оценивалась как норма чаще в группе краткой профилактики, чем в группе 48-часовой профилактики ($p = 0,005$) [22]. Еще в одном исследовании в модифицированный анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства было включено в общей сложности 245 пациентов (121 в группе вмешательства и 124 в группе плацебо). Тринадцать пациентов (10,7 %) в группе вмешательства и 8 пациентов (6,5 %) в группе плацебо достигли основной конечной точки (разность рисков, $-4,3$ % [95 % ДИ, от $-11,3$ % до $2,7$ %]; $p = 0,26$). У шести пациентов (5,0 %) в группе вмешательства и 5 пациентов (4,0 %) в группе плацебо развились инфекции в области хирургического вмешательства (разность рисков, $-0,93$ % [95 % ДИ от $-6,1$ % до $4,3$ %]; $p = 0,77$). У 7 пациентов (5,8 %) в группе вмешательства и 3 пациентов (2,4 %) в группе плацебо развилась пневмония (разность рисков, $-3,4$ % [95 % ДИ от $-8,3$ % до $1,6$ %]; $p = 0,21$). У одного пациента в группе вмешательства развилась эмпиема [23]. Таким образом, применение

антибиотикопрофилактики снижает риск инфекционных осложнений, а выбор конкретной схемы требует дальнейшего изучения [21–24].

Всем пациентам рекомендовано принять душ утром перед операцией [25]. Удаление волос в области операции предпочтительно с помощью стрижки, а не бритья [26]. Сообщается об увеличении затрат времени при использовании крема для депиляции на $1,89 \pm 0,47$ минут по сравнению с бритьем. Кроме того, у пациентов, использовавших крем для депиляции, отмечались неблагоприятные побочные реакции, включая аллергические [27]. Использование спиртового раствора хлоргексидина на 40 % снижает риск местных инфекций по сравнению с применением повидон-йода [28].

Интраоперационный этап

Поддержание нормотермии должно осуществляться с использованием конвекционных обогревающих устройств [29, 30]. Это имеет ряд важных преимуществ перед другими методами, и несет меньшие риски [31]. При сравнении группы, которым применяли системы конвекционного обогрева (ABSW – Active body surface warming systems) и контрольной группы выявлено снижение частоты инфекции области хирургического вмешательства (отношение рисков (ОР) 0,36, 95 % (ДИ) от 0,20 до 0,66; 3 рандомизированных контролируемых исследования, 589 участников, данные низкой степени доказательности). ABSW также приводило к снижению потери крови в процессе операции, однако величина эффекта оказалась не существенна (разность средних $-46,17$ мл, 95 % ДИ от $-82,74$ до $-9,59$; $I^2 = 78$ %; 20 исследований, 1372 участников). Такое же заключение сделано в отношении общего объема вводимых в процессе операции жидкостей (разность средних $-144,49$ мл, 95 % ДИ от $-221,57$ до $-67,40$; $I^2 = 73$ %; 24 исследования, 1491 участник). ABSW было связано с уменьшением дрожи (ОР 0,39, 95 % ДИ от 0,28 до 0,54; 29 исследований, 1922 участников) и увеличением температурного комфорта (стандартизованная разность средних 0,76, 95 % ДИ от 0,29 до 1,24; $I^2 = 77$ %, 4 клинических исследования, 364 участников) [29].

Торакоскопический доступ в настоящее время рекомендован как стандарт при хирургическом лечении ранних стадий рака легкого [32]. Преимущества, в виде снижения общего числа послеоперационных осложнений, неоднократно продемонстрированы в крупных исследованиях [33, 34]. По сравнению с лобэктомией путем торакотомии (ТТ-Л), лобэктомия путем торакоскопии (видеоассистированная торакоскопическая лобэктомия (ВАТЛЭ)) была связана с более низкой распространенностью любых осложнений ($n = 792$ (29,1 %) по сравнению с 863 (31,7 %),

$p = 0,0357$), крупных сердечно-легочных осложнений ($n = 316$ (15,9 %) по сравнению с 435 (19,6 %), $p = 0,0094$), ателектазов, требующих выполнения бронхоскопии ($n = 65$ (2,4 %) по сравнению с 150 (5,5 %), $p < 0,0001$), ИВЛ > 48 часов ($n = 18$ (0,7 %) по сравнению с 38 (1,4 %), $p = 0,0075$) и раневой инфекции ($n = 6$ (0,2 %) по сравнению с 17 (0,6 %), $p = 0,0218$). Продолжительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде была на 2 дня меньше у пациентов после VATLЭ (среднее: 7,8 по сравнению с 9,8 днями; $p = 0,0003$). При оценке исходов на момент выписки из стационара, зарегистрировано 27 смертельных исходов в группе VATLЭ (1 %) по сравнению с 50 в группе ТТ-Л (1,9 %, $p = 0,0201$) (34). После выполнения видеоассистированной торакаскопической лобэктомии у 73,8 % пациентов не отмечалось осложнений по сравнению с 65,3 % пациентами в группе лобэктомии путем торакотомии ($p < 0,0001$). По сравнению с открытой лобэктомией, видеоассистированная торакаскопическая лобэктомия связана с более низкой распространенностью аритмий (7,3 % по сравнению с 11,5 %; $p = 0,0004$), реинтубации (1,4 % по сравнению с 3,1 %; $p = 0,0046$), переливания крови (2,4 % по сравнению с 4,7 %; $p = 0,0028$), а также меньшей продолжительностью стационарного лечения (4,0 по сравнению с 6,0 днями; $p < 0,0001$) и продолжительностью использования дренажей грудной клетки (3,0 по сравнению с 4,0 днями; $p < 0,0001$) [33].

Все показанные достоинства наиболее значимы у пациентов с низкими функциональными резервами [35]. Количество портов, устанавливаемых в плевральную полость не оказывает влияния на результаты выполнения лобэктомий [36]. В исследовании V. Perna (2016) пациенты случайным образом распределялись в две группы: однопортовой видеоассистированной лобэктомии (группа А; $n = 51$) и других видеоассистированных техник торакаскопической лобэктомии (группа В; $n = 55$). Выполнено 106 лобэктомий. Не обнаружено статистически значимых различий между группами по медиане балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в течение первых 3 дней после операции ($p = 0,58$, $p = 0,64$, $p = 0,85$, соответственно). Сходным образом, не обнаружено статистически значимых различий по медиане применения морфина в течение первых 3 дней после операции ($p = 0,72$, $p = 0,81$, $p = 0,64$ соответственно). Не выявлено различий по времени до удаления паравертебрального катетера ($p = 0,82$) и дренажей грудной полости ($p = 0,65$), а также продолжительности пребывания в стационаре в послеоперационном периоде ($p = 0,62$). Не выявлено значимых различий по частоте послеоперационных осложнений (одна повторная операция по поводу кровотечения в группе В, $p = 0,24$). Ни в одной из групп не отмечалось

интраоперационной смертности или в течение 30 дней после операции [36].

Использование одного плеврального дренажа так же безопасно, как и двух. Это уменьшает срок дренирования, объем экссудации [37, 38] и менее болезненно для пациента [39]. Так, в проспективное рандомизированное исследование, проведенное E. Okur с соавт. (2009), было включено 100 последовательных пациентов, которым проводилась лобэктомия или билобэктомия по поводу любого патологического состояния. У 50 пациентов в группе «одного дренажа» устанавливался только один дренаж диаметром 32 F, в группе «двух дренажей» устанавливали два дренажа диаметром 32 F. Средний объем отделяемого по дренажам составил $600 \pm 43,2$ см³ в группе одного дренажа и $896 \pm 56,2$ см³ в группе двух дренажей ($p < 0,001$). Средний уровень выраженности болевого синдрома по ВАШ в раннем (второй день) послеоперационном периоде составил $4,28 \pm 0,21$ в группе одного дренажа и $5,10 \pm 0,23$ в группе двух дренажей ($p = 0,014$). Средний балл по шкале ВАШ в позднем (вторая неделя) послеоперационном периоде составил $1,48 \pm 0,13$ в группе одного дренажа и $2,00 \pm 0,17$ в группе двух дренажей ($p = 0,01$) [37].

Дренирование плевральной полости показано не у всех пациентов после торакаскопии. Доступны исследования, демонстрирующие безопасность выполнения торакаскопических атипичных резекций легкого без установки дренажа [40–42]. Преимуществом этой методики является уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома, что позволяет проводить более раннюю активизацию и реабилитацию пациентов [42]. Так, нами ранее было показано, что выполнение резекций небольшого объема без постановки плеврального дренажа позволяет проводить более раннюю активизацию и реабилитацию пациентов. Это связано с уменьшением выраженности послеоперационного болевого синдрома, и может сократить длительность нахождения пациента в стационаре до 1 дня [42].

У пациентов без исходных расстройств мочеиспускания постановка уретрального катетера только для контроля диуреза нецелесообразна [43]. Уретральный катетер устанавливается при ожидаемой продолжительности операции более 2-х часов, либо при использовании эпидуральной анестезии [44].

Послеоперационный этап

Пациенты должны быть мобилизованы в день после операции. Продленная иммобилизация в послеоперационном периоде влечет рост числа осложнений и удлинение срока госпитализации [9]. L.J. Rogers с соавт. (2018) было показано, что ранняя мобилиза-

ция (ОР, 0,25; 95 % ДИ от 0,16 до 0,40; $p < 0,01$) была связана с уменьшением продолжительности стационарного лечения, а также заболеваемости в течение 30 дней (ОР, 0,47; 95 % ДИ от 0,31 до 0,72; $p < 0,01$) [9].

Всем пациентам, не имеющим противопоказаний, назначается сочетание парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Парацетамол снижает потребность в опиатах на 20 % [45]. Сочетание НПВС с ацетаминофеном более эффективно, чем каждое вещество по отдельности [46]. С.К. Ong с соавт. (2010) было проанализировано 21 исследование, включавшее в общей сложности 1909 пациентов. Комбинация парацетамола и НПВС была более эффективной, чем монотерапия парацетамолом или НПВС в 85 % и 64 % исследований соответственно. Интенсивность болевого синдрома и дополнительное употребление анальгетиков было соответственно на $35,0 \pm 10,9$ % и $38,8 \pm 13,1$ % меньше в исследованиях с положительным результатом при применении комбинированной анальгезии по сравнению с группой парацетамола и соответственно на $37,7 \pm 26,6$ % и $31,3 \pm 13,4$ % меньше в исследованиях с положительным результатом при применении комбинированной анальгезии по сравнению с группой НПВС [46].

Нужно избегать как избытка введения жидкостей, так и ее дефицита [47]. Результаты исследования, указывающие на то, что нормоволемия не приводит к увеличению объема внесосудистой жидкости в легких, соответствуют современному представлению о том, что острый респираторный дистресс-синдром после резекции легкого возникает преимущественно в результате повышения проницаемости сосудистой стенки, а не в результате повышения гидростатического давления. R.O.Dull с соавт. (2012) продемонстрировали, что для повышения коэффициента проницаемости сосудистой стенки капилляров легких требуется повышение давления в левом предсердии вдвое, что связано с адаптационными способностями легочного кровотока, который позволяет в значительных пределах компенсировать повышение капиллярного давления в легких в ответ на изменение внутрисосудистого объема [48].

В соответствии с другими утвержденными программами ускоренного выздоровления пациентам следует назначать индивидуальный план поддержания баланса жидкости, принимающий во внимание коморбидные состояния и сложность оперативного вмешательства. Следует стремиться к нулевому балансу жидкости, отдавая предпочтение сбалансированным кристаллоидным растворам, а не физиологическому раствору [49].

Как только пациент сможет самостоятельно глотать, внутривенные инфузии должны быть заменены на питье и еду без ограничения [50].

Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты необходимо перед операцией принимать воду с углеводами и избегать дегидратации, голодания [51, 52]. Механизм, благодаря которому дополнительное введение жидкостей снижает тошноту, остается неизученным. Положительный эффект от введения углеводов в предоперационном периоде может быть связан со снижением инсулинорезистентности, что приводит к уменьшению метаболического стресса, возникающего в результате хирургического вмешательства. Гипоперфузия слизистой кишечника и возможное развитие ее ишемии в процессе операции могут являться причинами развития послеоперационной тошноты и рвоты [53]. Гиповолемия, возникающая у пациентов, голодающих перед началом анестезии, не корректируется до начала послеоперационного периода. Дополнительное введение жидкости перед началом анестезии, скорее всего, снижает дефицит объема жидкости и способствует достижению нормоволемии [52]. Тошноты, вызванной приемом опиатов, можно избежать при применении анальгезии с помощью проводниковой и нейроаксиальной блокады в сочетании с НПВС и парацетамолом. Так, при контролируемой пациентом анальгезии, применение только морфина было связано с развитием тошноты или рвоты у 28,8 %, в то время как добавление к анальгезии НПВС приводило к снижению распространенности этих побочных эффектов до 22 %. Это существенное снижение относительного риска тошноты и рвоты на 24 % является статистически значимым [54].

Плевральный дренаж может быть безопасно удален, если в течении суток по нему выделилось менее 500 мл серозного экссудата без сброса воздуха [55]. L.S.Vjerregaard с соавт. (2014) проводилась регистрация данных 622 последовательных пациентов, которым проводили плановую видеоассистированную торакоскопическую лобэктомию. Удаление дренажей выполняли при уменьшении объема отделяемого (без примеси крови или лимфы) до уровня < 500 мл в сутки при отсутствии подтравливания воздуха. Частота повторного плеврального выпота, требующего повторного вмешательства, была сопоставимой между тремя группами, разделенными в зависимости от дня удаления дренажа после операции (день 0–1, 2–3 и ≥ 4 , соответственно). Доля пациентов, у которых развитие плеврального выпота потребовало повторного вмешательства была низкой (2,8 %), и в большинстве случаев не требовалось повторной госпитализации и не возникало дальнейших осложнений [55].

Многие из опубликованных в области торакальной хирургии работ посвящены результатам применения отдельных элементов протокола ERAS [1, 2]. В настоящий момент эффективность использования

мультимодальных стандартизированных протоколов ускоренного выздоровления в торакальной хирургии при выполнении торакоскопических резекций легкого отражена лишь в 5 исследованиях [3].

Данные об эффективности протокола ERAS в настоящее время противоречивы. Так, А. Brunelli с соавт. (2010) исследовали влияние протокола ускоренного выздоровления на результаты торакоскопических резекций легкого. Сравнивалась частота послеоперационных кардиопульмональных осложнений, 30 и 90 дневная летальность, послеоперационный койко-день, частота повторных госпитализаций в течение 30 и 90 дней. В результате, не было выявлено статистически достоверных различий при анализе всех отслеживаемых параметров. Авторы пришли к заключению, что элементы программы ускоренного выздоровления недостаточно сильно отличаются от ранее использовавшихся стандартов ухода и лечения, чтобы обеспечить заметные преимущества. В то же время, авторы не приводят объяснения отмеченному высокому показателю послеоперационной

летальности. Показатель смертности в течение 30 дней после операции составил 3,8 % при ускоренной реабилитации после операции по сравнению с 2,2 % при преускоренной реабилитации после операции ($p = 0,31$); через 90 дней после операции – 4,7 %, при ускоренной реабилитации после операции по сравнению с 3,0 % при преускоренной реабилитации после операции ($p = 0,37$) [60].

В то же время, Н. Huang с соавт. (2018) исследовали эффективность выполнения протокола ERAS у пациентов, которым выполняли однопортовую лобэктомию в связи с первичным раком легкого. Было продемонстрировано, что тщательное соблюдение протокола ERAS приводит к улучшению клинического исхода после резекции легкого по поводу первичного рака легких. Некоторые элементы протокола, включая раннюю мобилизацию, оказывают более значительное влияние на исход, по сравнению с остальными мерами. В группе ERAS отмечались лучшие показатели по ВАШ на третий день после операции ($3,11 \pm 0,80$ и $3,69 \pm 0,90$ соответственно; $p = 0,003$), мень-

Таблица 2. Основные результаты исследований использования протокола ERAS при выполнении торакоскопических резекций легкого

Table 2. The main research results are the use of the ERAS protocol when performing thoracoscopic lung resections

| Автор, год / Author, year | Тип исследования / Research type | Число пациентов / Patients' number | Вид и объем операции / Surgery type and amount | Койко-день (медиана) / Bed/day (median) | Частота повторных госпитализаций / Frequency of repeated hospitalizations | Частота осложнений / Frequency of complications | Летальность / Mortality |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|--|---|---|---|-------------------------|
| A.D. Sihoe, 2016 [56] | Проспективное / Prospectively | 136 | BATC лобэктомии / VATS lobectomies | 6,8 | 0 | 21 % | 0 |
| О. Preventza с соавт., 2002 [57] / O.Preventza with the coauthor, 2002 [57] | Ретроспективное / Retrospectively | 37 | BATC резекции / VATS resections | 1,3 | 0 | 8,1 % | 0 |
| М. Malik с соавт., 2009 [58] / M. Malik with the coauthor, 2009 [58] | Проспективное / Prospectively | 16 | BATC резекция и плеврэктомия / VATS resections and pleurectomy | 1 | 2 % | 12,5 % | 0 |
| Н. Huang с соавт., 2018 [59] / Н. Huang with the coauthor, 2018 [59] | Ретроспективное / Retrospectively | 83 | Однопортовая BATC лобэктомия / Single-port VATS lobectomy | 6,6 | 0 | 8 % | 0 |
| А. Brunelli с соавт., 2017 [60] / А. Brunelli with the coauthor, 2017 [60] | Ретроспективное / Retrospectively | 235 | BATC лобэктомии / VATS lobectomies | 5 | 9,8 % | 22 % | 4,7 % |

шая продолжительность применения дренажей грудной клетки ($5,26 \pm 3,41$ и $7,02 \pm 3,39$ соответственно; $p = 0,021$) и меньшая продолжительность стационарного лечения ($6,58 \pm 3,87$ и $8,69 \pm 4,40$ соответственно; $p = 0,024$) [59].

O.Preventza с соавт. (2002) исследовали стоимость и безопасность выполнения атипичной резекции легкого с коротким сроком госпитализации. 70 % пациентов были выписаны на следующий после операции день, 22 % – в течении двух суток. У трех пациентов было отмечено 5 осложнений. Авторы пришли к выводу, что выполнение торакаскопической атипичной резекции является безопасной и экономически эффективной операцией [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время растет объем данных, свидетельствующих о преимуществах применения протоколов ERAS при оперативных вмешательствах на легких. Традиционная методика пери-

операционного ведения торакальных пациентов сопровождается относительно высоким риском развития послеоперационных осложнений (ателектазов, пневмоний, дыхательной недостаточности) и prolonged пребыванием пациентов в стационаре. В качестве альтернативы для периоперационного ведения пациентов рассматривается использование многокомпонентной системы реабилитации, то есть протокола ускоренного выздоровления пациентов. Использование данного подхода имеет ряд преимуществ, поскольку позволяет снизить количество осложнений и улучшить состояние пациента после операции, что является основной целью всего лечения. Таким образом, использование разработанного на основе доказательных данных подхода к ведению пациента в пред-, интра- и послеоперационном периоде способствует улучшению результатов лечения, снижению числа послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности. Необходимо проведение исследований для внедрения концепции ускоренной реабилитации в рутинную клиническую практику.

Участие авторов:

Качур А.К. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии.

Лядов В.К. – научное редактирование.

Authors contribution:

Kachur A.K. – research concept and design, text writing, material processing, technical editing, bibliography design.

Lyadov V.K. – scientific editing.

Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Паршин В.Д. Метастатические опухоли легких. М.: GEOTAP-Медиа, 2009, 236 с.
3. Герасимов С.С., Иванов С.М., Маренич А.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. Общероссийский Союз Общественных Объединений Ассоциация Онкологов России. М.: 2014. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak-trahei-1.pdf>
4. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. *Radiology*. 1999 Oct;213(1):277–282. <https://doi.org/10.1148/radiology.213.1.r99oc08277>
5. Bozzone A, Romanelli A, Magrone G, Pascoli M, Milazzo M, Sterzi S. Pulmonary rehabilitation: pre-and postoperative treatment. *Rays*. 2004 Dec;29(4):431–433.
6. Guinard S, Falcoz P-E, Olland A, Renaud S, Reeb J, Santelmo N. Évolution de la prise en charge chirurgicale des cancers pulmonaires en France: lobectomie mini-invasive versus lobectomie par thoracotomie d'après la base de données nationale Epithor.

7. Killoran A, Crombie H, White P, Jones D, Morgan A. NICE public health guidance update. *J Public Health (Oxf)*. 2010 Sep;32(3):451–453. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdq057>
8. Van Haren RM, Mehran RJ, Mena GE, Correa AM, Antonoff MB, Baker CM, et al. Enhanced Recovery Decreases Pulmonary and Cardiac Complications After Thoracotomy for Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jul;106(1):272–279. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.01.088>
9. Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, Joshi NA, Wood L, Rasburn NJ, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Apr;155(4):1843–1852. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.151>
10. Khandhar SJ, Schatz CL, Collins DT, Graling PR, Rosner CM, Mahajan AK, et al. Thoracic enhanced recovery with ambulation after surgery: a 6-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jun 1;53(6):1192–1198. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy061>
11. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002 Jun;183(6):630–41. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(02\)00866-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(02)00866-8)
12. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008 Aug;248(2):189–

198. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a>
13. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Jan 1;55(1):91–115. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy301>
14. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. a study of doctor-patient rapport. *N Engl J Med.* 1964 Apr 16;270:825–827. <https://doi.org/10.1056/NEJM196404162701606>
15. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011 Aug;28(8):556–569. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283495ba1>
16. Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A, Soop M, Hellström PM, Ljungqvist O, et al. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Aug;52(7):946–951. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01599.x>
17. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Sep;79(9):1066–76.
18. Gee E. The National VTE Exemplar Centres Network response to implementation of updated NICE guidance: venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89). *Br J Haematol.* 2019 Sep;186(5):792–793. <https://doi.org/10.1111/bjh.16010>
19. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S–e277S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>
20. van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003074>
21. Aznar R, Mateu M, Miró JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E, et al. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5(10):515–518. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(91\)90103-q](https://doi.org/10.1016/1010-7940(91)90103-q)
22. Bernard A, Pillet M, Goudet P, Viard H. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. A prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime versus forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Mar;107(3):896–900.
23. Oxman DA, Issa NC, Marty FM, Patel A, Panizales CZ, Johnson NN, et al. Postoperative antibacterial prophylaxis for the prevention of infectious complications associated with tube thoracostomy in patients undergoing elective general thoracic surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *JAMA Surg.* 2013 May;148(5):440–446. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.1372>
24. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 15;173(10):1161–1169. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1556OC>
25. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017 Aug 1;152(8):784–791. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904>
26. Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD004122. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004122.pub4>
27. Pan A, Ambrosini L, Patroni A, Soavi L, Signorini L, Carosi G, et al. Adherence to surgical site infection guidelines in Italian cardiac surgery units. *Infection.* 2009 Apr;37(2):148–152. <https://doi.org/10.1007/s15010-008-7474-8>
28. Darouiche RO, Wall MJ, Itani KMF, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7;362(1):18–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810988>
29. Galvão CM, Marck PB, Sawada NO, Clark AM. A systematic review of the effectiveness of cutaneous warming systems to prevent hypothermia. *J Clin Nurs.* 2009 Mar;18(5):627–636. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2008.02668.x>
30. Madrid E, Urrútia G, Roqué i Figuls M, Pardo-Hernandez H, Campos JM, Paniagua P, et al. Active body surface warming systems for preventing complications caused by inadvertent perioperative hypothermia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 21;4:CD009016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009016.pub2>
31. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J.* 2006 May;83(5):1090–1104, 1107–1113. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)60120-8](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)60120-8)
32. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e278S–e313S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2359>
33. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;139(2):366–378. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.08.026>
34. Falcoz P-E, Puyraveau M, Thomas P-A, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Feb;49(2):602–609. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv154>

35. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jul;148(1):19–28. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.03.007>
36. Perna V, Carvajal AF, Torrecilla JA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy versus other video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Sep;50(3):411–5. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw161>
37. Okur E, Baysungur V, Tezel C, Sevilgen G, Ergene G, Gokce M, et al. Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jan;35(1):32–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.09.009>
38. Gómez-Caro A, Roca MJ, Torres J, Cascales P, Terol E, Castañer J, et al. Successful use of a single chest drain postlobectomy instead of two classical drains: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Apr;29(4):562–566. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.019>
39. Refai M, Brunelli A, Salati M, Xiumè F, Pompili C, Sabbatini A. The impact of chest tube removal on pain and pulmonary function after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr;41(4):820–822. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr126>
40. Watanabe A, Watanabe T, Ohsawa H, Mawatari T, Ichimiya Y, Takahashi N, et al. Avoiding chest tube placement after video-assisted thoracoscopic wedge resection of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 May;25(5):872–876. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.01.041>
41. Luckraz H, Rammohan KS, Phillips M, Abel R, Karthikeyan S, Kulatilake NEP, et al. Is an intercostal chest drain necessary after video-assisted thoracoscopic (VATS) lung biopsy? *Ann Thorac Surg.* 2007 Jul;84(1):237–239. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.03.007>
42. Ядута П.Т., Качур А.К., Лядов В.К. Торакоскопические резекции легкого при метастатическом поражении без установки плеврального дренажа: начальный опыт. *Хирургия.* 2018;(4):68–70. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018468-70>
43. Matot I, Dery E, Bulgov Y, Cohen B, Paz J, Neshet N. Fluid management during video-assisted thoracoscopic surgery for lung resection: a randomized, controlled trial of effects on urinary output and postoperative renal function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Aug;146(2):461–466. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.015>
44. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 Dec;34(6):542–548. <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181ae9fac>
45. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2005 Apr;94(4):505–13. <https://doi.org/10.1093/bja/aei085>
46. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010 Apr 1;110(4):1170–1179. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cf9281>
47. Assaad S, Kyriakides T, Tellides G, Kim AW, Perkal M, Perrino A. Extravascular Lung Water and Tissue Perfusion Biomarkers After Lung Resection Surgery Under a Normovolemic Fluid Protocol. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Aug;29(4):977–983. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.12.020>
48. Dull RO, Cluff M, Kingston J, Hill D, Chen H, Hoehne S, et al. Lung heparan sulfates modulate K(f) during increased vascular pressure: evidence for glyocalyx-mediated mechanotransduction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 May 1;302(9):L816–828. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00080.2011>
49. Gupta R, Gan TJ. Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia.* 2016 Jan;71 Suppl 1:40–45. <https://doi.org/10.1111/anae.13309>
50. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
51. Singh BN, Dahiya D, Bagaria D, Saini V, Kaman L, Kaje V, et al. Effects of preoperative carbohydrates drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2015 Nov;29(11):3267–72. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4071-7>
52. Yavuz MS, Kazancı D, Turan S, Aydınlı B, Selçuk G, Özgök A, et al. Investigation of the effects of preoperative hydration on the postoperative nausea and vomiting. *Biomed Res Int.* 2014;2014:302747. <https://doi.org/10.1155/2014/302747>
53. Goodarzi M, Matar MM, Shafa M, Townsend JE, Gonzalez I. A prospective randomized blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Paediatr Anaesth.* 2006 Jan;16(1):49–53. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2005.01693.x>
54. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005 Dec;103(6):1296–304. <https://doi.org/10.1097/0000542-200512000-00025>
55. Bjerregaard LS, Jensen K, Petersen RH, Hansen HJ. Early chest tube removal after video-assisted thoracic surgery lobectomy with serous fluid production up to 500 ml/day. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Feb;45(2):241–246. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt376>
56. Sihoe ADL. Clinical pathway for video-assisted thoracic surgery: the Hong Kong story. *J Thorac Dis.* 2016 Feb;8(Suppl 1):S12–22. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.75>
57. Preventza O, Hui HZ, Hramiec J. Fast track video-assisted tho-

racic surgery. *Am Surg.* 2002 Mar;68(3):309–311

58. Malik M, Black EA. Fast-track video-assisted bullectomy and pleurectomy for pneumothorax: initial experience and description of technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Nov;36(5):906–909. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.023>

59. Huang H, Ma H, Chen S. Enhanced recovery after surgery using uniportal video-assisted thoracic surgery for lung cancer: A

preliminary study. *Thorac Cancer.* 2018 Jan;9(1):83–87. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12541>

60. Brunelli A, Thomas C, Dinesh P, Lumb A. Enhanced recovery pathway versus standard care in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Dec;154(6):2084–2090. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.06.037>

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chissov VI, Trachtenberg AH, Pikin OV, Parshin VD. Metastatic lung tumors. Moscow: GEOTAR-Media, 2009, 236 p. (In Russian).
- Gerasimov SS, Ivanov SM, Marenich AF. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with lung cancer. All-Russian Union of Public Associations Association of Oncologists of Russia. Moscow: 2014. (In Russian). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak-trahei-1.pdf>
- Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. *Radiology.* 1999 Oct;213(1):277–282. <https://doi.org/10.1148/radiology.213.1.r99oc08277>
- Bozzone A, Romanelli A, Magrone G, Pascoli M, Milazzo M, Sterzi S. Pulmonary rehabilitation: pre- and postoperative treatment. *Rays.* 2004 Dec;29(4):431–433.
- Guinard S, Falcoz P-E, Olland A, Renaud S, Reeb J, Santelmo N. Évolution de la prise en charge chirurgicale des cancers pulmonaires en France: lobectomie mini-invasive versus lobectomie par thoracotomie d'après la base de données nationale Epithor. *Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire.* 2015 Jan 1;19:27–31.
- Killoran A, Crombie H, White P, Jones D, Morgan A. NICE public health guidance update. *J Public Health (Oxf).* 2010 Sep;32(3):451–453. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdq057>
- Van Haren RM, Mehran RJ, Mena GE, Correa AM, Antonoff MB, Baker CM, et al. Enhanced Recovery Decreases Pulmonary and Cardiac Complications After Thoracotomy for Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jul;106(1):272–279. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.01.088>
- Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, Joshi NA, Wood L, Rasburn NJ, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Apr;155(4):1843–1852. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.151>
- Khandhar SJ, Schatz CL, Collins DT, Graling PR, Rosner CM, Mahajan AK, et al. Thoracic enhanced recovery with ambulation after surgery: a 6-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jun 1;53(6):1192–1198. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy061>
- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002 Jun;183(6):630–41. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(02\)00866-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(02)00866-8)
- Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):189–198. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a>
- Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Jan 1;55(1):91–115. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy301>
- Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. a study of doctor-patient rapport. *N Engl J Med.* 1964 Apr 16;270:825–827. <https://doi.org/10.1056/NEJM196404162701606>
- Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011 Aug;28(8):556–569. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283495ba1>
- Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A, Soop M, Hellström PM, Ljungqvist O, et al. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Aug;52(7):946–951. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01599.x>
- Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Sep;79(9):1066–76.
- Gee E. The National VTE Exemplar Centres Network response to implementation of updated NICE guidance: venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89). *Br J Haematol.* 2019 Sep;186(5):792–793. <https://doi.org/10.1111/bjh.16010>
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus J, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S–e277S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>
- van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003074>
- Aznar R, Mateu M, Miró JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E,

- et al. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5(10):515–518. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(91\)90103-q](https://doi.org/10.1016/1010-7940(91)90103-q)
22. Bernard A, Pillet M, Goudet P, Viard H. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. A prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime versus forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Mar;107(3):896–900.
23. Oxman DA, Issa NC, Marty FM, Patel A, Panizales CZ, Johnson NN, et al. Postoperative antibacterial prophylaxis for the prevention of infectious complications associated with tube thoracostomy in patients undergoing elective general thoracic surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *JAMA Surg.* 2013 May;148(5):440–446. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.1372>
24. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 15;173(10):1161–1169. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1556OC>
25. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017 Aug 1;152(8):784–791. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904>
26. Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD004122. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004122.pub4>
27. Pan A, Ambrosini L, Patroni A, Soavi L, Signorini L, Carosi G, et al. Adherence to surgical site infection guidelines in Italian cardiac surgery units. *Infection.* 2009 Apr;37(2):148–152. <https://doi.org/10.1007/s15010-008-7474-8>
28. Darouiche RO, Wall MJ, Itani KMF, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7;362(1):18–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810988>
29. Galvão CM, Marck PB, Sawada NO, Clark AM. A systematic review of the effectiveness of cutaneous warming systems to prevent hypothermia. *J Clin Nurs.* 2009 Mar;18(5):627–636. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2008.02668.x>
30. Madrid E, Urrútia G, Roqué i Figuls M, Pardo-Hernandez H, Campos JM, Paniagua P, et al. Active body surface warming systems for preventing complications caused by inadvertent perioperative hypothermia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 21;4:CD009016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009016.pub2>
31. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J.* 2006 May;83(5):1090–1104, 1107–1113. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)60120-8](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)60120-8)
32. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e278S–e313S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2359>
33. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;139(2):366–378. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.08.026>
34. Falcoz P-E, Puyraveau M, Thomas P-A, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Feb;49(2):602–609. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv154>
35. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jul;148(1):19–28. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.03.007>
36. Perna V, Carvajal AF, Torrecilla JA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy versus other video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Sep;50(3):411–5. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw161>
37. Okur E, Baysungur V, Tezel C, Sevilgen G, Ergene G, Gokce M, et al. Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jan;35(1):32–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.09.009>
38. Gómez-Caro A, Roca MJ, Torres J, Cascales P, Terol E, Castañer J, et al. Successful use of a single chest drain postlobectomy instead of two classical drains: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Apr;29(4):562–566. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.019>
39. Refai M, Brunelli A, Salati M, Xiumè F, Pompili C, Sabbatini A. The impact of chest tube removal on pain and pulmonary function after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr;41(4):820–822. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr126>
40. Watanabe A, Watanabe T, Ohsawa H, Mawatari T, Ichimiya Y, Takahashi N, et al. Avoiding chest tube placement after video-assisted thoracoscopic wedge resection of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 May;25(5):872–876. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.01.041>
41. Luckraz H, Rammohan KS, Phillips M, Abel R, Karthikeyan S, Kulatilake NEP, et al. Is an intercostal chest drain necessary after video-assisted thoracoscopic (VATS) lung biopsy? *Ann Thorac Surg.* 2007 Jul;84(1):237–239. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.03.007>
42. Yaduta RT, Kachur AK, Lyadov VK. Thoracoscopic pulmonary resection for metastatic lesion without pleural drainage: initial experience. *Surgery.* 2018;(4):68–70. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018468-70>
- Matot I, Dery E, Bulgov Y, Cohen B, Paz J, Neshet N. Fluid management during video-assisted thoracoscopic surgery for lung resection: a randomized, controlled trial of effects on urinary output and postoperative renal function. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg. 2013 Aug;146(2):461–466.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.015>
44. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 Dec;34(6):542–548.
<https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181ae9fac>
45. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2005 Apr;94(4):505–13. <https://doi.org/10.1093/bja/aei085>
46. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010 Apr 1;110(4):1170–1179. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cf9281>
47. Assaad S, Kyriakides T, Tellides G, Kim AW, Perkal M, Perrino A. Extravascular Lung Water and Tissue Perfusion Biomarkers After Lung Resection Surgery Under a Normovolemic Fluid Protocol. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Aug;29(4):977–983. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.12.020>
48. Dull RO, Cluff M, Kingston J, Hill D, Chen H, Hoehne S, et al. Lung heparan sulfates modulate K(f) during increased vascular pressure: evidence for glycocalyx-mediated mechanotransduction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 May 1;302(9):L816–828. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00080.2011>
49. Gupta R, Gan TJ. Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia.* 2016 Jan;71 Suppl 1:40–45. <https://doi.org/10.1111/anae.13309>
50. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):623–650.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
51. Singh BN, Dahiya D, Bagaria D, Saini V, Kaman L, Kaje V, et al. Effects of preoperative carbohydrates drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2015 Nov;29(11):3267–72.
<https://doi.org/10.1007/s00464-015-4071-7>
52. Yavuz MS, Kazancı D, Turan S, Aydınli B, Selçuk G, Özgök A, et al. Investigation of the effects of preoperative hydration on the postoperative nausea and vomiting. *Biomed Res Int.* 2014;2014:302747. <https://doi.org/10.1155/2014/302747>
53. Goodarzi M, Matar MM, Shafa M, Townsend JE, Gonzalez I. A prospective randomized blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Paediatr Anaesth.* 2006 Jan;16(1):49–53.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2005.01693.x>
54. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005 Dec;103(6):1296–304.
<https://doi.org/10.1097/0000542-200512000-00025>
55. Bjerregaard LS, Jensen K, Petersen RH, Hansen HJ. Early chest tube removal after video-assisted thoracic surgery lobectomy with serous fluid production up to 500 ml/day. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Feb;45(2):241–246.
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt376>
56. Sihoe ADL. Clinical pathway for video-assisted thoracic surgery: the Hong Kong story. *J Thorac Dis.* 2016 Feb;8(Suppl 1):S12–22. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.75>
57. Preventza O, Hui HZ, Hramiec J. Fast track video-assisted thoracic surgery. *Am Surg.* 2002 Mar;68(3):309–311.
58. Malik M, Black EA. Fast-track video-assisted bullectomy and pleurectomy for pneumothorax: initial experience and description of technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Nov;36(5):906–909.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.023>
59. Huang H, Ma H, Chen S. Enhanced recovery after surgery using uniportal video-assisted thoracic surgery for lung cancer: A preliminary study. *Thorac Cancer.* 2018 Jan;9(1):83–87.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12541>
60. Brunelli A, Thomas C, Dinesh P, Lumb A. Enhanced recovery pathway versus standard care in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Dec;154(6):2084–2090.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.06.037>

Информация об авторах:

Качур Александр Константинович* – врач-онколог отделения торакоабдоминальной онкологии и маммологии клинической больницы №1 «Медси», г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9725-5549>, SPIN:9251-5890, AuthorID: 1081877, Scopus Author ID: 57193125970

Лядов Владимир Константинович – д.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация, заведующий отделением онкологии №4 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>, SPIN: 5385-7889, AuthorID: 642364, ResearcherID: AAA-3897-2019, Scopus Author ID: 57201392537

Information about authors:

Aleksander K. Kachur* – oncologist at the thoracoabdominal oncology and breast care department «Medsi» Clinical Hospital No. 1, Krasnogorsk district, Otradnoye village, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9725-5549>, SPIN:9251-5890, AuthorID: 1081877, Scopus Author ID: 57193125970

Vladimir K. Lyadov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, associate professor of the department of oncology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, head of oncology department No. 4 City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>, SPIN: 5385-7889, AuthorID: 642364, ResearcherID: AAA-3897-2019, Scopus Author ID: 57201392537



ОБЩИЙ ВЗГЛЯД НА ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Е.Е.Лукоянычев*, С.Г.Измайлов, В.А.Емельянов, О.С.Колчина, А.И.Ротков, М.Н.Киселёв

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», 603011, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66а

Резюме

Проблема хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) остается актуальной на сегодняшний день. По данным статистики, количество больных с данной проблемой увеличилось в 9 раз и более за последние 25 лет. В связи с этим ежегодно специалисты предлагают множество решений данной проблемы, и хирургу приходится работать в большом потоке информации для улучшения показателей реабилитации пациентов после оперативного вмешательства. Для написания статьи поиск литературы проводился по базам данных Google Scholar, CyberLeninka, а также был осуществлен анализ литературных источников «вручную». На основании обзора сформированы следующие выводы. Причина ПОВГ мультифакторна. Отсутствует общепринятая доказательная градация факторов риска. Единой утверждённой системы подбора метода пластики передней брюшной стенки у больных с ПОВГ нет, выбор пластического материала и способа пластики зачастую индивидуальны. Значения критического уровня внутрибрюшного давления не уточнено, однако все авторы согласны, что его мониторинг должен стать рутинным. «Золотым стандартом» пластики апоневроза остаётся техника sublay, а inlay следует применять при невозможности выполнения sublay, операцию же onlay стоит рассматривать как способ резерва. В некоторых ситуациях необходимы комбинации техник. Всё больше внедряется лапароскопия в лечении ПОВГ, как в качестве ассистенции, так и в полном лечебном формате. Внедрение новых способов герниопластики, основанных на неконтролируемом разделении анатомических структур брюшной стенки, предъявляет особые требования к хирургической технологии: пластическому материалу, инструментально-техническому обеспечению, способу закрытия раны и фармакологическому сопровождению, особенно в условиях повышенного внутрибрюшного давления и натяжения тканей. Для лучшего вживления сетчатого имплантата и повышения резистентности местных тканей, возможно применение препаратов пиримидинового ряда, такого как ксимедон.

Ключевые слова:

грыжа, герниопластика, послеоперационные вентральные грыжи, передняя брюшная стенка, обзор, ксимедон.

Для цитирования

Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Емельянов В.А., Колчина О.С., Ротков А.И., Киселёв М.Н. Общий взгляд на технологии профилактики и лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 84–96. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-8>

Для корреспонденции

Лукоянычев Егор Евгеньевич – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Адрес: 603011, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66а

E-mail: egor-lukoyanichev@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 17.12.2020, Рецензия (1) 13.04.2021, Рецензия (2) 18.04.2021, Опубликовано 24.09.2021

GENERAL VIEWS ON TREATMENT TECHNOLOGIES FOR PATIENTS WITH INCISIONAL VENTRAL HERNIA

E.E.Lukoyanychev*, S.G.Izmajlov, V.A.Emelyanov, O.S.Kolchina, A.I.Rotkov, M.N.Kiselyov

E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, 66a Oktyabrskaya Revolutsii str., Nizhny Novgorod 603011, Russian Federation

Abstract

Nowadays, the problem of surgical treatment of incisional ventral hernia (IVH) still remains significant. According to the statistical data, the number of patients with postoperative ventral hernias has increased by more than 9 times over the past 25 years. Experts offer many solutions to this problem every year and the surgeon have to find the best method of postoperative rehabilitation in the flow of information. Academic research databases Google Scholar, CyberLeninka and others were used to search for the relevant literature. The following conclusions were drawn from this review. The etiology of IVH is multifactorial. There is no generally accepted evidence-based gradation of risk factors. There is no unified system for selecting the method of hernia repair of the anterior abdominal wall in patients with IVH. The choice of allotransplant material and the method of hernia repair are often individual. The value of the critical level of intra-abdominal pressure have not been specified, however, all authors agree that its monitoring should become routine. The sublay technique remains the "gold standard" of plastic surgery by aponeurotic flap, inlay should be used when sublay is impossible to perform. Onlay should be used as a reserve method. In some situations, combinations of techniques are required. More and more laparoscopy is being introduced in the treatment of IVH as an assistance and in therapy. The introduction of new methods of hernia repair based on the uncontrolled separation of the anatomical structures of the abdominal wall imposes special requirements on surgical technology: plastic material, instrumental and technical support, wound closure and pharmacological support, especially in conditions of increased intra-abdominal pressure and tissue tension. We can use medication of pyrimidine's row (xymedon) for a better implantation of the mesh implant and to increase the resistance of local tissues.

Keywords:

hernia, hernioplasty, postoperative ventral hernias, anterior abdominal wall, review, xymedon.

For citation

Lukoyanychev E.E., Izmajlov S.G., Emelyanov V.A., Kolchina O.S., Rotkov A.I., Kiselyov M.N. General views on treatment technologies for patients with incisional ventral hernia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 84-96. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-8>

For correspondence

Egor E. Lukoyanychev – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, Nizhny Novgorod, Russian Federation.
Address: 66a Oktyabrskaya Revolutsii str., Nizhny Novgorod 603011, Russian Federation
E-mail: egor-lukoyanychev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>
SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационные вентральные грыжи (ПОВГ) находятся на втором месте в качестве причины экстренного оперативного вмешательства среди всех грыж, их встречаемость варьируется от 20 до 35 % случаев [1, 2]. Подобная актуальность мотивирует к разработке новых технологий хирургического лечения. Так, например, на настоящий момент насчитывается уже более 200 способов и различных вариантов пластики грыжевых ворот передней брюшной стенки [2], однако интерес хирургов к решению данной проблемы не пропадает, проблема ещё далека от разрешения и до сих пор вызывает оживленные дискуссии на конференциях различного уровня [3–6]. ПОВГ значительно снижает качество жизни пациента и приносит психологические и физические страдания [7, 8]. Является социально-экономической проблемой для государства, требует больших материальных и временных затрат на лечение и реабилитацию [7–10].

Целью данной статьи стало представление обзора литературы по технологии профилактики и лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами.

Причины формирования послеоперационных грыж

Несмотря на значительные успехи в области герниологии за последние десятилетия, частота рецидивов после аутопластики составляет 4,5–6 %, а после аллопластики значительно выше, достигает 19,5 %. При больших и гигантских послеоперационных вентральных грыжах частота рецидивов возрастает до 55 % от числа оперированных [2, 8].

Причинами формирования ПОВГ являются осложнения, возникающие в ранний и поздний послеоперационный период. К ранним осложнениям, которые приводят к дефекту в мышечно-апоневротических структурах передней брюшной стенки и развитию ПОВГ, можно отнести: прорезывание швов, эвентрация, нагноение раны. В позднем послеоперационном периоде большую роль играют ишемия тканей, возникающая вследствие натяжения тканей, репаративные процессы в ране, сшивание рубцовой ткани вследствие многократных операций на одной области брюшной стенки, тампонирование брюшной полости [8, 9, 11]. Так же можно выделить факторы, которые приводят к снижению механической прочности тканей передней брюшной стенки. К ним относят дистрофические и атрофические процессы в тканях, чаще вследствие ожирения, ранние физические нагрузки, хроническое и острое повышение внутрибрюшного давления (далее – ВБД) [11].

Технология шва

Большинство литературных источников, описывая способы наложения швов на рану, основаны на положениях согласительной резолюции европейского сообщества герниологов по лечению ПОВГ передней брюшной стенки (2015), базируются, в свою очередь, на исследовании PRISMA ($n = 2819$) следующие:

- при срединной ПОВГ на плановую операцию рекомендуется непрерывный шов (GRADE 1C) с техникой коротких стежков (GRADE 2B) и возможным использованием монофиламентной нити (GRADE 2C);
- ушивание брюшины как отдельного слоя не рекомендуется (GRADE 2C);
- ушивание апоневроза как отдельного слоя при срединной ПОВГ в плановой операции может быть выполнено (GRADE 2C);
- быстро рассасывающийся шовный материал в плановой хирургии не рекомендован (GRADE 1B);
- нет чётких доказательств относительно преимуществ определённой толщины шовного материала (GRADE C) или импрегнации его антибиотиками (GRADE 2B);
- не было получено убедительных данных говорящих о преимуществах той или иной техники наложения шва, вида и толщины шовного материала при пластике грыжевых ворот в экстренной хирургии, а также при латеральных грыжах живота (GRADE C);
- применение вместо нерассасывающегося шовного материала, медленно рассасывающегося, в плановой хирургии не рекомендовано (GRADE 2C);
- рутинная установка подкожного дренажа при операции не рекомендована (GRADE 1B), что ассоциировано с задержкой ранней мобилизации и дополнительным сестринским уходом;
- нет чётких доказательств относительно предупреждения рецидива и эвентрации при использовании послеоперационного бандажа или рутинного ограничения физической активности (GRADE C);
- для снижения частоты формирования послеоперационных грыж рекомендовано максимально стараться избегать применения лапаротомии по срединной линии;
- профилактическая установка сетчатых имплантов во время плановой лапаротомии пациентам с высоким риском развития послеоперационных осложнений (ПОВГ после операции на аневризме аорты и пациенты с ожирением) позволяет снизить риск формирования ПОВГ (GRADE 2B), однако нет доказанного преимущества конкретного расположения, типа материала, и способа фиксации имплантата (GRADE C);

- ушивание срединной лапаротомной раны в большинстве случаев рекомендуется проводить непрерывным швом частыми стежками, с отношением длины шва к длине раны 4/1 (GRADE 2C);
- при лапароскопическом грыжесечении при раз- мере троакара более 10 мм дефект апоневроза желатель- но ушивать (GRADE 2C);
- при использовании монопортовой лапароскопи- ческой системы дефект апоневроза рекоменду- ется ушивать (GRADE 2B);

Однако рекомендаций относительно оптималь- ной техники закрытия ПОВГ нет [8]. Указаны только пожелания для дальнейших исследований [8].

Внутрибрюшное давление

Внутрибрюшное давление (ВБД) играет одну из ведущих ролей в судьбе пациента с грыжей, особен- но в ближайшем послеоперационном периоде. ВБД повышается у 36 % оперированных больных, а летальность при формировании интраабдоминальной гипертензии варьируется в диапазоне 10,6–68 % [10, 11]. Причинами повышения ВБД могут быть значи- тельное или избыточное натяжение тканей во время проведения пластики, ранняя физическая активность, заболевание бронхолегочной системы (постоянный кашель) и т.д. [2]. Интраабдоминальная гипертензия ухудшает заживление лапаротомных ран и может вызвать ишемию и некроз брюшной стенки [2].

В настоящий момент выделяют две классифика- ции интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). Пер- вая – WSACS, предложена в 1996 г. (пересмотры 2004, 2012 гг.), вторая – D. Meldrum предложена в 2006 г. [9, 11, 12]. Однако, по мнению многих авторов, выде- лять лишь цифровые пределы ВБД как единствен- ный критерий, характеризующий ИАГ, не совсем правильно [9, 11]. В связи с этим, было необходимо введение нового термина – синдром интраабдоми- нальной гипертензии (СИАГ), определяющийся как, патологическое повышение внутрибрюшного давле- ния более 20 мм рт. ст., ассоциированное с органной дисфункцией (WSACS, 2012). Стоит отметить, что не все авторы разделяют данный «критический» уровень повышения ВБД. Введение СИАГ позволило анализи- ровать повышение ВБД не отдельно, а в масштабе организма [10, 11, 12].

Среди прямых методов измерения ВБД предло- жены следующие инвазивные способы: пункционный, лапаротомный и лапароскопический, продлённый аппаратный с контролем биофизических параметров брюшной полости [13, 14].

Из непрямых способов измерения ВБД самыми атравматичными, и простыми в исполнении остаются способы измерения ВБД через мочевого пузыря [14]. Способ заключается в следующем: через катетер Фол-

лея в мочевого пузыря вводят 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, затем к катетеру присо- единяется прозрачный капилляр; измеряется давле- ние в полости мочевого пузыря, при этом за ноль принимается уровень лонного сочленения [11, 15, 16]. Среди непрямых способов изменения ВБД, для единичного измерения используются: открытые – классические способ Malbrain and Harrahill и способ Крона; закрытые – способ Iberti, способ с использо- ванием «U-Tube» Lee и способ Holtech с применением манометра Фолея. Для множественного измерения возможно применять только закрытые способы – Cheatham, Malbrain and Sugrue, способ Wolfe Tory при помощи системы AbViser™. Способ AbViser™ требует датчик инвазивного давления и монитор (AbVizer™), другие готовы к применению без дополнительных инструментальных аксессуаров (Unometer™ Abdo- Pressure™, Unomedical). Последние из представлен- ных считается более предпочтительными, так как они дешевле и проще в использовании [17–19].

Однако, вышеперечисленные интравезикальные способы измерения ВБД в ряде случаев неприменимы, например: при переломах костей таза, паравезикаль- ных гематомах и травмах мочевого пузыря, при нали- чии в брюшной полости любых опухолей, соприкасаю- щихся со стенкой мочевого пузыря. В таких случаях возможно не прямое измерение ВБД в желудке: по классической интермитирующей технике Collee, полу- продлённой технике с манометром Sugrue и без него – Malbrain и продлённой полностью автоматизированной технике Spiegelberg; в прямой кишке; в дыхательных путях (трахее) и в нижней полой вене при помощи кате- тера, введенного через бедренную вену [13].

Пластический материал для герниопластики

В настоящее время выбор пластического материа- ла очень широк. В 2004 г. В.В.Жебровский и Ф.Н.Иль- ченко разработали следующую классификацию лапа- ротомной герниопластики [2, 20]:

I. Аутопластика, которая подразделяется на: фасци- ально-апоневротическую, мышечно-апоневротическую и мышечную;

II. Пластика с помощью дополнительных биологи- ческих или синтетических материалов (аллопластика, ксенопластика, эксплантация);

III. Комбинированная герниопластика .

Аутопластика (пластика местными тканями)

Подразумевает под собой закрытие дефекта соб- ственными тканями. В эту группу входит большинство традиционных способов: по Мартынову, Напалкову, Сапежко, Мейо, Сабанееву.

Показаниями к традиционным (аутопластическим) способам пластики являются "простые" формы (пер-

вичные вправимые грыжи малых размеров), длительностью грыженосительства до 1 года. Противопоказаниями являются "переходные" и "сложные" формы (рецидивные, невправимые, грыжи средних и больших размеров), длительностью грыженосительства более 1 года [2, 3].

Аутодермальная пластика, большинством авторов рассматривается как вариант аутопластики. При этом в качестве материала используется собственная кожа или фасция пациента [3]. Герниопластика с применением аутодермального лоскута по В.Н.Янову эффективна только при малых и средних ПОВГ [20], транспозиции прямых мышц живота и аутодермопластика – в лечении больших и гигантских рецидивных послеоперационных срединных грыж [21]. Преимущество эндопротезирования перед аутодермопластикой при изучении ближайших и отдаленных результатов не выявлено [3].

Пластика с помощью дополнительных биологических или синтетических материалов

Методом выбора в этой группе является пластика эндопротезом – имплантатом. Показаниями являются "переходные" формы (первичные грыжи малых и средних размеров), длительностью грыженосительства до 5 лет. Противопоказаниями являются "сложные" формы (рецидивные, невправимые, больших размеров), длительностью грыженосительства более 5 лет [2].

Выделяют варианты расположения сетки: «onlay» – подразумевает закрытие дефекта путем размещения эндопротеза над апоневрозом, «sublay» – в свою очередь делится на два варианта: sublay preperitoneal (расположение сетки над брюшинной) и sublay retromuscular (расположение сетки под мышцами), «inlay» – имплантация сетки под края грыжевых ворот без ушивания последних над эндопротезом. Может быть выполнена в двух вариантах расположения краев протеза (ретромускулярно или преперитонеально), и «intraabdominal» – внутрибрюшная фиксация эндопротеза, в этом случае протез фиксируется без отграничения от внутренних органов [2].

В настоящее время рекомендуют применять герниопластику с помощью синтетических материалов, даже при небольших дефектах брюшной стенки. Риск осложнений при ретромускулярной пластике значительно ниже, вследствие хорошего кровоснабжения мышечной ткани формируется плотная соединительная ткань, и из-за внутрибрюшного давления, сетка более плотно примыкает к передней брюшной стенке, тем самым снижается риск рецидива. Так же необходимо подбираться правильный размер сетки для закрытия грыжевого дефекта, так как сетка имеет способность к сморщиванию, и возникает риск развития ПОВГ [22].

Помимо синтетических имплантов, существует большое количество биологических материалов, используемых для пластики дефектов передней брюшной стенки. Но с использованием их, возрастает риск иммунологических реакций у реципиента, что приводит к развитию осложнений. Поэтому существует необходимость поиска наиболее биосовместимых материалов для этого вида пластики [23].

Комбинированная герниопластика

Включает в себя применение собственных тканей пациента (грыжевой мешок, большой сальник, широкая фасция бедра, дерма) в комбинации с эндопротезами [2]. В одном из экспериментов, применялась комбинированная герниопластика различными способами: sublay, onlay и inlay. Лучшие результаты наблюдались при расположении сетки sublay и onlay. Данный вид герниопластики лучше использовать при грыжах от 4 до 10 см, и при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Рецидив возникает в 6,6 % случаев [24].

Синтетические пластиковые материалы

Если ранее высокая стоимость стандартного полипропиленового имплантата, ограничивала его применение, то сейчас при государственной поддержке пластика грыжевых ворот при ПОВГ стала стандартом [25].

Согласно исследованиям ряда авторов, синтетические сетки ассоциированы с высокой частотой развития раневой инфекции [20, 26].

- происходит сморщивание сетки в результате прорастания её соединительной тканью [27, 28];
- образуется широкое «мертвое» пространство между прямыми мышцами, в результате чего нарушается функция мышц передней брюшной стенки;
- эндопротезирование onlay приводит к образованию сером и нагноений [28];
- послеоперационные осложнения при операциях по поводу ПОВГ составляют 35–38,9 %: из них 30–35 % составляют серомы, остальная доля приходится на нагноения раны [20].

В зависимости от плотности (г/м^2), сетчатые протезы делятся на пять групп [27]:

- сверхтяжелые ($> 100 \text{ г/м}^2$);
- тяжелые ($70\text{--}100 \text{ г/м}^2$): SPMM, Prolene, Premilene Mesh, Parietene;
- средние ($50\text{--}70 \text{ г/м}^2$): Polypropylene Standard;
- лёгкие ($25\text{--}50 \text{ г/м}^2$): Vypro, Vypro II, Ultrapro;
- сверхлёгкие ($< 25 \text{ г/м}^2$). Ti-mesh Extralight, DDome.

По составу и размерам пор выделяют 5 типов сеток [29]:

- 1 тип – полностью макропористые монофиламентные полипропиленовые протезы;

2 тип – полностью микропористые протезы с размером пор менее 10 микрон;

3 тип – макропористые протезы с мультифиламентными или микропористыми компонентами;

4 тип – композитные протезы с разными по своим свойствам поверхностями;

5 тип – жёсткие макропористые монофиламентные сетчатые полипропиленовые протезы.

Интенсивность спаечного процесса в брюшной полости после протезирующей пластики с применением легких и ультралёгких синтетических и титансодержащих сеток определяется выбором методики оперативного вмешательства, достоверно не зависит от вида эндопротеза и сроков послеоперационного периода. Лёгкие и сверхлёгкие полипропиленовые и титансодержащие эндопротезы можно рекомендовать для ретромультикулярной имплантации, их не следует размещать интраперитонеально [9].

Интраперитонеальное расположение имплантата (intraperitoneal onlay mesh IPOM) требует особых условий неадгезивности одной из её сторон, а также инертности фиксирующего материала. Что привело к развитию технологии создания слоистого имплантата с комбинацией адгезивной (полипропилен, металлы, политетрафлюорэтилен) и неадгезивной сторон (микропористый полипропилен, реперен, полигликолид, полиглекапрон, полилактид).

В одном из недавних экспериментальных исследованиях, суперлёгкие сетки показали лучший результат, по сравнению с легкими сетками. Воспалительная реакция на данный имплант была ниже, а пролиферативная способность выше, таким образом, вживление сетки произошло в 2 раза быстрее [28].

В ряде случаев использование синтетических эндопротезов признают возможным и целесообразным при перитоните и эвентрации [28–31].

Биологические и биосинтетические пластические материалы

Есть публикации о надёжных сетках из биологического материала: реконструктивной матрицы (Strattice®), коллагеновых материалов (Permacol®), биосовместимого прогрессивно абсорбируемого синтетического полимера (BioA®) [32].

Эксперимент был поставлен на животных, использовалась биосинтетическая сетка, основная составляющая которой была культура эмбриональных фибробластов. Результат получился такой: в зоне импланта отсутствовал грубый рубцово-спаечный процесс, так как он обладает хорошей вживляемостью и способствует формированию полноценной регенерации [28].

Выбор способа закрытия

Onlay

Частота рецидивов при данном способе составляет 6–17 %. Плюсом является техническая простота из-за меньшего объёма внебрюшинной диссекции тканей [1, 2, 33].

Контакт имплантата с подкожно-жировым слоем и широкое надфасциальное рассечение, которое приводит к образованию остаточной полости, ассоциировано с её заполнением серозным и геморрагическим отделяемым. По этой причине, onlay пластика, особенно при больших и гигантских ПОВГ требуется подкожного дренирования с активной аспирацией для удаления отделяемого и схлопывания остаточной полости [32–34].

Недостатки способа onlay:

- непосредственный контакт сетки с подкожно-жировым слоем повышает вероятность нагноения;
- внутрибрюшное давление оказывает выталкивающее воздействие на сетку (механически невыгодное положение);
- требуется более тщательное и частое сшивание сетки с тканями из-за невыгодного механического положения;
- является проблематичным для применения при послеоперационной грыже, в которой фасциальные дефекты расположены рядом с костными структурами, такими как мечевидный отросток или симфиз лона [1, 33, 34].

Inlay

Частота рецидивов высока (29–44 %), однако следует учитывать контингент пациентов, так как способ применяется в основном в тех ситуациях, когда свести края грыжевых ворот невозможно из-за потери домена и/или опасно из-за возможности развития СИАГ с прогрессированием в синдром ИАГ [1, 2, 33].

Недостатки способа inlay:

- малая площадь контакта сетки с мышечно-апоневротическими слоями сочетается с высоким давлением на швы, поэтому повышается вероятность рецидива;
- более сложное отграничение сетки от органов брюшной полости (остатками грыжевого мешка, стенкой прямой мышцы живота или пряжкой большого сальника) [32, 33].

Sublay

На данный момент способ признан «золотым стандартом» имплантации синтетических сеток. Частота рецидивов 2–14,9 % [35–37]. Показан при симультанных вмешательствах на органах брюшной полости и «сложных» формах послеоперационных грыж. Пре-

имуществами способа являются то, что ВБД оказывает фиксирующее воздействие на сетку (механически выгодное положение), а также меньшая вероятность развития сером. Активно внедряется ретромускулярная пластика лапароскопическим внебрюшинным доступом.

Недостатки способа sublay:

- более сложная подготовка тканей к пластике сеткой из-за более обширной диссекции тканей в глубине раны;
- большая техническая сложность наложения швов под фасцией [35–37].

Способы пластики, связанные с разделением компонентов брюшной стенки

Подразумевают под собой диссекцию и перемещение мышечно-апоневротических компонентов для закрытия дефекта, который невозможно закрыть натяжными способами. К ним относят переднюю (anterior components separation technique – ACST) и заднюю (posterior components separation technique – PCST) сепарацию [35, 38].

«Передняя сепарация»

Переднюю сепарацию с успехом сочетают с аутопластикой в медиальном сегменте брюшной стенки. Возможна комбинация с аутодермопластикой как в медиальной, так и в латеральном сегменте брюшной стенки [35, 39]. После операции прямые мышцы полностью восстанавливают свою локализацию и в дальнейшем функциональную активность. Передняя сепарация с успехом выполняется эндоскопически [35, 39, 40].

«Задняя сепарация», transversus abdominis release (TAR)

Представляет совокупность технических приемов, позволяющих хирургу выполнить протезирующую пластику брюшной стенки в варианте реконструкции при послеоперационных грыжах больших размеров. Ряд авторов считает, что это технически сложное, но эффективное и безопасное оперативное вмешательство [41, 42].

В 2008 г. было предложено сочетать заднюю сепарацию с ретромускулярной пластикой [41, 42].

Intraperitoneal onlay mesh (IPOM)

При небольшой продолжительности операции, по сравнению с открытой, менее выраженном болевом синдроме, коротких периодах нахождения в стационаре и нетрудоспособности, несмотря на амортизацию лапароскопического оборудования и инструментария операция рентабельна. Преимуществом лапароскопической техники выполнения

операции безусловно также является возможность выявления и коррекции скрытых послеоперационных дефектов брюшной стенки, возникающих в 11–50 % случаев [42, 43]. Ограничением к применению методики IPOM-пластики может быть размер грыжевых ворот W3 и более, превышающий максимальный размер имплантата, с учётом необходимого перекрытия [43, 44]. Противопоказаниями к выполнению лапароскопической IPOM пластики считаются: рецидивирующие ПОВГ невралимые грыжи и вентральные грыжи после операций, причиной которых послужили состояния, сопровождающиеся перитонитом и/или кишечными свищами [44, 45].

Фармакологическое сопровождение

В связи с многофакторным благоприятным воздействием на локальный раневой процесс и организм в целом, внимание привлёк препарат пиримидинового ряда – ксимедон. Выявлены его мембраностабилизирующее; цитопротекторное; регенераторное; бактериостатическое; иммуностимулирующее и радиопротекторное действия [46–49].

Одним из ключевых моментов патогенеза послеоперационных осложнений, является снижение локальной резистентности тканей к инфекции после хирургической агрессии и/или ассоциированная воспалительная реакция парапротезных и паравульнарных тканей, особенно при запланированном оставлении инородного тела (шовный материал, имплантат, аппарат). Анализ литературы показывает, что дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами не только отражает, но и влияет на интенсивность и длительность реакции организма в области оперативного вмешательства при протезирующей пластике. Однако возможности коррекции цитокинового профиля в герниологии изучены недостаточно [5–52].

Несмотря на большое число средств, предложенных для ускорения заживления ран, интерес к этой проблеме не снижается, т.к. существующие препараты не всегда или недостаточно эффективны, а часть из них способна вызывать побочные эффекты. Часто требуется применение одновременно нескольких средств, воздействующих на разные патогенетические механизмы раневого процесса. В связи с выявлением новых патогенетических механизмов появились такие препараты, как анаболики, некоторые цитокины, усиливающие образование оксида азота, антиоксиданты и пр. Механизм стимуляции заживления ран не однотипен, но важным условием регенерации является стимуляция РНК, ДНК и белка. В связи с тем, что в регуляции регенераторных процессов установлена роль иммунной системы, некоторые авторы пытаются ускорить регенерацию с помощью цитокинов и стимуляторов иммунитета, особенно макрофагов. Определенное место среди стимуляторов

регенерации занимают антиоксиданты. Наибольший интерес представляют те препараты, ранозаживляющее действие которых обязано нескольким механизмам действия. Таким поливалентным действием обладают пиримидины (метилурацил, ксимедон, калия оротат, пентоксил и др.) Данные препараты обладают несколькими свойствами, которые объясняют их ранозаживляющее действие: анаболическим, противовоспалительным и иммуностимулирующим [45–47, 53].

Пиримидины стимулируют нуклеиновый рост и белковый обмен, ускоряют клеточный рост и размножение, оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, обладают широким спектром фармакологических эффектов. В значительной степени это связано с их структурным сходством с пиримидиновыми основаниями, нуклеозидами и нуклеотидами, играющими определенную роль в механизмах наследственности и обмена веществ [46, 50].

Таким образом, применение ксимедона в периоперационном периоде – может обеспечить поливалентное фармакологическое сопровождение, что особенно важно в случаях дисбаланса воспалительных и противовоспалительных систем при использовании имплантатов и аппаратного способа закрытия лапаротомных ран [45, 47, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Послеоперационные вентральные грыжи на настоящий момент занимают лидирующие позиции не только среди всех операций по грыжесечению, но и среди всех оперативных вмешательств на органах брюшной полости. За последние годы, в результате увеличения хирургической активности, отмечается тенденция к росту ПОВГ.

2. Причина ПОВГ мультифакторна. Отсутствует четкая общепринятая доказательная градация факторов риска, отсюда следует что, протезирование брюшной стенки на данный момент не может быть рекомендовано для использования в рутинном порядке.

3. Единой утверждённой системы подбора метода пластики передней брюшной стенки у больных с ПОВГ нет, выбор пластического материала и способа пластики зачастую индивидуальны.

4. ВБД играет большую роль в развитии ПОВГ. Само понятие о критическом уровне ВБД не уточнено и в различных источниках варьируется от 12 до 35 мм рт. ст. Измерение и мониторинг ВБД должны стать рутинными, протокольными методами исследования у больных с тяжёлой абдоминальной патологией.

5. Если выбирать из трех вариантов пластики по расположению сетки, то «золотым стандартом» выбирают технику sublay, способ inlay следует применять при невозможности выполнения sublay, а операцию onlay стоит рассматривать как способ резерва и использовать ее при невозможности дифференцировки анатомических структур брюшной стенки.

6. В некоторых ситуациях необходимо сочетание перечисленных базовых техник протезирующей пластики и применение комбинированной пластики.

7. Методики разделения компонентов передней брюшной стенки – достаточно эффективное и безопасное оперативное вмешательство.

8. TAR пластика – технически сложная операция, позволяющая выполнить протезирующую пластику брюшной стенки в варианте реконструкции при послеоперационных грыжах больших размеров.

9. Осмотр брюшной стенки лапароскопом позволяет выявлять и корректировать сопутствующие дефекты апоневроза. Лапароскопическая IPOM-пластика – эффективная и безопасная методика малоинвазивного лечения пациентов с ПОВГ, однако ограниченная рядом противопоказаний и высокой стоимостью операции.

10. Внедрение новых способов сепарационной герниопластики, основанных на неконтролируемом разделении анатомических структур брюшной стенки, предъявляет особые требования к хирургической технологии: пластическому материалу, инструментально-техническому обеспечению, способу закрытия раны и фармакологическому сопровождению, особенно в условиях повышенного внутрибрюшного давления и натяжения тканей.

11. Для лучшего вживления сетчатого импланта и повышения резистентности местных тканей возможно применение препаратов пиримидинового ряда, такого как ксимедон.

Участие авторов:

Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г. – идея статьи.

Лукоянычев Е.Е., Емельянов В.А., Колчина О.С., Ротков А.И., Киселёв М.Н. – подготовка материала, техническая редакция.

Измайлов С.Г. – рецензирование.

Authors contribution:

Lukojanichev E.E., Izmajlov S.G. – concept and design of study.

Lukojanichev E.E., Emelyanov V.A., Kolchina O.S., Rotkov A.I., Kiselyov M.N. – writing text, technical editing.

Izmajlov S.G. – scientific editing.

Список литературы

1. Мардонов Б.А., Исаков А.М., Бахриев Б.Л., Курбаниязова А.З. Клинико-инструментальная характеристика послеоперационных вентральных грыж в выборе оптимального способа пластики. Достижения науки и образования. 2020;(1(55)):54–60.
2. Чарышкин А.Л., Фролов А.А. Проблемы герниопластики у больных с послеоперационными вентральными грыжами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015;(2):40–47.
3. Шевченко К.В., Щербатых А.В., Соколова С.В. Результаты протезирующей пластики передней брюшной стенки при лечении послеоперационных вентральных грыж. Acta Biomedica Scientifica. 2014;(3):57–61.
4. Винник Ю.С., Чайкин А.А., Назарьянц Ю.А., Петрушко С.И. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами. Сибирское медицинское обозрение. 2014;(6(90)):5–13.
5. Романов Р.В., Федаев А.А., Петров В.В., Ходак В.А., Паршиков В.В. Современное состояние проблемы интраперитонеальной пластики брюшной стенки синтетическими эндопротезам. Современные технологии в медицине. 2012;(4):161–170.
6. Паршаков А.А., Гаврилов В.А., Самарцев В.А. Профилактика осложнений в хирургии послеоперационных грыж передней брюшной стенки: современное состояние проблемы (обзор). Современные технологии в медицине. 2018;10(2):175–186.
7. Протасов А.В., Каляканова И.О., Каитова З.С. Выбор импланта для герниопластики вентральных грыж. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22(3):258–264. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264>
8. Стяжкина С.Н., Евтешин М.Д. Актуальность проблемы послеоперационных вентральных грыж. Наука, образование и культура. 2019;(3(37)):67–68.
9. Паршиков В.В., Мионов А.А., Аникина Е.А., Заславская М.И., Алехин А.И., Казанцев А.А. Протезирующая пластика брюшной стенки с применением легких и ультралегких синтетических и титансодержащих материалов в условиях высокой бактериальной контаминации (экспериментальное исследование). Современные технологии в медицине. 2015;7(4):64–71. <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.08>
10. Шано В.П., Гладкая С.В., Гурьянов В.Г., Гуменюк И.В., Гордиенко И.В. Прогнозирование риска развития абдоминального компартмент-синдрома у больных с хирургической патологией органов брюшной полости. МНС. 2014;(2(57)):153–158.
11. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Гареев Р.Н., Смыр Р.А. Клиническое значение измерения внутрибрюшного давления и его мониторинга в неотложной хирургии. Вестник хирургии им. И.И.Грекова. 2016;175(6):28–32. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2016-175-6-28-32>
12. Хаджибаев А.М., Гуломов Ф.К. Профилактика абдоминального компартмент-синдрома при ущемленных вентральных грыжах путем применения «Ненатяжной» герниоаллопластики. Вестник экстренной медицины. 2016;(4):88–92.
13. Салахов Е.К., Салахов К.К. Профилактика компартмент-синдрома после абдоминальных хирургических операций. Казанский медицинский журнал. 2016;97(1):84–89. <https://doi.org/10.17750/КМЖ2016-84>
14. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Цуканов А.В. Профилактика компартмент-синдрома при пластике у больных с вентральными грыжами. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2015;(2):35–37.
15. Мезенцев Е.Н., Шутов Ю.М., Щедрин А.С. Типологические подходы к коррекции синдрома абдоминальной компрессии у больных с неотложными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;(2):31.
16. Касумьян А.С., Соколовский С.С. Неинвазивный способ регистрации изменения внутрибрюшного давления. Смоленский медицинский альманах. 2017;(1):174–179.
17. Матюшко Д.Н., Тургунов Е.М., Злотник А.Б. Интраабдоминальная гипертензия и компартмент-синдром: обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2015;(1):22–32.
18. Чарышкин А.Л., Фролов А.А. Сравнительные результаты герниопластики у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014;(1):55–63.
19. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В., Чубченко С.В., Лапшина И.Ю. Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы. МНС. 2015;(7(70)):41–50.
20. Имангазинов С.Б., Каирханов Е.К., Казангапов Р.С. Послеоперационные вентральные грыжи. Хирургическое лечение и профилактика раневых осложнений. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2019;21(1):29–41.
21. Райляну Р.Р., Ботезату А.А. Влияние комбинированной герниопластики на вентиляционную функцию легких больных со срединными грыжами живота. Материалы XII съезда хирургов России; Ростов-на-Дону: 2015, 106–107.
22. Тарасова Н.К., Дыньков С.М., Поздеев В.Н., Тетерин А.Ю., Османова Г.Ш. Анализ причин рецидива послеоперационных вентральных грыж. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2019;10:36–42. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910136>
23. Максяткина Л.В., Абатов Н.Т., Ахмалтдинова Л.Л., Бадыров Р.М., Трошин В.В. Применение биоимплантов при пластике дефектов передней брюшной стенки. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2019;(1):307–312.
24. Головин Р.В., Никитин Н.А. Оценка результатов различных способов комбинированной протезирующей пластики и критерии прогнозирования развития ранних раневых осложнений при послеоперационных вентральных грыжах срединной локализации. Современные технологии в медицине. 2015;7(2):105–112. <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.14>
25. Маслакова Н.Д., Василевский В.П., Новицкий А.А., Жот-

- ковская Т.С., Флёеров А.О., Макарик В.В. и др. Технические решения герниопластики вентральных грыж с применением сетчатых трансплантатов. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014;(2(46)):97–99.
26. Калиев Д.Р., Кчибеков Э.А., Зурнаджянц В.А., Коханов А.В., Сердюков М.А. Анализ различных видов полипропиленовых имплантов при хирургическом лечении вентральных грыж. Астраханский медицинский журнал. 2017;12(4):6–12.
27. Паршиков В.В. Воспалительные осложнения протезирующей пластики брюшной стенки: диагностика, лечение и профилактика (обзор). Современные технологии в медицине. 2019;11(3):158–178.
<http://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.19>
28. Ануров М.В., Титкова С.М., Эттингер А.П. Классификация протезов для пластики грыжевых дефектов передней брюшной стенки (аналитический обзор литературы). Вестник РГМУ. 2015;(1):5–10.
29. Суковатых Б.С., Валуйская Н.М., Праведникова Н.В., Герасимчук Е.В., Мутова Т.В. Превентивное эндопротезирование брюшной стенки после операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства. Анналы хирургии. 2015;(3):5–12.
30. Паршиков В.В., Ходак В.А., Самсонов А.А., Градусов В.П., Романов Р.В. Применение ненапряжной пластики брюшной стенки и синтетических эндопротезов в условиях бактериальной контаминации. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М.Костюченко. 2014;1(2):9–15.
<https://doi.org/10.25199/2408-9613-2014-1-2-9-15>
31. Польшинский А.А., Чернышов Т.М. Эвентрация. Принципы диагностики и лечения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014;(2(46)):10–14.
32. Суковатых Б.С., Затолокина М.А., Мутова Т.В., Валуйская Н.М., Жуковский В.А., Филипенко Т.С. и др. Выбор легкого синтетического материала для эндопротезирования брюшной стенки (экспериментальное исследование). Вестник хирургии им. И.И.Грекова. 2019;178(2):46–51.
<https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-46-51>
33. Chevrel JP, Rath AM. Classification of incisional hernias of the abdominal wall. *Hernia*. 2000 Mar 1;4(1):7–11.
<https://doi.org/10.1007/BF01230581>
34. Rios A, Rodriguez JM, Munitiz V, Alcaraz P, Pérez D, Parrilla P. Factors that affect recurrence after incisional herniorrhaphy with prosthetic material. *Eur J Surg*. 2001 Nov;167(11):855–859.
<https://doi.org/10.1080/11024150152717706>
35. Паршиков В.В., Логинов В.И. Техника разделения компонентов брюшной стенки в лечении пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами (обзор). *Соврем. технол. мед.* 2016;8(1):183–194.
<https://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.24>
36. Pio JRS, Damsgaard TE, Momsen O, Ivan V, Larsen J. Repair of Giant Incisional Hernias with Polypropylene Mesh: A Retrospective Study. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 2003 Jan 1;37(2):102–106.
<https://doi.org/10.1080/02844310310005630>
37. Godara R, Garg P, Raj H, Singla SL. Comparative evaluation of “Sublay” versus “Onlay” meshplasty in ventral hernias. *Indian J Gastroenterol*. 2006 Aug;25(4):222–223.
38. de Vries Reilingh TS, van Geldere D, Langenhorst B, de Jong D, van der Wilt GJ, van Goor H, et al. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: comparison of three operative techniques. *Hernia*. 2004 Feb;8(1):56–59.
<https://doi.org/10.1007/s10029-003-0170-9>
39. den Hartog D, Dur AHM, Tuinebreijer WE, Kreis RW. Open surgical procedures for incisional hernias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006438.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006438.pub2>
40. Bittner R, Bingener-Casey J, Dietz U, Fabian M, Ferzli G, Fortelny R, et al. Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society [IEHS])-Part III. *Surg Endosc*. 2014 Feb;28(2):380–404.
<https://doi.org/10.1007/s00464-013-3172-4>
41. Паршиков В.В., Логинов В.И., Бабурин А.Б., Романов Р.В. Задняя сепарация: показания, техника и результаты. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(5):12–15.
42. Vorst AL, Kaoutzanis C, Carbonell AM, Franz MG. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Nov 27;7(11):293–305.
<https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i11.293>
43. Агапов М.В., Горский В.А., Зрянин А.М., Скляр В.Ф., Садовников С.В. Применение лапароскопических технологий в лечении грыж передней брюшной стенки. *Материалы XII конференции «Актуальные вопросы герниологии»*. Ростов-на-Дону: 2015, 8–9.
44. Матвеев Н.Л., Богданов Д.Ю., Уханов А.И. Место лапароскопической технологии в лечении послеоперационных вентральных грыж. *Материалы XII съезда хирургов России*. Ростов-на-Дону: 2015:87–88.
45. Котлобовский В.И. Не натяжная аллопластика грыж передней брюшной стенки с лапароскопической поддержкой. XVI Съезд Российского общества эндоскопических хирургов. Актобе, Республика Казахстан: 2013.
46. Самотруева М.А., Цибилова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренок И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;10(1):12–29.
47. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Пырьков В.А., Закиров Р.Ф., Давлет-Кильдеев Ш.А., и др. Подбор пациентов для хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с использованием способов профилактики послеоперационных раневых осложнений. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(5):30–34.
[https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(5\).30-34](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(5).30-34)
48. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Пырьков В.А., Закиров Р.Ф., Давлет-Кильдеев Ш.А., и др. Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных. *Практическая медицина*. 2017;6(107):55–54.
49. Стручков А.А., Соколов Р.А., Гординская Н.А., Мельнико-

ва Н.Б., Погодин И.Е. Противомикробные и репаративные возможности геля, содержащего пиримидиновые производные, натрия сукцинат и антибактериальные средства, при местном лечении ожоговых ран. Биорадикалы и антиоксиданты. 2018;5(1):47–56.

50. Черкасов М.Ф., Хиндикайнен А.Ю., Помазков А.А. Методы диагностики, профилактики и лечения осложнений герниопластики. Астраханский медицинский журнал. 2016;11(4):50–54.

51. Магомедов М.М., Магомедбеков Р.Э., Исмаилов Г.М. Системная воспалительная реакция при аллопластических

методах лечения паховых грыж. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017;(2):139–144. https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559

52. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. Гены и клетки. 2016;11(1):9–17.

53. Плечева Д.В., Окроян В.П., Ибрагимов Т.Р., Галимов О.В., Ханов В.О. Улучшение репаративной регенерации в хирургии. Пермский медицинский журнал. 2018;35(3):35–38. <https://doi.org/10.17816/pmj35332-38>

References

- Mardonov BA, Isakov AM, Bakhriev BL, Kurbaniyazova AZ. linical and instrumental characteristics of postoperative ventral hernias in choosing the optimal method of plastic surgery. Achievements of science and education. 2020;(1(55)):54–60. (In Russian).
- Charyshkin AL, Frolov AA. Problems of hernioplasty in patients with incisional ventral hernias. Ulyanovsk Medical and Biological Journal. 2015;(2):39–46. (In Russian).
- Shevchenko KV, Shcherbatykh AV, Sokolova SV. Results of prosthetic repair of the anterior abdominal wall in the treatment of postoperative ventral hernias. Acta Biomedica Scientifica. 2014;(3):57–61. (In Russian).
- Vinnik YuS, Chaikin AA, Nazaryans YuA, Petrushko SI. Contemporary view on the problem of treatment the patients with postoperative ventral hernias. Siberian Medical Review. 2014;(6(90)):5–13. (In Russian).
- Romanov RV, Fedaev AA, Petrov VV, Khodak VA, Parshikov VV. Current state of the problem of intraperitoneal abdominal wall plasty with synthetic endoprotheses. Modern Technologies in Medicine. 2012;1(4):161–170. (In Russian).
- Parshakov AA, Gavrillov VA, Samartsev VA. Prevention of complications in surgery of incisional hernias of the anterior abdominal wall: current state of the problem (review). Modern Technologies in Medicine. 2018;10(2):175–186.
- Protasov AV, Kalyakanova IO, Kaitova ZS. The choice of an implant for hernioplasty of ventral hernias. RUDN Journal of Medicine. 2018;22(3):258–264. (In Russian). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264>
- Styazhkina SN, Evteshin MD. Relevance of the problem of incisional ventral hernias. Science, education and culture. 2019;3(37):67–68. (In Russian).
- Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, Zaslavskaya MI, Alyokhin AI, Kazantsev AA. Prosthetic plastic of the abdominal wall using light and ultra-light synthetic and titanium-containing materials in conditions of high bacterial contamination (experimental study). Modern Technologies in Medicine. 2015;7(4):64–71. (In Russian). <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.08>
- Shano VP, Gladkaya SV, Guryanov VG, Gumenyuk IV, Gordienko IV. Predicting the risk of developing abdominal compartment syndrome in patients with surgical pathology of the abdominal organs. MNS. 2014;2(57):153–158. (In Russian).

11. Timerbulatov VM, Timerbulatov SV, Timerbulatov MV, Gareev RN, Smyr RA. Clinical value of measurment of intra-abdominal pressure and its monitoring in emergency surgery. Grekov's Bulletin of Surgery. 2016;175(6):28–32. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2016-175-6-28-32>

12. Khadzhibaev AM, Gulomov FK. Prevention of abdominal compartment syndrome in strangulated ventral hernias by using "Tension-free" hernioalloplasty. 2016;(4):88–92. (In Russian).

13. Salakhov EK, Salakhov KK. Prevention of compartment syndrome after abdominal surgery. Kazan Medical Journal. 2016;97(1):84–89. (In Russian). <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-84>

14. Lazarenko VA, Ivanov SV, Ivanov IS, Tsukanov AV. Prevention of compartment syndrome in patients with plastic of ventral hernias. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2015;(2):35–37. (In Russian).

15. Mezentsev EN, Shutov YuM, Schedrin AS. Typological approaches to correction of abdominal compression syndrome at patients with emergency surgical abdominal diseases. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;(2):31. (In Russian).

16. Kasumyan AS, Sokolovskiy SS. Noninvasive way of intra-abdominal pressure change registration. Smolensk Medical Almanac. 2017;(1):174–179. (In Russian).

17. Matyushko DN, Turgunov EM, Zlotnik A. Intraabdominal hypertension and compartment syndrome: review of literature. Science and Healthcare. 2015;(1):22–32. (In Russian).

18. Charyshkin AL, Frolov AA. Gernioplasty comparative results at patients with big postoperative ventral hernias. Ulyanovsk Medical and Biological Journal. 2014;(1):55–63. (In Russian).

19. Helfand BR, Protsenko DM, Podachyn PV, Chubchenko SV, Lapshyna IYu. Abdominal hypertension syndrome: the state of the problem. MNS. 2015;(7(70)):41–50. (In Russian).

20. Imangazinov SB, Kairkhanov EK, Kazangapov RS. Postoperative ventral hernia. surgery and prevention of wound complications. Literature review. Science and Healthcare. 2019;21(1):29–41. (In Russian).

21. Raylyanu R.R., Botezatu A.A. The effect of combined hernioplasty on the ventilation function of the lungs of patients with median abdominal hernias. Materials of the XII Congress of Surgeons of Russia; Rostov-on-Don: 2015, 106–107. (In Russian).

22. Tarasova NK, Dynkov SM, Pozdeev VN, Teterin AYu, Osmano-va GSh. Analysis of the causes of recurrent postoperative ventral hernias. Pirogov N.I. Russian Journal of Surgery. 2019;10:36-42. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910136>
23. Maksyatkina LV, Abatov NT, Akhmaltdinova LL, Badyrov RM, Troshin VV. Application of bioimplants in plastic surgery of anterior abdominal wall defects. Kazakh National Medical University. 2019;(1):307–312. (In Russian).
24. Golovin RV, Nikitin NA. The Assessment of Different Combination Prosthetic Repair Techniques and Prognostic Criteria for Early Wound Complications in Median Incisional Ventral Hernias. Modern Technologies in Medicine. 2015;7(2):105–112. (In Russian).
25. Maslakova ND, Vasilevskiy VP, Novitskiy AA, Zhotkovskaya TS, Fleerov AO, Makarchik VV, et al. Technical solutions for hernioplasty of ventral hernias using mesh grafts. Journal of the Grodno State Medical University. 2014;(2(46)):97–99. (In Russian).
26. Kaliev DR, Kchibekov EA, Zurnadzh'yants VA, Kokhanov AV, Serdyukov MA. Analysis of various types of polypropylene implants for surgical treatment of ventral hernias. Astrakhan Medical Journal. 2017;12(4):6–12. (In Russian).
27. Parshikov V.V. Inflammatory complications of abdominal wall prosthetic repair: diagnosis, treatment and prevention (review). Modern Technologies in Medicine. 2019;11(3):158–178. (In Russian). <http://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.19>
28. Anurov MV, Titkova SM, Ettinger AP. Classification of prostheses for abdominal hernia repair: analytical literature review. Vestnik RGMU. 2015;(1):5–10. (In Russian).
29. Sukovatykh BS, Valuyskaya NM, Pravednikova NV, Gerasimchuk EV, Mutova TV. Preventive endoprosthesis implantation in the anterior abdominal wall after surgery intervention on the abdominal cavity and retroperitoneum. Annals of Surgery. 2015;(3):5–12. (In Russian).
30. Parshikov VV, Khodak VA, Samsonov AA, Gradusov VP, Romanov RV. Application of tension-free plastic of abdominal walls and synthetic endoprosthesis under conditions of bacterial contamination. Wounds and Wound Infections. The prof. B.M.Kostyuchenok Journal. 2014;1(2):9–15. (In Russian). <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2014-1-2-9-15>
31. Polynskiy AA, Chernyshov TM. Eventratsiya. Eventration. Principles of diagnosis and medical treatment. Journal of the Grodno State Medical University. 2014;(2(46)):10–14.
32. Sukovatykh BS, Zatolokina MA, Mutova TV, Valuyskaya NM, Zhukovsky VA, Philipenko TS, et al. The choice of lightweight synthetic material for replacement of the abdominal wall (experimental study). Grekov's Bulletin of Surgery. 2019;178(2):46–51. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-46-51>
33. Chevrel JP, Rath AM. Classification of incisional hernias of the abdominal wall. Hernia. 2000 Mar 1;4(1):7–11. <https://doi.org/10.1007/BF01230581>
34. Rios A, Rodriguez JM, Munitiz V, Alcaraz P, Pérez D, Parrilla P. Factors that affect recurrence after incisional herniorrhaphy with prosthetic material. Eur J Surg. 2001 Nov;167(11):855–859. <https://doi.org/10.1080/11024150152717706>
35. Parshikov VV, Loginov VI. Components Separation Technique in Treatment of Patients with Ventral and Incisional Hernias (Review). Modern Technologies in Medicine. 2016;8(1):183–194. <http://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.24>
36. Pio JRS, Damsgaard TE, Momsen O, Ivan V, Larsen J. Repair of Giant Incisional Hernias with Polypropylene Mesh: A Retrospective Study. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery. 2003 Jan 1;37(2):102–106. <https://doi.org/10.1080/02844310310005630>
37. Godara R, Garg P, Raj H, Singla SL. Comparative evaluation of “Sublay” versus “Onlay” meshplasty in ventral hernias. Indian J Gastroenterol. 2006 Aug;25(4):222–223.
38. de Vries Reilingh TS, van Geldere D, Langenhorst B, de Jong D, van der Wilt GJ, van Goor H, et al. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: comparison of three operative techniques. Hernia. 2004 Feb;8(1):56–59. <https://doi.org/10.1007/s10029-003-0170-9>
39. den Hartog D, Dur AHM, Tuinebreijer WE, Kreis RW. Open surgical procedures for incisional hernias. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD006438. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006438.pub2>
40. Bittner R, Bingener-Casey J, Dietz U, Fabian M, Ferzli G, Fortelny R, et al. Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society [IEHS])—Part III. Surg Endosc. 2014 Feb;28(2):380–404. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3172-4>
41. Parshikov VV, Loginov VI, Baburin AB, Romanov RV. Posterior separation: indications, techniques and results. Modern Problems of Science and Education. 2018;(5):12–15.
42. Vorst AL, Kaoutzanis C, Carbonell AM, Franz MG. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. World J Gastrointest Surg. 2015 Nov 27;7(11):293–305. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i11.293>
43. Agapov MV, Gorsky VA, Zryanin AM, Sklyar VF, Sadovnikov SV. Application of laparoscopic technologies in the treatment of hernias of the anterior abdominal wall. Materials of the XII conference “Topical issues of Herniology”. Rostov-on-Don: 2015, 8–9.
44. Matveev NL, Bogdanov DYU, Ukhanov AI. The place of laparoscopic technology in the treatment of postoperative ventral hernias. Materials of the XII Congress of Surgeons of Russia. Rostov-on-Don: 2015, 87–88.
45. Kotlobovsky VI. Non-tensioning alloplasty of hernias of the anterior abdominal wall with laparoscopic support. XVI Congress of the Russian Society of Endoscopic Surgeons. Aktobe, Republic of Kazakhstan, 2013.
46. Samotrueva MA, Tsibizova AA, Yasenyavskaya AL, Ozerov AA, Tyurenkov IN. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. Astrakhan Medical Journal. 2015;10(1):12–29.
47. Izmaylov AG, Dobrokvashin SV, Volkov DE, Pyrkov VA, Zakirov RF, Davlet-Kildeev ShA, et al. Patient selection for anterior abdominal wall hernias surgery with postoperative wound complications prevention. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2019;12(5):30–34. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(5\).30-34](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(5).30-34)

48. Izmajlov A.G., Dobrokvashin S.V., Volkov D.E., Pyrkov V.A., Zakirov R.F., Davlet-Kil'deev Sh.A. et al. Concept of prevention and treatment of postoperative wound complications in surgical patients. *Practical Medicine Journal*. 2017;6(107):55–54.
49. Struchkov AA, Sokolov RA, Gordinskaya NA, Melnikova NB, Pogodin IE. Antimicrobial and reparative capabilities of a gel containing pyrimidine derivatives, sodium succinate and antibacterial agents in the local treatment of burn wounds. *Bioradicals and Antioxidants*. 2018;5(1):47–56.
50. Cherkasov MF, Khindikaynen AYu, Pomazkov AA. Methods of diagnosis, prevention and treatment of complications of hernia repair. *Astrakhan medical journal*. 2016;11(4):50–54.
51. Magomedov MM, Magomedbekov RE, Ismailov GM. Systemic inflammatory response in alloplastic treatment of the inguinal hernias. *Bulletin of New Medical Technologies. Electronic Edition*. 2017;(2):139–144.
https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559
52. Sarbaeva NN, Ponomareva YuV, Milyakova MN. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes and cells*. 2016;11(1):9–17.
53. Plecheva DV, Okroyan VP, Ibragimov TR, Galimov OV, Khanov VO. Improvement of reparative regeneration in surgery. *Perm Medical Journal*. 2018;35(3):35–38.
<https://doi.org/10.17816/pmj35332-38>

Информация об авторах:

Лукоянычев Егор Евгеньевич* – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Измайлов Сергей Геннадьевич – д.м.н., профессор, профессор-консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Емельянов Вадим Алексеевич – врач-хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Колчина Оксана Степановна – врач-хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Ротков Андрей Игоревич – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. SPIN: 3904-4379, AuthorID: 422791

Киселёв Михаил Николаевич – к.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л.Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Information about authors:

Egor E. Lukoyanichev* – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Sergey G. Izmajlov – Dr. Sci. (Med.), consulting professor E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Vadim A. Emelyanov – Surgeon E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Oksana S. Kolchina – Surgeon E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Andrey I. Rotkov – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Mihail N. Kiselyov – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant E.L.Berezov City Clinical Hospital No. 7, Nizhny Novgorod, Russian Federation.



РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

И.О.Дементьев^{1*}, К.М.Нюшко^{1,2}, О.Б.Карякин¹, В.С.Чайков¹, А.В.Троянов¹, И.Н.Заборский¹, Е.О.Щукина¹

1. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

В настоящее время благодаря динамичному развитию хирургических технологий расширяются показания к органосохраняющему лечению рака почки. Острое повреждение почек – это серьезное осложнение, приводящее к хронической болезни почек, повышению послеоперационной смертности, ухудшению отдаленных функциональных результатов и увеличению сроков госпитализации. На сегодняшний день известно, что даже незначительное повреждение почек или нарушение их функции, проявляющееся уменьшением диуреза и нарушением биохимических показателей крови, влечет за собой серьезные клинические последствия и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Повреждающие факторы при воздействии на почку изначально индуцируют молекулярные изменения, которые влекут за собой выработку определенных биомаркеров и только после этого развиваются клинические проявления поражения почек. Причины острого почечного повреждения могут быть различными, начиная от специфических почечных нарушений (острый интерстициальный нефрит, сосудистые и гломерулярные поражения, преренальная азотемия, обструктивные нарушения) и заканчивая токсическими повреждениями, непосредственно травмой и хирургическим лечением. Развитие острого почечного повреждения в послеоперационном периоде является серьезным осложнением хирургического лечения заболеваний почек, согласно данным различных авторов, частота его возникновения варьируется от 5,5 % до 34 %. Активное изучение данной проблемы позволило найти специфические биомаркеры, которые позволяют прогнозировать и диагностировать острое почечное повреждение в ранние сроки, оптимизировать тактику лечения, снизить частоту послеоперационных осложнений и сократить сроки послеоперационной реабилитации. На сегодняшний день, наиболее изученными биомаркерами острого повреждения почек (ОПП) являются цистатин С, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), печеночный протеин L-FABP, KIM-1 (Kidney injury molecule-1), Интерлейкин -18. Дальнейшее изучение биомаркеров ОПП позволит определить среди них наиболее значимый для последующего применения в повседневной практике.

Ключевые слова:

острое почечное повреждение, биомаркеры острого повреждения почек, рак почки, NGAL, KIM-1, цистатин С.

Для цитирования

Дементьев И.О., Нюшко К.М., Карякин О.Б., Чайков В.С., Троянов А.В., Заборский И.Н., Щукина Е.О. Роль биомаркеров острого повреждения почек в прогнозировании функциональных результатов хирургического лечения у больных локализованным раком почки. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 97-107. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-9>

Для корреспонденции

Дементьев Иван Олегович – врач-уролог, младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.
Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: dementevio@mail.ru
SPIN: 7526-3821, AuthorID: 555587

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 03.12.2020, Рецензия (1) 02.04.2021, Рецензия (2) 05.05.2021, Опубликовано 24.09.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-9>

THE ROLE OF BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PREDICTING FUNCTIONAL OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALIZED KIDNEY CANCER

I.O.Dementev^{1*}, K.M.Nyushko^{1,2}, O.B.Karyakin¹, V.S.Chaikov¹, A.V.Troyanov¹, I.N.Zaborskii¹, E.O.Shchukina¹

1. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

Abstract

Currently, due to the dynamic development of surgical technologies, indications for organ-sparing treatment of kidney cancer are expanding. Acute kidney injury is a serious complication that leads to chronic kidney disease, increased postoperative mortality, deterioration of long-term functional outcomes, and increased hospitalization. At present, it is known that even a slight damage to kidneys or their impairment, presented by a decreased urine output and change in blood biochemical parameters, entails serious clinical consequences and is associated with a poor prognosis. Damaging factors, when the kidney is exposed, initially induce molecular changes, which entail the production of certain biomarkers, and only after that clinical aspects of kidney damage develop. The causes of acute kidney injury can be different, from specific renal disorders (acute interstitial nephritis, vascular and glomerular lesions, prerenal azotemia, obstructive disorders) to toxic damages, direct trauma and surgical treatment. The development of acute renal injury in the postoperative period is a serious complication of the surgical treatment of kidney disease, and, according to various authors, the frequency of its occurrence varies from 5.5 % to 34 %. An active study of this problem made it possible to find specific biomarkers that give the possibility to predict and diagnose acute renal injury in the early stages, to optimize the treatment strategy, to reduce the incidence of postoperative complications, and to shorten the period of postoperative rehabilitation. Currently, the most studied of acute kidney injury (AKI) biomarkers are cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL), hepatic protein L-FABP, KIM-1 (Kidney injury molecule-1), Interleukin – 18. Further study of AKI biomarkers will make it possible to determine the most significant ones for subsequent use in everyday practice.

Keywords:

acute kidney injury, acute kidney injury biomarkers, kidney cancer, NGAL, KIM-1, cystatin C.

For citation

Dementev I.O., Nyushko K.M., Karyakin O.B., Chaikov V.S., Troyanov A.V., Zaborskii I.N., Shchukina E.O. The role of biomarkers of acute kidney injury in predicting functional outcomes of surgical treatment of patients with localized kidney cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 97-107. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-9>

For correspondence

Ivan O. Dementev – junior research associate at the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.
Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
E-mail: dementevio@mail.ru
SPIN: 7526-3821, AuthorID: 555587

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 03.12.2020, Review (1) 02.04.2021, Review (2) 05.05.2021, Published 24.09.2021

Острое повреждение почек (ОПП) – это синдром, характеризующийся стадийным нарастанием острого почечного поражения от умеренных изменений почечной функции вплоть до полной ее утраты. Традиционно в литературе делали акцент на тяжелую почечную дисфункцию, сопровождающуюся выраженными клиническими нарушениями (азотемия, олигоурия, анурия). За последнее время выросло число наблюдений, демонстрирующих, что даже незначительное повреждение почек или нарушение их функции, проявляющееся уменьшением диуреза и нарушением биохимических показателей крови, влечет за собой серьезные клинические последствия и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [1, 2].

Заболеваемость ОПП составляет от 188 до 288 на 1000000 населения, и эти цифры неуклонно растут, что демонстрирует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и поиска инструментов по ее предупреждению [3, 4].

Ранее были предложены два сходных определения ОПП, в которых учитывались изменения концентрационной функции почек, степень снижения клубочковой фильтрации, уровень сывороточного креатинина и объем выделяемой мочи это RIFLE и AKIN. В настоящий момент есть утвержденное в 2012 г. Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO) определение ОПП, которое подразумевает наличие данного синдрома при соблюдении любого из нижеперечисленных критериев:

– Повышение SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или

– Повышение SCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или

– Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов

На основании чего были определены стадии ОПП (табл. 1):

Предложенная классификация с позиции узкоспециализированного врача, занимающегося лечением непосредственно острых почечных патологий, далеко не идеальна. Классификация KDIGO помогает врачам всех направлений вовремя обратить внимание и диагностировать ОПП. Также эта классификация может являться прогностической моделью. Однако, она основана на изменениях уровней сывороточного креатинина и СКФ. Действительно, в течение многих десятилетий состояние почечной функции оценивалось по уровням креатинина и азота мочевины [5]. Но уже доказана их недостаточная чувствительность и специфичность для определения быстро нарастающего нарушения функции почек в раннем периоде. Известно, что уровень креатинина в сыворотке крови повышается с временной задержкой до 48–72 часов, его уровень может оставаться стабильным вплоть до 50 % утраты почечной функции и не позволяет дифференцировать преренальную, ренальную и обструктивную нефропатию, что указывает на несовершенство данного показателя в диагностике ОПП [6].

Повреждающие факторы при воздействии на почку изначально индуцируют молекулярные изменения, которые влекут за собой выработку определенных биомаркеров и только после этого развиваются кли-

Таблица 1. Стадии ОПП
Table 1. AKI stage

| Стадия / Stage | Уровень сывороточного креатинина / Serum creatinine level | Объем выделяемой мочи / Excreted urine amount |
|----------------------------------|--|--|
| 1 стадия / 1 st stage | Увеличение сывороточного креатинина $\times 1,5$ – $1,9$ раза выше исходного уровня или повышение сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) 48 ч / An increase in serum creatinine $\times 1,5$ – $1,9$ times higher than the baseline level or an increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 mmol/L) 48 h | $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6–12 ч / < 0.5 ml/kg/h for 6–12 h |
| 2 стадия / 2 nd stage | Увеличение сывороточного креатинина в 2,0–2,9 раза выше исходного уровня / An increase in serum creatinine is 2.0–2.9 times higher than the initial level | $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 12 ч / < 0.5 ml/kg/h for 12 h |
| 3 стадия / 3 rd stage | Увеличение сывороточного креатинина в 3 раза выше исходного уровня; или повышение до ≥ 4 мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л); или начало заместительной почечной терапии; или снижение СКФ до < 35 мл/мин / $(1,73 \text{ м})^{-2}$ для пациентов младше 18 лет / An increase in serum creatinine is 3 times higher than the initial level; or an increase to ≥ 4 mg/dl (≥ 353.6 mmol/L); or the beginning of renal replacement therapy; or a decrease in GFR to < 35 ml / min / $(1.73 \text{ m})^{-2}$ for patients under 18 years of age | $< 0,3$ мл/кг/ч в течение ≥ 24 часов; или анурия в течении ≥ 12 ч / < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours; or anuria for = 12 h |

нические проявления поражения почек [7]. На основании чего в настоящий момент проводится поиск новых биомаркеров, как ранних предикторов развития и тяжести протекания ОПП.

Данный синдром может быть вызван различными причинами, начиная от специфических почечных нарушений (острый интерстициальный нефрит, сосудистые и гломерулярные поражения, преренальная азотемия, обструктивные нарушения) и заканчивая токсическими повреждениями, непосредственно травмой и хирургическим лечением.

Таким образом, в связи с активными темпами развития хирургических технологий, поиск оптимального доступного маркера для предупреждения, оценки тяжести ОПП и дальнейшего прогнозирования течения послеоперационного периода не теряет актуальности [8].

Послеоперационное ОПП является серьезным осложнением хирургического лечения заболеваний почек. По данным различных авторов частота его возникновения варьирует от 5,5 % до 34 % [8–11]. Развитие ОПП после радикальной нефрэктомии и резекции почки связано с повышением числа осложнений и смертности, возникновением и усугублением (прогрессированием) ранее существовавшей ХБП, а также с увеличением сроков госпитализации [8–9]. Несмотря на это, урологическое сообщество не уделяет должного внимания данной проблеме, вос-

принимая ОПП как транзиторные функциональные нарушения. В большинстве случаев ОПП протекает в субклинической форме и не диагностируется, либо диагноз выставляется отсрочено. Следовательно, для более ранней выявляемости и возможного предотвращения развития ОПП необходим поиск новых маркеров. Стратегия определения ОПП на его ранних стадиях, используя неинвазивные диагностические методики позволит глубже разобраться в этиологии данного состояния изучить методы его предотвращения и улучшить функциональные результаты после хирургического лечения.

На сегодняшний день предложено множество биомаркеров ОПП, а также проведены исследования, доказывающие их эффективность в ранней диагностике почечного повреждения. Самые изученные из них это цистатин С, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), печеночный протеин L-FABP, KIM-1 (Kidney injury molecule-1), Интерлейкин–18. Однако все эти маркеры не имеют широкого распространения в повседневной практике и используются исключительно в исследовательских целях (рис. 1).

NGAL липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой – белок с молекулярной массой 25 кДа. Изначально он был выделен из активированных нейтрофилов человека, чуть позже было установлено, что NGAL может синтезироваться во многих

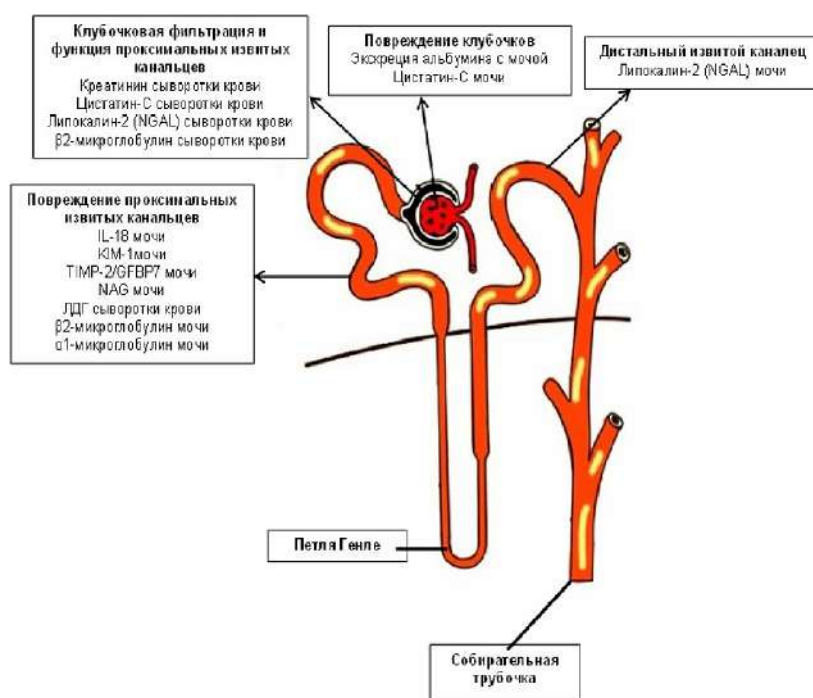


Рис. 1. Основные маркеры ОПП.

Fig 1. AKI basic markers.

органах различными типами клеток (например адипоцитами, гепатоцитами, клетками почечных канальцев и др.) У здорового человека NGAL в крови определяется в небольшой концентрации [12, 13]. Выработка NGAL клетками почечных канальцев происходит в ответ на токсическое повреждение и ишемию. Повышение его концентрации в сыворотке крови и моче происходит раньше повышения уровня креатинина до 8–24 часов. В четырех проведенных исследованиях было показано, что уровень NGAL повышался прямо пропорционально объему почечной травмы во время операции (РН, РП) [14–17]. В трех исследованиях в послеоперационном периоде уровень NGAL в моче был значительно выше у пациентов с развившимся ОПП, чем у пациентов без ОПП и коррелировал со временем ишемии. NGAL повышался после РП через 8 часов, однако в группе пациентов с последующим ОПП, он повышался уже через 3 часа и это было не связано с продолжительностью ишемии [16–18]. Еще в трех исследованиях, напротив, не была выявлена корреляция между повышением NGAL в моче с повышением уровня креатинина в сыворотке крови и длительностью ишемии [19–21]. Не смотря на это, высокий уровень выделения NGAL с мочой является предиктором неблагоприятного течения ОПП.

KIM-1 (Kidney injury molecule-1) – поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов (полисахаридный комплекс с иммуноглобулином). Белок также известен как TIM-1, поскольку экспрессируется на низком уровне субпопуляциями активированных Т-клеток. Наличие данного белка описано у собак, грызунов и приматов [22]. У человека он представлен двумя сплайсинговыми вариантами KIM-1a и KIM-1b, которые отличаются друг от друга С-терминальным участком цитоплазматического домена [23]. KIM-1a представлен главным образом в печени. А KIM-1a локализован преимущественно в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек. В здоровой почке экспрессия KIM-1, находится на очень низком уровне. Синтез этого белка и дальнейшая его утилизация с мочой происходит в ответ на ишемическое или токсическое повреждение почечных канальцев. Данный процесс находится под контролем ФНО-а и стимулируется активными формами кислорода и альбумином [24]. Увеличение экспрессии KIM-1 в ответ на почечное повреждение указывает на возможность его использования в качестве биомаркера раннего ОПП и прогнозирования дальнейшего течения заболевания [25]. В четырех исследованиях уровень KIM-1 в моче был определен у пациентов перенесших РН и РП [15, 17, 19, 20]. У пациентов без ОПП уровень KIM-1 в моче через 8 и 24 часа значительно не увеличился. У пациентов с уже развившимся послеоперационном ОПП, уровень

KIM-1 был выше исходного значения, по сравнению с пациентами, сохранившими нормальную почечную функцию.

Цистатин С – это белок с молекулярной массой 13260 Да, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он необходим для регуляции нормальных физиологических процессов, осуществляющихся путем ингибирования активностей протеиназ, которые и являются мишенями его действия. Многочисленные исследования показали, что цистатин-С с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками содержащими ядра, полностью (100 %) фильтруется в клубочках, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах (без секреции). Сывороточная концентрация цистатина-С обусловлена постоянной скоростью его синтеза, которая практически не зависит от пола, возраста и расы. Скорость выведения его из организма зависит от состояния почечной функции [26]. Ценность цистатина-С заключается в возможности количественно оценивать градиент почечной функции у пациентов, не укладывающихся в рамки общепризнанных ренальных патологий, и его определение может помочь в лечении даже неотложных состояний [3]. Изначально считалось, что цистатин-С в значимых количествах в моче определяться не должен. Но со временем стало известно, что при канальцевой дисфункции его концентрация может повышаться в несколько десятков раз [27]. Роль цистатина-С как предиктора развития ОПП была изучена в трех исследованиях [20, 21, 28], которые показали прямую связь уровня цистатина-С с развитием послеоперационного ОПП. Повышенные концентрации уровня цистатина-С в сыворотке крови в течение первых 24 часов были связаны с риском развития ОПП после проведения хирургического лечения, а также показали его превалирование над креатинином в прогнозировании ХБП (время наблюдений 1 год). Напротив, Parekh et al [20] утверждают, что нет никакой корреляции между уровнем сывороточного креатинина и уровнем цистатина-С в сыворотке в первые 24 часа после операции. Наши соотечественники из ростовского научно-исследовательского онкологического института О.И.Кит и др. в 2015 г. провели исследование, в котором было две группы пациентов с раком почки, которым была проведена лапароскопическая резекция. Первая группа пациенты без ОПП, вторая группа с развитием ОПП в послеоперационном периоде. Выполнялся анализ уровня нескольких биомаркеров, включая цистатин-С. Пациентам перед операцией была произведена последовательная катетеризация обоих мочеточников наружными мочеточниковыми стентами. Уровень маркеров определялся непосредственно до и спустя 24 часа после операции. Полученные данные показывают диагно-

стическую ценность цистатина-С в прогнозировании ОПП. У больных раком почки с исходным уровнем цистатина-С < 65 нг\мл шансы на восстановление почечной функции выше, чем у пациентов с исходным уровнем цистатина С > 100 нг\мл, у которых риск развития ОПП в послеоперационном периоде значительно выше, и у таких пациентов имеет смысл проводить открытую резекцию почки с меньшей продолжительностью тепловой ишемии [29]. Все вышеперечисленное позволяет нам судить о высокой прогностической ценности цистатина-С в определении возможности развития и тяжести протекания ОПП. Многие авторы считают, что уровень цистатина-С служит точным показателем функции почек и может быть использован в рутинной практике.

L-FABP относится к семейству цитоплазматических белков с молекулярной массой 15 кДа, связывающих жирную кислоту (FABPs), которые участвуют во внутриклеточном транспорте длинноцепочечной жирной кислоты [4]. Экспрессия FABPs выявлена в гепатоцитах, желудке, легких, кишечнике и почках. В почках представлены две формы FABP – печеночная (L-FABP) и сердечная (H-FABP) [30].

Печеночный тип белка, вырабатывается, в основном, клетками печени в ответ на повреждение и в малых объемах клетками тонкой кишки. Далее попадает в кровь, фильтруется почечными клубочками, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [31]. Также L-FABP синтезируется клетками проксимальных канальцев почек. В моче здоровых людей L-FABP практически не выявляется, однако, его уровень резко возрастает в ответ на повреждение интерстициальной ткани, что делает этот маркер интересным для изучения его в качестве предиктора ОПП.

В работе Е.М.Франциянц и др. было исследовано две группы пациентов, которым была проведена резекция почки по поводу рака. В основной группе хирургическое лечение проводилось с применением эпидуральной блокады, в контрольной группе – без применения данного метода. Также были определены уровни биомаркеров ОПП за 1 час до операции, через 20 мин., а также в 1-е и 3-е сутки после, включавшие L-FABP. Анализ полученных данных показал, что в обеих группах тепловая ишемия оказывала повреждающее действие на почечный тубулоинтерстиций, что сопровождалось резким увеличением уровня печеночного протеина (в крови – до 3 раз, в моче – более чем в 20 раз). Более выраженные изменения наблюдались у лиц с исходным уровнем цистатина-С выше 1000 нг\мл. Интересный факт, в основной группе с применением эпидуральной блокады отмечалось менее выраженное повышение уровня печеночного белка через 20 мин. после операции и более выраженная динамика его снижения к 3-м суткам после

операции [32]. Однако, все проводимые, единичные исследования по определению изменения уровня L-FABP у пациентов перенесших РП и НФ не выявили статистически значимой связи с ОПП и временем ишемии несмотря на изменения его уровня [33].

ИЛ-18 – это провоспалительный цитокин продуцирующийся антигенпрезентирующими клетками, макрофагами, дендритными и CD4+ Т-клетками. Рецептор IL-18 (IL-18R) представляет собой гетеродимер, состоящий из сигнальной субъединицы IL-18R (также называемой IL-1RAcP и IL-1R7) и лиганд-связывающая субъединица IL-18R α . В почках этот цитокин экспрессируется в дистальном извитом канальце, соединительных трубочках и собирательных канальцах. Интерлейкин-18 активируется в проксимальных канальцах, высвобождается в ответ на повреждение клеток почечного эпителия и может быть идентифицирован в течение нескольких минут или часов после начала ишемии почки [34]. Повышение уровня ИЛ-18 начинается примерно через 6 ч после повреждения и достигает своего пика через 12 ч превышая нормальные значения до 25 раз. При ишемическом ОПП фермент каспаза-1 опосредует превращение про-ИЛ-18 в активный ИЛ-18, который, в свою очередь, высвобождается из канальцевой клетки и вызывает нейтрофильную инфильтрацию почечной паренхимы [35]. Таким образом уровень ИЛ-18 влияет на тяжесть течения ОПП. ИЛ-18 увеличивается при таких состояниях, как сепсис, воспалительный артрит, воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, псориаз, гепатит и рассеянный склероз. Это свойство существенно ограничивает его применение, так как снижает его чувствительность и специфичность.

[TIMP-2] – [IGFBP7] – представляет собой комбинацию тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2) и белка 7, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGF) (IGFBP7), являющиеся биомаркерами почечного стресса, которые участвуют в остановке клеточного цикла G1 [36] [TIMP-2] – [IGFBP7] в 2014 г. был одобрен управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) как первый доступный тест для диагностики ОПП [37].

Вышеописанные маркеры показали самую высокую специфичность и эффективность в диагностике ОПП. Также проводились исследования по изучению множества других биомаркеров таких как TFE3, NAG, LDH, AP, γ GT, микроглобулин β -2 и α -1, кластерин, RBP, MMP2, MIG, IP10, остеокальцин, NHE3, CYR61, Pro-ANP и др., однако полученные результаты не показали статистически значимых изменений их уровня для прогнозирования и диагностики почечного повреждения в клинической практике [38].

По результатам ранее проведенных исследований, ОПП возникает в 13–47 % случаев после нефрэктомии и в 9–41 % случаев после резекции почки, что указывает на высокую частоту встречаемости данной проблемы в хирургической практике. Благодаря проводимым исследованиям по изучению проблемы возникновения ОПП после хирургического лечения, состояние которое ранее считалось обратимым, в настоящий момент признано серьезным фактором влияющим на краткосрочные и долгосрочные функциональные результаты. Однако, все полученные данные основаны в большинстве случаев на изменении уровня сывороточного креатинина.

В 2019 г. Carlo Andrea Bravi et al провели исследование, в которое было включено 1893 пациента с раком почки cT1N0M0, перенесшие резекцию почки. Основной целью исследования было оценить взаимосвязь между продолжительностью ОПП после хирургического лечения и изменением функции почек через 1 год после операции. Оценка проводилась путем измерения СКФ. По полученным результатам у 388 (20 %) пациентов возникло ОПП. Причем восстановление до 90 % от изначальной функции почек в группе пациентов с состоявшимся ОПП было значительно меньше (30 %) чем у пациентов без ОПП (60 %). Продолжительность ОПП также негативно влияет на восстановление почечной функции и отдаленные функциональные результаты. По полученным данным риск развития хронической болезни почек (ХБП) при продолжительности ОПП от 1 до 3 дней составил 46 %, при продолжительности ≥ 4 дней – 67 % [39].

В 2018 г. наши соотечественники из Ростовского научно-исследовательского института онкологии С.Н.Димитриади и др., благодаря изучению динамики маркеров ОПП после резекции почки по поводу локализованного рака, провели очередную работу с разработкой нового метода коррекции ОПП в послеоперационном периоде. В исследовании с помощью разработанной персонализированной шкалы ранней диагностики ОПП (основанной на концентрации цистатина-С, L-FABP и NGAL) было выявлено 15 пациентов с преклинической формой ОПП, 6 пациентам после проведения резекции

почки был проведен лечебный плазмаферез. В группе пациентов без проведения плазмафереза у 6 пациентов из 9 в течение первых 72 часов развилось ОПП, тогда как в группе с применением данной технологии ОПП не развилось ни у одного пациента [40].

Таким образом, в настоящий момент клиницисты уделяют недостаточно внимания острому повреждению почек. Утвержденные определение и классификация ОПП не совсем корректны, так как основаны на изменении только уровня сывороточного креатинина. Активное изучение данной проблемы диктуется необходимостью поиска новых более совершенных маркеров, которые будут своевременно и более точно отражать состояние почечной функции.

К маркерам, которые показали наибольшую эффективность в проведенных исследованиях относятся цистатин-С, NGAL, КИМ-1, ИЛ-18, L-FABP. Изучение изменения их концентраций до и после хирургического лечения позволяет наиболее полно разобраться в проблеме ОПП. На основании полученных данных появилась возможность стратификации пациентов на группы риска развития ОПП. Учитывая активное развитие хирургических технологий, расширение показаний к органосохраняющему лечению рака почки, в настоящий момент актуально дальнейшее изучение ОПП для исследования влияния продолжительности тепловой ишемии, объема резецированной ткани, длительности послеоперационного ОПП, наличия сопутствующих заболеваний на функцию почечной паренхимы и отдаленные функциональные результаты.

Полученные данные позволяют разработать новые прогностические номограммы для оптимального планирования хирургической тактики и предупреждения развития осложнений связанных с ОПП. Изучение вышеописанных маркеров необходимо для облегчения ранней диагностики ОПП и улучшения долгосрочных функциональных результатов хирургического лечения, однако необходимо проводить работу по поиску возможности внедрения их в повседневную клиническую практику и обоснование их экономической эффективности.

Участие авторов:

Дементьев И.О. – написание рукописи, разработка дизайна исследования.

Нюшко К.М. – разработка дизайна исследования, научное редактирование.

Карякин О.Б. – научное редактирование.

Чайков В.С. – написание рукописи, обзор литературы.

Троянов А.В. – обзор литературы.

Заборский И.Н. – обзор литературы.

Шукина Е.О. – написание рукописи, обзор литературы.

Authors contribution:

Demytyev I.O. – writing of the manuscript. improvement of the research.

Karjakin O.B. – scientific editing.

Nushko K.M. – improvement of the research. scientific editing.

Chaikov V.S. – writing of the manuscript. literature review.

Troyanov A.V. – literature review.

Zaborskii I.N. – literature review.

Shchukina E.O. – writing of the manuscript. literature review.

Список литературы

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
2. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьянинкин С.С., Аревин А.Г., Калинин Д.В. и др. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018;(4):114–121.
3. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):237–246. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00003>
4. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47(1):39–48. <https://doi.org/10.1007/BF03194597>
5. Munshi R, Johnson A, Siew ED, Ikizler TA, Ware LB, Wurfel MM, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;22(1):165–175. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060641>
6. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2017 Apr;39:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.001>
7. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007 May;71(10):967–970. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002165>
8. Каприн А.Д., Иваненко К.В., Иванов С.А. Контактная уретеролитотрипсия гольмиевым лазером «MEDILAS Н» фирмы «DORNIER». *Урология.* 2003;(5):43–44.
9. Schmid M, Krishna N, Ravi P, Meyer CP, Becker A, Dalela D, et al. Trends of acute kidney injury after radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2016 Jul;34(7):293.e1–293.e10. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.02.018>
10. Cho A, Lee JE, Kwon G-Y, Huh W, Lee HM, Kim Y-G, et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov;26(11):3496–3501. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr094>
11. Campbell SC, Novick AC, Strem SB, Klein E, Licht M. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol.* 1994 May;151(5):1177–1180. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35207-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35207-2)
12. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH, Sharma R, Iyoha E, Allaf ME, et al. Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul 7;12(7):1057–1069. <https://doi.org/10.2215/CJN.11941116>
13. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993 May 15;268(14):10425–1032.
14. Kjeidsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct 18;1482(1–2):272–283. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(00\)00152-7](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00152-7)
15. Abassi Z, Shalabi A, Sohotnik R, Nativ O, Awad H, Bishara B, et al. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery. *J Urol.* 2013 Apr;189(4):1559–1566. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.029>
16. Koo KC, Hong JH, Lee HS, Jeh SU, Choi YD, Rha KH, et al. Accuracy of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Quantifying Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy in Patients with Normal Contralateral Kidney. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133675>
17. Shalabi A, Nativ O, Sumri M, Bishara B, Khoury W, Awad H, et al. Impact of pneumoperitoneum on the post-operative renal function and level of acute kidney injury markers: comparison between laparoscopic and open nephrectomy. *Int Arch Urol Complications.* 2017;3(2):1–6. <https://doi.org/10.23937/2469-5742/1510026>
18. Sprenkle PC, Wren J, Maschino AC, Feifer A, Power N, Ghoneim T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after kidney surgery. *J Urol.* 2013 Jul;190(1):159–164. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.101>
19. Lahoud Y, Hussein O, Shalabi A, Nativ O, Awad H, Khamaisi M, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor on ischemic kidney injury during nephron sparing surgery: quantitative assessment by NGAL and KIM-1. *World J Urol.* 2015 Dec;33(12):2053–2062. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1579-3>
20. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, Torkko KC, Hilton W, Bennett M, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):506–517. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080786>
21. Schmid M, Abd-El-Barr A-E-R, Gandaglia G, Sood A, Olugbade K, Ruhotina N, et al. Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2014 Nov;32(8):1259–1266. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.05.002>
22. Ichimura TT, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998 Feb 13;273(7):4135–4142. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>
23. Ismail OZ, Zhang X, Bonventre JV, Gunaratnam L. G protein $\alpha 12$ ($G\alpha 12$) is a negative regulator of kidney injury molecule-1-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 Apr 1;310(7):F607–F620. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00169.2015>
24. Солохина М.П., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Алентов И.И., Кануков К.Ю., Ньюшко К.М. и др. KIM-1 (kidney injury molecule-1) как потенциальный серологический/урологиче-

ский опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов. Онкоурология. 2019;15(3):132–142.

<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142>

25. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail.* 2016 Nov;38(10):1567–1573.

<https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>

26. Kaseda R, Iino N, Hosojima M, Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Jun 15;357(4):1130–1134. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.072>

27. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta.* 2002 Sep;323(1–2):121–128.

[https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00177-8](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00177-8)

28. Chen J, Lin J, Lin C. Serum and urinary biomarkers for predicting acute kidney injury after partial nephrectomy. *Clin Invest Med.* 2015 May 31;38(3):E82–E89.

<https://doi.org/10.25011/cim.v38i3.22703>

29. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д. и др. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология.* 2015;11(3):34–39. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>

30. Maatman RG, Van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J.* 1991 Feb 1;273(Pt 3):759–766. <https://doi.org/10.1042/bj2730759>

31. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:361078.

<https://doi.org/10.1155/2013/361078>

32. Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Кит О.И., Розенко Д.А., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н. и др. Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака. *Общая реаниматология.* 2017;13(6):38–47.

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-38-47>

33. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;18(11):2894–902.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2007010097>

34. Herget-Rosenthal S, Metzger J, Albalat A, Bitsika V, Mischak H. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Prilozi.* 2012;33(1):27–48.

35. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res.* 2012 Apr;159(4):277–289. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.014>

36. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Feb 6;17(1):R25. <https://doi.org/10.1186/cc12503>

37. FDA News Release: FDA allows marketing of the first test to assess risk of developing acute kidney injury, 2014. Доступно по: <https://www.dicardiology.com/content/fda-allows-marketing-kidney-injury-risk-assessment>

38. Sistare FD, Dieterle F, Troth S, Holder DJ, Gerhold D, Andrews-Cleavenger D, et al. Towards consensus practices to qualify safety biomarkers for use in early drug development. *Nat Biotechnol.* 2010 May;28(5):446–454.

<https://doi.org/10.1038/nbt.1634>

39. Bravi CA, Vertosick E, Benfante N, Tin A, Sjoberg D, Hakimi AA, et al. Impact of Acute Kidney Injury and Its Duration on Long-term Renal Function After Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):398–403.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.040>

40. Димитриади С.Н., Ушакова Н.Д., Величко А.В., Франциянц Е.М., Розенко Д.А. Роль биомаркеров в диагностике реперфузионно-ишемического повреждения почек как показания к проведению лечебного плазмафереза у больных после резекции почки в условиях тепловой ишемии по поводу локализованного почечно-клеточного рака. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;(4):57.

Reference

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–c184.

<https://doi.org/10.1159/000339789>

2. Miroshkina IV, Gritskovich AA, Baytman TP, Pyanikin SS, Arevin AG, Kalinin DV, et al. The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia. *Experimental and Clinical Urology.* 2018;(4):114–121. (In Russian).

3. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):237–246.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00003>

4. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47(1):39–48. <https://doi.org/10.1007/BF03194597>

5. Munshi R, Johnson A, Siew ED, Ikizler TA, Ware LB, Wurfel MM, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;22(1):165–175.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2010060641>

6. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2017 Apr;39:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.001>

7. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007 May;71(10):967–970. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002165>

8. Kaprin AD, Ivanenko KV, Ivanov SA. Contact ureterolithotripsy by ho laser "MEDILAS H" ("DORNIER"). *The Journal of Urology.* 2003;(5):43–44. (In Russian).

9. Schmid M, Krishna N, Ravi P, Meyer CP, Becker A, Dalela D, et al.

- Trends of acute kidney injury after radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2016 Jul;34(7):293.e1-293.e10. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.02.018>
10. Cho A, Lee JE, Kwon G-Y, Huh W, Lee HM, Kim Y-G, et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3496–3501. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr094>
11. Campbell SC, Novick AC, Streem SB, Klein E, Licht M. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol*. 1994 May;151(5):1177–1180. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35207-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35207-2)
12. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH, Sharma R, Iyoha E, Al-laf ME, et al. Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul 7;12(7):1057–1069. <https://doi.org/10.2215/CJN.11941116>
13. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993 May 15;268(14):10425–1032.
14. Kjeidsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 18;1482(1–2):272–283. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(00\)00152-7](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00152-7)
15. Abassi Z, Shalabi A, Sohotnik R, Nativ O, Awad H, Bishara B, et al. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1559–1566. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.029>
16. Koo KC, Hong JH, Lee HS, Jeh SU, Choi YD, Rha KH, et al. Accuracy of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Quantifying Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy in Patients with Normal Contralateral Kidney. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133675>
17. Shalabi A, Nativ O, Sumri M, Bishara B, Khoury W, Awad H, et al. Impact of pneumoperitoneum on the post-operative renal function and level of acute kidney injury markers: comparison between laparoscopic and open nephrectomy. *Int Arch Urol Complications*. 2017;3(2):1–6. <https://doi.org/10.23937/2469-5742/1510026>
18. Sprenkle PC, Wren J, Maschino AC, Feifer A, Power N, Ghoneim T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after kidney surgery. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):159–164. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.101>
19. Lahoud Y, Hussein O, Shalabi A, Nativ O, Awad H, Khamaisi M, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor on ischemic kidney injury during nephron sparing surgery: quantitative assessment by NGAL and KIM-1. *World J Urol*. 2015 Dec;33(12):2053–2062. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1579-3>
20. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, Torkko KC, Hilton W, Bennett M, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):506–517. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080786>
21. Schmid M, Abd-El-Barr A-E-R, Gandaglia G, Sood A, Olugbade K, Ruhotina N, et al. Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014 Nov;32(8):1259–1266. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.05.002>
22. Ichimura TT, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998 Feb 13;273(7):4135–4142. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>
23. Ismail OZ, Zhang X, Bonventre JV, Gunaratnam L. G protein $\alpha 12$ ($G\alpha 12$) is a negative regulator of kidney injury molecule-1-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Apr 1;310(7):F607–F620. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00169.2015>
24. Solokhina MP, Sergeeva NS, Marshutina NV, Alentov II, Kanukoev KYu, Nyushko KM, et al. KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity. *Cancer Urology*. 2019;15(3):132–142. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142>
25. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail*. 2016 Nov;38(10):1567–1573. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>
26. Kaseda R, Iino N, Hosojima M, Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Jun 15;357(4):1130–1134. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.072>
27. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*. 2002 Sep;323(1–2):121–128. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00177-8](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00177-8)
28. Chen J, Lin J, Lin C. Serum and urinary biomarkers for predicting acute kidney injury after partial nephrectomy. *Clin Invest Med*. 2015 May 31;38(3):E82–E89. <https://doi.org/10.25011/cim.v38i3.22703>
29. Kit OI, Frantsiyants EM, Dimitriadi SN, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Cheryarina ND, et al. Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer. *Cancer Urology*. 2015;11(3):34–39. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>
30. Maatman RG, Van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J*. 1991 Feb 1;273(Pt 3):759–766. <https://doi.org/10.1042/bj2730759>
31. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:361078. <https://doi.org/10.1155/2013/361078>
32. Frantsiyants EM, Ushakova ND, Kit OI, Rozenko DA, Dimitriadi SN, Shevchenko AN, et al. The Dynamics of Acute Renal

Impairment Markers During a Surgery for Kidney Cancer. *General Reanimatology*. 2017;13(6):38–47. (In Russian).

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-38-47>

33. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;18(11):2894–902.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2007010097>

34. Herget-Rosenthal S, Metzger J, Albalat A, Bitsika V, Mischak H. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Prilozi*. 2012;33(1):27–48.

35. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res*. 2012 Apr;159(4):277–289. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.014>

36. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013 Feb 6;17(1):R25. <https://doi.org/10.1186/cc12503>

37. FDA News Release: FDA allows marketing of the first test to

assess risk of developing acute kidney injury, 2014. Available by: <https://www.fda.gov/oc/2014/08/2014-08-14-fda-allows-marketing-kidney-injury-risk-assessment>

38. Sistare FD, Dieterle F, Troth S, Holder DJ, Gerhold D, Andrews-Cleavenger D, et al. Towards consensus practices to qualify safety biomarkers for use in early drug development. *Nat Biotechnol*. 2010 May;28(5):446–454. <https://doi.org/10.1038/nbt.1634>

39. Bravi CA, Vertosick E, Benfante N, Tin A, Sjoberg D, Hakimi AA, et al. Impact of Acute Kidney Injury and Its Duration on Long-term Renal Function After Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):398–403.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.040>

40. Dimitriadi SN, Ushakova ND, Velichko AV, Frantsiyants EM, Rozenko DA. Biomarkers significance in reperfusion-ischemic kidney injury diagnosing as an indication for therapeutic plasmapheresis implementing in patients with localised renal cancer after partial nephrectomy under conditions of warm ischemia. *Modern problems of science and education*. 2019;(4):57. (In Russian).

Информация об авторах:

Дементьев Иван Олегович* – врач-уролог, младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 7526-3821, AuthorID: 555587

Нюшко Кирилл Михайлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, заведующий отделом онкологии репродуктивных органов МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

Карякин Олег Борисович – д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511

Чайков Владимир Сергеевич – врач-онколог, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828

Троянов Алексей Владимирович – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540

Заборский Иван Николаевич – врач-онколог, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Щукина Елизавета Олеговна – клинический ординатор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>

Information about authors:

Ivan O. Dementev* – junior research associate of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 7526-3821, AuthorID: 555587

Kirill M. Nyushko – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the oncology Department of P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, head of the Department of oncology of reproductive organs A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466

Oleg B. Karyakin – Dr. Sci. (Med.), professor, honored scientist of the Russian Federation, head of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511

Vladimir S. Chaikov – oncologist, researcher at the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828

Aleksey V. Troyanov – oncologist at the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540

Ivan N. Zaborskii – researcher at the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Elizaveta O. Shchukina – clinical resident at A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>



РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОСКУТА НА ПЕРФОРАНТЕ ГЛУБОКОЙ НИЖНЕЙ ЭПИГАСТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ (DIEP-FLAP). ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ

И.С.Дуадзе^{1,2*}, А.Д.Зикирходжаев^{1,2,5}, А.С.Сухотько³, М.В.Старкова², Ф.Н.Усов², Д.В.Багдасарова², Д.Ш.Джабраилова², Ш.Г.Хакимова⁴

1. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
3. ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина ДЗМ, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5
4. Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабдский район, ул. Богишамол, д. 223
5. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Статья посвящена актуальной на сегодняшний день теме реконструкции молочной железы аутологичными тканями, в ней авторы рассматривают ключевые этапы развития реконструктивно-пластической хирургии молочной железы с использованием свободных лоскутов и применение микрохирургической техники. Лоскуты передней брюшной стенки в настоящее время являются методом выбора в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы отчасти потому, что позволяют добиться более естественного эстетического результата. Авторы сравнивают различные варианты аутологичных лоскутов, описывают преимущества DIEP-лоскута в сравнении с TRAM-лоскутом. Также особое внимание уделено выбору метода реконструкции молочных желез в зависимости от возраста, конституционных особенностей и наличия факторов риска, таких как курение, сахарный диабет и избыточный ИМТ. Анализируя преимущества реконструкции молочной железы аутологичными лоскутами, авторы делают вывод о более высоком качестве жизни и улучшенных результатах хирургического лечения у таких пациентов, чем у тех, которым была выполнена реконструкция на основе имплантатов. На основании проведенного обзора литературы установлено, что реконструкция молочной железы с помощью аутологичных лоскутов остается областью непрерывного прогресса. В настоящее время исследования в данной сфере направлены в основном на снижение частоты осложнений донорской зоны и усовершенствование методики выделения реципиентных сосудов и сокращение сроков реабилитации после данного метода реконструкции.

Ключевые слова:

рак молочной железы, реконструкция молочной железы, DIEP-лоскут, TRAM-лоскут, перфорантные лоскуты, аутологичные лоскуты.

Для цитирования

Дуадзе И.С., Зикирходжаев А.Д., Сухотько А.С., Старкова М.В., Усов Ф.Н., Багдасарова Д.В., Джабраилова Д.Ш., Хакимова Ш.Г. Реконструкция молочной железы с использованием лоскута на перфоранте глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP-flap). История развития. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 108-117. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-10>

Для корреспонденции

Дуадзе Илона Селимовна – аспирант кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: ilona.duadze@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-584X>

SPIN: 4663-9473, AuthorID: 1101806

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 22.04.2021, Рецензия (1) 06.07.2021, Рецензия (2) 15.07.2021, Опубликовано 24.09.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-10>

BREAST RECONSTRUCTION WITH DEEP INFERIOR EPIGASTRIC ARTERY PERFORATOR FLAP (DIEP-FLAP). HISTORY OF DEVELOPMENT

I.S.Duadze^{1,2}, A.D.Zikiryakhodzhaev^{1,2,5}, A.S.Sukhotko³, M.V.Starkova², F.N.Usov², D.V.Bagdasarova², D.Sh.Dzhabrailova², Sh.G.Khakimova⁴

1. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
2. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
3. S.P.Botkin City Clinical Hospital, 2 Botkinskiy proezd, 5, Moscow 125284, Russian Federation
4. Tashkent Pediatric Medical Institute, 223 Bogishamol str., Yunusabad district, Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan
5. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

The article is devoted to the actual topic of breast reconstruction with autologous tissues. The article discusses the key stages in the development of breast reconstructive surgery using free flaps using microsurgical techniques. A flap of the anterior abdominal wall, among other techniques, is the method of choice for breast reconstruction today, also because it allows you to achieve the most "natural" result. The authors compare different variants of autologous flaps, describes the advantages of the DIEP flap in comparison with the TRAM flap. Also, special attention is paid to the choice of breast reconstruction method depending on age, constitutional characteristics and the presence of risk factors such as smoking, diabetes mellitus and excess BMI. Analyzing the advantages of breast reconstruction with autograft flaps, the author concludes that there is a higher quality of life and improved outcomes in these patients than in patients who underwent implant-based reconstruction. Based on the literature review, it was found that breast reconstruction with the help of perforating flaps is still an area of innovation and constant progress: research in this area to date is mainly aimed at reducing the morbidity of the donor area and methods for isolating recipient vessels, shortening the rehabilitation period and developing reproducible reconstruction method.

Keywords:

breast cancer, breast reconstruction, DIEP-flap, TRAM-flap, perforant flaps, autologous flap.

For citation

Duadze I.S., Zikiryakhodzhaev A.D., Sukhotko A.S., Starkova M.V., Usov F.N., Bagdasarova D.V., Dzhabrailova D.Sh., Khakimova Sh.G. Breast reconstruction with deep inferior epigastric artery perforator flap (DIEP-flap). History of development. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 108-117. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-10>

For correspondence

Ilona S. Duadze – PhD student at the Department of Oncology, Radiology and Plastic Surgery of the Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
E-mail: ilona.duadze@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-584X>
SPIN: 4663-9473, AuthorID: 1101806

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает лидирующее место среди злокачественных заболеваний у женщин во всем мире и является одной из наиболее важных медицинских и социально-экономических проблем [1]. Статистические данные в последние годы указывают на рост заболеваемости и смертности от рака молочной железы в разных странах. РМЖ очень неоднороден по своим патоморфологическим характеристикам, в некоторых случаях характерен медленный рост опухоли с хорошим прогнозом, в то время как в других – агрессивное течение болезни и стремительный рост опухоли [2].

Средний уровень заболеваемости РМЖ в России составляет 45,75 на 100 тыс. женщин, что составляет 20,7 % от всех случаев злокачественных опухолей в 2019 г. [1]. В связи с усовершенствованием методик скрининга, диагностики и лечения РМЖ процент локализованных стадий с положительным прогнозом увеличился, несмотря на рост заболеваемости. Методы лечения рака молочной железы, применяемые на сегодняшний день, имеют индивидуальный подход к различным группам пациенток и позволяют достичь удовлетворительных эстетических результатов [3]. В составе комплексного лечения больных РМЖ, хирургический этап является основным. У большинства больных проводится хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии. Деформация или потеря молочной железы у подавляющего числа женщин проявляется выраженной психологической травмой и приводит к ухудшению качества жизни, поэтому на сегодняшний день актуальным является вопрос о его повышении. По мере изучения психосоциальной сферы жизни женщин после радикального лечения РМЖ выявлено, что психические расстройства встречаются в 96,1 % наблюдений [4]. Из всего вышесказанного следует, что реконструкция молочных желез – один из важных этапов при проведении комплексного лечения у больных раком молочной железы. Метод восстановления молочной железы зависит от возраста пациентки, стадии заболевания, конституциональных особенностей, предшествовавшей терапии, наличия сопутствующих заболеваний.

Цель исследования: проанализировать российские и зарубежные источники литературы, в которых рассматриваются ключевые этапы развития реконструктивно-пластической хирургии молочной железы с использованием свободных лоскутов и применение микрохирургической техники, преимущества аутологичной реконструкции молочной железы с использованием DIEP-лоскута, анализ послеоперационных

осложнений, а так же оценка качества жизни больных, которым проводилась аутологичная реконструкция с использованием DIEP-лоскута, исходя из данных мировой литературы.

Развитие реконструктивно-пластической хирургии молочной железы с использованием аутологичных лоскутов

Наряду с развитием методики реконструкции молочных желез с применением силиконовых эндопротезов, так же совершенствовалась аутологичная реконструкция.

В течение десятилетий торакодорзальный лоскут (ТДЛ), описанный Tansini I. (1906) и вновь открытый Olivari N. (1976), были распространенными подходами к аутологичной реконструкции молочной железы [5, 6].

Передняя брюшная стенка как источник ткани была впервые описана Holmstrom H. [7], который сообщил о своем опыте работы со свободным мышечно-кожным лоскутом живота (TRAM) в 1979 г. Интересно, но только после того, как Hartrampf C.R. et al. [8] описали данный лоскут в 1982 г., передняя брюшная стенка стала предпочтительным донорским местом для забора лоскута с целью реконструкции молочной железы.

Реконструкция молочной железы аутологичными тканями – методика, применяемая в большинстве крупных центров, занимающихся лечением рака молочной железы. Лоскуты передней брюшной стенки в настоящее время являются методом выбора в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы отчасти потому, что позволяют добиться более естественного эстетического результата [9]. Для улучшения кровоснабжения кожи и подкожно-жировой клетчатки в составе мышечно-кожного лоскута передней брюшной стенки, обязательным является включение участка прямой мышцы живота. Данная методика имеет ряд недостатков, в виде косметических деформаций, однако наблюдаются более существенные осложнения, характерные для одностороннего или двустороннего пересечения прямой мышцы живота, такие как слабость передней брюшной стенки. После внедрения в реконструктивную хирургию TRAM-лоскута Hartrampf et al., разработанная хирургическая техника заметно усовершенствовалась, что позволило уменьшить количество осложнений донорского участка, а также улучшить циркуляцию лоскута. С течением времени использование рTRAM-лоскутов было заменено на свободный fTRAM-лоскут, и DIEP-лоскут [10, 11].

В последние годы изучение микрохирургической техники и особенности кровоснабжения подкожно-жировой клетчатки позволили прийти к пониманию того, что использование прямой мышцы живота не

является необходимым элементом лоскута живота – основной целью является сохранение перфорантных сосудов в лоскуте. Так, разработка методики забора лоскута на перфорантных ветвях глубокой нижней эпигастральной артерии (deep inferior epigastric perforator – DIEP-flap) изменили подход к применению лоскутов передней брюшной стенки в аутологичной реконструкции молочных желез.

Большинство хирургов считают, что лоскуты fTRAM и DIEP имеют значительные преимущества в кровоснабжении донорской зоны. Так, была открыта эра реконструкции молочной железы на основе перфораторных лоскутов, которую осваивали и популяризировали Allen R.J. et al. и Blondeel P.N. et al. [12, 13]. В ранний период развития аутологичной реконструкции молочной железы авторы из США, Бельгии, Швеции и Японии также были на переднем плане в разработке этих хирургических методов.

Прогрессивный опыт применения этой методики привел к тому, что аутологичная реконструкция молочной железы на сегодняшний день широко применяется даже в пожилом возрасте, а также при повышенных показателях индекса массы тела [14].

Так, целью ретроспективного исследования Ludolph I. et al. [15] явилась оценка послеоперационного качества жизни, а также пери- и послеоперационных осложнений у пожилых пациенток по сравнению с пациентками более молодого возраста. В ретроспективном анализе 39 пожилых (т.е. > 60 лет) и 140 молодых женщин (т.е. < 60 лет) с аутологичной реконструкцией молочной железы в отделении пластической хирургии University Hospital of Erlangen-Nuernberg было изучено качество жизни через 6 мес. после операции с использованием опросника BREAST-Q. В ходе исследования получены корреляции между сопутствующими заболеваниями и осложнениями. Значительные различия наблюдались в отношении длительности госпитализации, сопутствующих заболеваний и преимуществ DIEP-, по сравнению TRAM-лоскутом. Проанализированные осложнения: слабость передней брюшной стенки, пупочная грыжа, наличие факторов риска (курение, ожирение), не показали существенных различий. Результаты анкетирования не выявили достоверных различий между обеими группами, доказав высокую удовлетворенность эстетическим результатом и улучшение качества жизни пациенток независимо от возраста. Аутологичная реконструкция молочной железы после проведения радикальной мастэктомии приводит к улучшению качества жизни и показывает хорошее или отличное общее состояние и удовлетворение реконструированной молочной железой как у пожилых, так и у молодых пациентов. Несмотря на более длительную госпитализацию и различный

факторов риска, достоверных различий в развитии незначительных и крупных осложнений в послеоперационном периоде не было. Следовательно, аутологичная реконструкция молочной железы у пожилых пациентов оправдана.

На сегодняшний день реконструкция молочной железы является одной из самых часто применяемых операций. Так например, по данным Американского общества пластической хирургии (ASPS) за 2018 г., ежегодно проводится 106294 операции. Однако большинство реконструкций по-прежнему основаны на имплантатах, и только 1316 были выполнены аутологичными методами (TRAM-, DIEP-, latissimus dorsi и др.) [16].

Отмечается закономерность в количестве повторных реконструкций молочной железы, которое неуклонно растёт в течение последнего десятилетия, в целом составляя около 15 % от общего количества реконструкций [17]. Большинство из них – это пациентки, перенесшие реконструкцию на основе имплантатов. Хотя эта практика и не отражена в статистике Американского общества пластических хирургов (ASPS). Учитывая признанные ограничения и долговечность результатов реконструкции на основе имплантатов, разумно прогнозировать, что тенденция к увеличению повторных реконструкций на основе лоскутов сохранится.

Можно отметить еще одну закономерность, что в США одномоментные двусторонние реконструкции молочной железы, характерные для пациенток, у которых имеется мутация в генах *BRCA1*, *BRCA2* составляют около 39 % и в целом имеют тенденцию к увеличению за последние 20 лет [18].

Преимущества реконструкции молочной железы аутологичными лоскутами

В исследовании Leyngold M.M. [19] пациентки, перенесшие аутологичную реконструкцию молочной железы, сообщили о более высоком качестве жизни и улучшенных результатах хирургического лечения, чем пациентки, которым была выполнена реконструкция на основе имплантатов. Преимущества аутологичной реконструкции включают высокую послеоперационную удовлетворенность и длительный результат, связанный с естественным старением молочной железы, птозом, реакцией на изменение массы тела, улучшением эстетических результатов и контурированием тела на донорском участке. Аутологичные реконструкции не имеют основных недостатков имплантатов, таких как капсулярная контрактура и риск протрузии. К преимуществам такого вида реконструкции стоит отнести лучшую сопоставимость с контралатеральной молочной железой в случае односторонней реконструкции. Лоскут DIEP является

лоскутом выбора в виду улучшенного эстетического результата в сочетании с минимальной травматизацией донорского участка.

В одном крупном исследовании авторами Blondeel P.N. et al. [20] проспективно были проанализированы 1036 реконструкций молочной железы лоскутом DIEP, выполненных в University Hospital, Gent (пятилетний период) и в клинике Sana Kliniken, Düsseldorf (трехлетний период). Были учтены такие факторы риска, как неоадьювантная химиотерапия, лучевая терапия, возраст пациента > 65 лет, ИМТ > 30 и курение. Результаты оценивались в среднем в течение 2 лет наблюдения. Полученные результаты в ходе исследования, были следующие: общая частота осложнений, связанных с реконструированной молочной железой и донорской зоной, составила 6,8 %. Полная потеря лоскута наблюдалась только в 0,8 % случаях. Среднее время операции составило менее 5 часов. Пожилой возраст, высокий ИМТ, неоадьювантная химиотерапия и лучевая терапия не оказывали существенного влияния на частоту осложнений, однако курение приводило к значительному увеличению длительности заживления ран в области реконструированной молочной железы ($p = 0,025$) и передней брюшной стенки ($p = 0,019$).

Авторы делают вывод, что DIEP-лоскут является отличным вариантом реконструкции молочной железы с низким уровнем осложнений донорского участка. Такого рода аутологичная реконструкция молочной железы обеспечивает стабильный долгосрочный результат.

Тем не менее, осложнения в донорских участках также являются серьезной проблемой при заборе лоскутов. Хоть и использование TRAM-лоскута не приведет к полной потере функции прямой мышцы живота, однако может развиться выпячивание передней брюшной стенки или вентральная грыжа. Таким образом, технология, используемая для создания TRAM-лоскута, превратилась из хирургии, щадящей прямые мышцы живота, в использование перфорантов для снижения осложнения в донорских участках. Тем не менее, существуют споры относительно способности операций, щадящих прямые мышц живота, уменьшать возникновение выпячиваний на передней брюшной стенке или формирование грыж, потому что денервированные мышцы могут легко атрофироваться [21]. Прямая мышца живота иннервируется межреберными нервами двух типов: мелкими нервами, иннервирующими небольшие продольные полосы мышц, и большими нервами на уровне дугообразной линии, иннервирующими всю ширину и длину мышц. Межреберные нервы взаимодействуют с мышцами и чувствительны к повреждению во время расслоения ножки или забора сегментарной

мышцы [21]. Если кожно-мышечный перфорант глубокой нижней эпигастральной артерии находится рядом с межреберным нервом 2-го типа, этот нерв не может быть сохранен при извлечении сегментарной мышцы в fTRAM. У DIEP-лоскутов больше шансов сохранить межреберные нервы, так как при его заборе, сосудистая ножка, как правило, полностью скелетирована. В частности, вероятность повреждения нерва снижена при выборе медиального ряда перфоранта. В связи с этим данный лоскут демонстрирует значительную разницу в отношении развития послеоперационных грыж по сравнению с лоскутами pTRAM.

Однако использование TRAM-лоскута по-прежнему остается одним из вариантов аутологичной реконструкции молочной железы, который широко применяется в повседневной хирургической практике. В 2018 г. Woonhyeok Jeong et al. [22] провели крупный метаанализ опубликованных исследований по осложнениям после проведения реконструкции молочной железы аутологичными тканями. В анализ были включены 11 статей, в которых сравнивали перемещенный TRAM-лоскут (pTRAM) со свободным TRAM-лоскутом (fTRAM) и DIEP-лоскутом. В исследование включены 3968 лоскута, в том числе 1891 pTRAM-лоскутов, 866 свободных fTRAM-лоскутов и 1211 DIEP-лоскутов. Из общего количества, выделено количество тотальных некрозов лоскута, включая потерю. Пациенты с fTRAM-лоскутом имели значительно меньший риск развития частичного жирового некроза лоскута, по сравнению с пациентами со свободным pTRAM-лоскутом. Никакой разницы в развитии тотального некроза лоскута и образовании грыжи передней брюшной стенки между лоскутами fTRAM и pTRAM не наблюдалось. Так же, не было отмечено отличий в числе возникших осложнений между лоскутами DIEP и pTRAM, за исключением возникновения грыжи. Единственным значительным отличием была более низкая частота образования грыжи передней брюшной стенки DIEP-лоскутов, чем для pTRAM-лоскутов. Авторы сделали вывод: несмотря на то, что в настоящее время хирурги pTRAM-лоскуту предпочитают реконструкцию fTRAM-лоскутом и DIEP-лоскутом, из-за меньшего количества осложнений, связанных с ишемией лоскута и осложнений донорского участка. Из опубликованного метаанализа неясно, какой тип лоскута наиболее оптимальный с точки зрения адекватного кровоснабжения и возможных осложнений донорского участка. Следовательно, хирург сам должен выбирать подходящий вариант реконструкции, исходя из своих предпочтений и факторов риска для конкретного пациента [22].

Farhadi J. et al. [23] провели многоцентровое исследование, где происходила оценка всех пациентов, которым проведена аутологичная реконструкция

молочной железы с применением DIEP-лоскута в период с 2013 по 2017 г. При анализе особое внимание было уделено технике забора лоскута, количеству перфорантов, их локализации и осложнениям, возникшим в донорском участке. Кроме того, оценивался эстетический вид донорской зоны передней брюшной стенки. В общей сложности реконструкция молочной железы DIEP-лоскутом была выполнена 242 пациенткам. Выпячивание передней брюшной стенки наблюдалась у 7 %. Дальнейший анализ подгрупп выявил, что появление выпячивания передней брюшной стенки связано с количеством забранных перфорантов (2 и более), так же с использованием перфораторов бокового ряда и более высоким ИМТ. Ожирение и пожилой возраст пациента (> 60) отмечены авторами как факторы риска развития нежелательных осложнений в донорской зоне. Авторы рекомендуют при заборе лоскута выделять один перфорант, расположенный как можно медиальнее, чтобы оптимизировать осложнения, возникающие в донорском участке и снизить риск появления выпячиваний передней брюшной стенки. Правильный отбор пациентов и тщательное наблюдение за донорским участком должным образом помогает ограничить риск эстетически нежелательных результатов.

Перспективы развития микрохирургической техники в реконструкции молочной железы

Несмотря на все доказательства превосходства долгосрочной удовлетворенности эстетическим результатом и улучшением качества жизни пациентов, перенесших одномоментную реконструкцию с аутологичными лоскутами [24–27], в США парадоксальным образом наблюдается относительное снижение доли таких пациентов, которые выбирают данный метод реконструкции. Хотя появление перфорантных лоскутов, таких как DIEP, SIEA, SGAP, PAP, TUG, и т.д., казалось бы, предоставляет женщинам больший выбор и возможность минимизировать травматизацию донорских зон, тем не менее, микрососудистая техника по своей сути является сложным процессом с повышенными требованиями, предъявляемыми к практикующим врачам, а также к системе здравоохранения.

Кроме того, отсутствие резидентов в медицинских центрах для оказания интраоперационной помощи или помощи в послеоперационном уходе и ведение такой сложной категории больных является еще одной причиной, по которой некоторые медицинские центры не могут предложить метод реконструкции с использованием аутологичных лоскутов [25]. Все вышеперечисленные аспекты нашли отражение в недавнем опросе членов Американского общества реконструктивной микрохирургии (American Society

for Reconstructive Microsurgery), сообщивших о значительном снижении доли микрохирургической практики в их повседневной работе [26].

Для получения удовлетворительных эстетических результатов необходимо тщательное предоперационное планирование и командная работа, которая поможет в составлении плана операции. Реконструкция молочной железы с использованием аутологичных лоскутов является областью непрерывного прогресса. В настоящее время исследования в данной сфере направлены в основном на снижение частоты осложнений донорской зоны и методики выделения реципиентных сосудов, сокращение сроков реабилитации и разработку воспроизводимого метода реконструкции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реконструктивно-пластические операции условно можно разделить на вмешательства с аутологичными тканями и использованием тканевых экспандеров и/или эндопротезов, а также различные их комбинаций. В настоящее время активно продолжается усовершенствование методик с использованием кожно-жировых лоскутов на питающих сосудистых ножках. Наиболее широкое распространение в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы получило использование кожно-жирового лоскута на питающей ножке из широчайшей мышцы спины (ТДЛ-лоскут) и кожно-жирового лоскута на питающей ножке из прямых(ой) мышц(ы) живота (TRAM-лоскут), а так же свободный лоскут на основе глубоких нижних эпигастральных перфорантов (DIEP-лоскут). Deep inferior epigastric perforator (DIEP – лоскутная реконструкция, которая является одним из вариантов восстановления молочной железы, достигающим наиболее приемлемого эстетического результата. [9] Начальный этап операции представляет собой забор лоскута передней брюшной стенки, состоящего из кожи и подкожно-жировой клетчатки с выделением одной или более перфорантных сосудистых ножек (из системы глубокой нижней эпигастральной артерии). Основным принципом данной методики является минимизация размеров дефекта в донорской области, мышечные волокна должны оставаться интактными по завершении диссекции, так как деиннервированная мышца теряет свои функции. [23]

Выбор метода реконструкции определяется индивидуальными особенностями пациента (предпочтения пациента, тип телосложения) и возможностями хирурга (наличие необходимого оснащения и опыта). Тем не менее, многие отделения пластической хирургии во всем мире считают реконструкцию аутологичными тканями превосходящей по сравнению

с реконструкцией имплантами. Появляются новые доказательства того, что реконструкция молочной железы аутологичными лоскутами может дать превосходящие клинические и эстетические результаты [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лоскуты передней брюшной стенки в настоящее время являются методом выбора в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы отчасти потому, что позволяют добиться более естественного эстетического результата [9]. В последние годы изучение микрохирургической техники и особенности кровоснабжения подкожно-жировой клетчатки позволили прийти к пониманию того, что использование прямой мышцы живота не является необходимым элементом лоскута живота – основной целью является сохранение перфорантных сосудов в лоскуте. Так, разработка методики забора лоскута на перфорантных ветвях глубокой нижней эпигастральной артерии (deep inferior epigastric perforator – DIEP-flap) изменили подход к применению лоскутов перед-

ней брюшной стенки в аутологичной реконструкции молочных желез.

По данным проанализированной литературы, авторы описывают преимущества DIEP-лоскута в сравнении с TRAM-лоскутом. Анализируя преимущества реконструкции молочной железы аутологичными лоскутами, можно сделать вывод о более высоком качестве жизни и улучшенных результатах хирургического лечения у таких пациентов, чем у тех, которым была выполнена реконструкция на основе имплантатов. На основании проведенного обзора литературы установлено, что реконструкция молочной железы с помощью аутологичных лоскутов остается областью непрерывного прогресса. В настоящее время исследования в данной сфере направлены в основном на снижение частоты осложнений донорской зоны и методики выделения реципиентных сосудов, сокращение сроков реабилитации и разработку воспроизводимого метода реконструкции. Поэтому работа в этом направлении является актуальной и перспективной для современной реконструктивно-пластической хирургии у больных РМЖ.

Участие авторов:

Дуадзе И.С., Сухотко А.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н. – разработка концепции и дизайна исследования.

Старкова М.В., Дзобраилова Д.Ш. – научное редактирование.

Багдасарова Д.В., Хакимова Ш.Г. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Authors contribution:

Duadze I.S., Sukhotko A.S. – data collection, analysis and interpretation, writing the text of the manuscript.

Zikiryakhodzhaev A.D., Usov F.N. – development of the concept and design of the study.

Starkova M.V., Dzhabrailova D.Sh. – scientific editing

Bagdasarova D.V., Khakimova Sh.G. – technical editing, bibliography design.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2019, 44 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. Дата обращения: 10.07.2021
- Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia*. 2017 Oct;59(5):368–379. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>
- Суздальцев И.В., Блохин С.Н., Надеин К.В. Реконструктивно-пластические операции после радикального лечения рака молочных желез Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012;(3):105–110.
- Боровиков А.М. Восстановление груди после мастэктомии. М.: «Губернская медицина» 2000, 287 с. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/004796_000040_TVRS-RU|||TOUNB|||EKOLD|||5-8376-0014-0/. Дата обращения: 05.07.2021
- Tansini I. Sopra il mio processo di amputazione della mammella. *Gazz Med Ital* 1906;57:141. Доступно на: <https://www.scienceopen.com/document?vid=f7f92290-2c3b-451e-b501-dca7a59f083e>. Дата обращения: 12.07.2021

- Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg*. 1976 Apr;29(2):126–128. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(76\)90036-9](https://doi.org/10.1016/0007-1226(76)90036-9)
- Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1979;13(3):423–427. <https://doi.org/10.3109/02844317909013092>
- Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*. 1982 Feb;69(2):216–225. <https://doi.org/10.1097/00006534-198202000-00006>
- Эйзенманн-Клайн М., Нейханн-Лоренц К. Пластическая и эстетическая хирургия: последние достижения. Перевод с английского под редакцией А. М. Боровикова. М.: Практическая медицина, 2011, 446 с.
- Buck DW, Fine NA. The pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap: indications, techniques, and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Oct;124(4):1047–1054. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b457b2>
- Nahabedian M, Neligan P. *Plastic surgery 4th edition*. El-

sevier; 2017, 576 p. Доступно по: <https://www.elsevier.com/books/plastic-surgery/nahabedian/978-0-323-35709-8>. Дата обращения: 12.07.2021

12. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1994 Jan;32(1):32–38. <https://doi.org/10.1097/00000637-199401000-00007>
13. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *Br J Plast Surg.* 1999 Mar;52(2):104–111. <https://doi.org/10.1054/bjps.1998.3033>
14. Tan MG, Isaranuwatjai W, DeLyzer T, Butler K, Hofer SOP, O'Neill AC, et al. A cost-effectiveness analysis of DIEP vs free MS-TRAM flap for microsurgical breast reconstruction. *J Surg Oncol.* 2019 Mar;119(3):388–396. <https://doi.org/10.1002/jso.25325>
15. Ludolph I, Horch RE, Harlander M, Arkudas A, Bach AD, Kneser U, et al. Is there a Rationale for Autologous Breast Reconstruction in Older Patients? A Retrospective Single Center Analysis of Quality of life, Complications and Comorbidities after DIEP or ms-TRAM Flap Using the BREAST-Q. *Breast J.* 2015 Dec;21(6):588–595. <https://doi.org/10.1111/tbj.12493>
16. American Cancer Society, Surveillance Research. Cancer Facts & Figures, 2019, 76 с. Доступно по: <https://www.cancertutor.com/wp-content/uploads/2019/03/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Дата обращения: 15.06.2021
17. Ng SK, Hare RM, Kuang RJ, Smith KM, Brown BJ, Hunter-Smith DJ. Breast Reconstruction Post Mastectomy: Patient Satisfaction and Decision Making. *Ann Plast Surg.* 2016 Jun;76(6):640–644. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000242>
18. Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(10):3100–3105. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5443-5>
19. Leyngold MM. Is Unipedicled Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap Obsolete Owing to Superiority of DIEP Flap? *Ann Plast Surg.* 2018 Jun;80(6S Suppl 6):S418–S420. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001319>
20. Seidenstuecker K, van Waes C, Munder BI, Claes KEY, Witzel

C, Roche N, et al. DIEAP flap for safe definitive autologous breast reconstruction. *Breast.* 2016 Apr;26:59–66.

- <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.12.005>
21. Saint-Cyr M, Chang DW, Robb GL, Chevray PM. Internal mammary perforator recipient vessels for breast reconstruction using free TRAM, DIEP, and SIEA flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Dec;120(7):1769–1773. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000287132.35433.d6>
 22. Jeong W, Lee S, Kim J. Meta-analysis of flap perfusion and donor site complications for breast reconstruction using pedicled versus free TRAM and DIEP flaps. *Breast.* 2018 Apr;38:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.003>
 23. Grünherz L, Keijzer W, Uyulmaz S, Fertsch S, Imhof L, Käser S, et al. Donor site aesthetics and morbidity after DIEP flap breast reconstruction-A retrospective multicenter study. *Breast J.* 2020 Oct;26(10):1980–1986. <https://doi.org/10.1111/tbj.14003>
 24. Alderman AK, Atisha D, Streu R, Salem B, Gay A, Abrahamse P, et al. Patterns and correlates of postmastectomy breast reconstruction by U.S. Plastic surgeons: results from a national survey. *Plast Reconstr Surg.* 2011 May;127(5):1796–1803. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820cf183>
 25. Hu ES, Pusic AL, Waljee JF, Kuhn L, Hawley ST, Wilkins E, et al. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jul;124(1):1–8. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ab10b2>
 26. Macadam SA, Zhong T, Weichman K, Papsdorf M, Lennox PA, Hazen A, et al. Quality of Life and Patient-Reported Outcomes in Breast Cancer Survivors: A Multicenter Comparison of Four Abdominally Based Autologous Reconstruction Methods. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Mar;137(3):758–771. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000479932.11170.8f>
 27. Pusic AL, Matros E, Fine N, Buchel E, Gordillo GM, Hamill JB, et al. Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2499–2506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.9561>

References:

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019, 44 p. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. Accessed: 10.07.2021
2. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia.* 2017 Oct;59(5):368–379. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>
3. Suzdaltsev IV, Blokhin SN, Nadein KV. Reconstructive plastic surgery after radical treatment of breast cancer Medical Bulletin of the North Caucasus. 2012;(3):105–110.
4. Borovikov AM. Breast reconstruction after mastectomy. M.: "Provincial medicine" 2000, 287 p. Available at: https://rusneb.ru/catalog/004796_000040_TVERS-RU//TOUNB//EKOLD//5-8376-0014-0/. Accessed: 05.07.2021
5. Tansini I. Sopra il mio processo di amputazione della mammella. *Gazz Med Ital* 1906;57:141. Available at: <https://www.scienceopen.com/document?vid=f7f92290-2c3b-451e-b501-dca7a59f083e>. Accessed: 12.07.2021
6. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg.* 1976 Apr;29(2):126–128. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(76\)90036-9](https://doi.org/10.1016/0007-1226(76)90036-9)
7. Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1979;13(3):423–427.

<https://doi.org/10.3109/02844317909013092>

8. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Feb;69(2):216–225.

<https://doi.org/10.1097/00006534-198202000-00006>

9. Eisenmann-Klein M, Neihann-Lorenz K. Plastic and aesthetic surgery: recent achievements. Translated from English, edited by A.M.Borovikov. Moscow: Practical Medicine, 2011, 446 p.

10. Buck DW, Fine NA. The pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap: indications, techniques, and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Oct;124(4):1047–1054.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b457b2>

11. Nahabedian M, Neligan P. Plastic surgery 4th edition. Elsevier; 2017, 576 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/plastic-surgery/nahabedian/978-0-323-35709-8>.

Accessed: 12.07.2021

12. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1994 Jan;32(1):32–38. <https://doi.org/10.1097/00006534-199401000-00007>

13. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *Br J Plast Surg.* 1999 Mar;52(2):104–111. <https://doi.org/10.1054/bjps.1998.3033>

14. Tan MG, Isaranuwatjai W, DeLyzer T, Butler K, Hofer SOP, O'Neill AC, et al. A cost-effectiveness analysis of DIEP vs free MS-TRAM flap for microsurgical breast reconstruction. *J Surg Oncol.* 2019 Mar;119(3):388–396. <https://doi.org/10.1002/jso.25325>

15. Ludolph I, Horch RE, Harlander M, Arkudas A, Bach AD, Kneser U, et al. Is there a Rationale for Autologous Breast Reconstruction in Older Patients? A Retrospective Single Center Analysis of Quality of life, Complications and Comorbidities after DIEP or ms-TRAM Flap Using the BREAST-Q. *Breast J.* 2015 Dec;21(6):588–595. <https://doi.org/10.1111/tbj.12493>

16. American Cancer Society, Surveillance Research. Cancer Facts & Figures, 2019, 76 p. Available at: <https://www.cancertutor.com/wp-content/uploads/2019/03/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Accessed: 15.06.2021

17. Ng SK, Hare RM, Kuang RJ, Smith KM, Brown BJ, Hunter-Smith DJ. Breast Reconstruction Post Mastectomy: Patient Satisfaction and Decision Making. *Ann Plast Surg.* 2016 Jun;76(6):640–644. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000242>

18. Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(10):3100–3105.

<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5443-5>

19. Leyngold MM. Is Unipedicled Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap Obsolete Owing to Superiority of DIEP Flap? *Ann Plast Surg.* 2018 Jun;80(6S Suppl 6):S418–S420.

<https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001319>

20. Seidenstuecker K, van Waes C, Munder BI, Claes KEY, Witzel C, Roche N, et al. DIEAP flap for safe definitive autologous breast reconstruction. *Breast.* 2016 Apr;26:59–66.

<https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.12.005>

21. Saint-Cyr M, Chang DW, Robb GL, Chevray PM. Internal mammary perforator recipient vessels for breast reconstruction using free TRAM, DIEP, and SIEA flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Dec;120(7):1769–1773.

<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000287132.35433.d6>

22. Jeong W, Lee S, Kim J. Meta-analysis of flap perfusion and donor site complications for breast reconstruction using pedicled versus free TRAM and DIEP flaps. *Breast.* 2018 Apr;38:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.003>

23. Grünherz L, Keijzer W, Uyulmaz S, Fertsch S, Imhof L, Käser S, et al. Donor site aesthetics and morbidity after DIEP flap breast reconstruction-A retrospective multicenter study. *Breast J.* 2020 Oct;26(10):1980–1986. <https://doi.org/10.1111/tbj.14003>

24. Alderman AK, Atisha D, Streu R, Salem B, Gay A, Abrahamse P, et al. Patterns and correlates of postmastectomy breast reconstruction by U.S. Plastic surgeons: results from a national survey. *Plast Reconstr Surg.* 2011 May;127(5):1796–1803.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820cf183>

25. Hu ES, Pusic AL, Waljee JF, Kuhn L, Hawley ST, Wilkins E, et al. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jul;124(1):1–8.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ab10b2>

26. Macadam SA, Zhong T, Weichman K, Papsdorf M, Lennox PA, Hazen A, et al. Quality of Life and Patient-Reported Outcomes in Breast Cancer Survivors: A Multicenter Comparison of Four Abdominally Based Autologous Reconstruction Methods. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Mar;137(3):758–771.

<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000479932.11170.8f>

27. Pusic AL, Matros E, Fine N, Buchel E, Gordillo GM, Hamill JB, et al. Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2499–2506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.9561>

Информация об авторах:

Дуадзе Илона Селимовна* – аспирант кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-584X>, SPIN: 4663-9473, AuthorID: 1101806

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович – д.м.н., доцент кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, про-

фессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248

Сухотко Анна Сергеевна – к.м.н., врач-онколог онкохирургического отделения №71 ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина ДЗМ, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-5919>, SPIN: 2391-6469, AuthorID: 812052

Старкова Марианна Валентиновна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>, SPIN: 7758-8806, AuthorID: 973557

Усов Федор Николаевич – к.м.н., врач-онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>, SPIN: 9254-2294, AuthorID: 778307

Багдасарова Дарья Валерьевна – аспирант МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840

Джабраилова Джамил Шринбековна – врач-онколог общеклинического отдела МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7283-2530>, SPIN: 7557-6089, AuthorID: 1065769

Хакимова Шахноз Голибовна – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и курса онкологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6660-4649>, SPIN: 6619-6957, AuthorID: 1000839

Information about authors:

Ilova S. Duadze* – PhD student at the Department of Oncology, Radiology and Plastic Surgery of the Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-584X>, SPIN: 4663-9473, AuthorID: 1101806

Aziz D. Zikiryakhodzhaev – Dr. Sci. (Med.), associate Professor at the Department of Oncology, Radiology and Plastic Surgery of the Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the breast and skin P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, Professor of the Department of Oncology and Radiology Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248

Anna S. Sukhotko – Cand. Sci. (Med.), MD, oncologist of the oncosurgical department №71 S.P.Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-5919>, SPIN: 2391-6469, AuthorID: 812052

Marianna V. Starkova – Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic surgery of the breast and skin P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>, SPIN: 7758-8806, AuthorID: 973557

Fedor N. Usov – Cand. Sci. (Med.), MD, oncologist at the Department of Oncology and reconstructive plastic surgery of the breast and skin P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>, SPIN: 9254-2294, AuthorID: 778307

Daria V. Bagdasarova – PhD student P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840

Dzhamilya Sh. Dzhabrailova – MD, oncologist at the general clinical department P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7283-2530>, SPIN: 7557-6089, AuthorID: 1065769

Shakhnoza G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Oncology Course, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6660-4649>, SPIN: 6619-6957, AuthorID: 1000839



О МЕХАНИЗМАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ТРОПОЛОНОВОГО РЯДА

Г.В.Жукова*, Е.А.Лукбанова, Т.П.Протасова, Е.В.Заикина, А.А.Киблицкая

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

В обзоре приведены сведения о механизмах противоопухолевого действия природных и синтетических соединений трополонового ряда, полученные в течение последних 30 лет в исследованиях на культурах клеток и, в меньшей степени, в экспериментах *in vivo*. Интерес к данной группе веществ обусловлен острой потребностью клинической онкологии в средствах, эффективно повреждающих злокачественные клетки и, одновременно, безопасных для здоровых тканей. Наиболее полно изучены процессы, реализующие эффекты колхицина, хинокитиола (β -туй-яплицина) и некоторых их дериватов (производные бистрополонна, α -замещенные трополоны и др). При этом были выявлены более многочисленные механизмы реализации противоопухолевого действия хинокитиола и его производных по сравнению с колхицином. Помимо нарушения формирования веретена деления, показанного для колхицина и колхамина, описаны такие явления, как каспазо-зависимый апоптоз и некоторые другие виды апоптоза, аутофагия, ограничение митохондриального метаболизма, повреждение и деметилирование ДНК, ускоренное старение малигнизированных клеток и проч.

Показана перспективность использования производных 2-хинолил 1,3-трополона и связь их противоопухолевого действия с индукцией апоптоза и изменением активности сигнального пути ERK в некоторых типах малигнизированных клеток. Полученные результаты свидетельствуют о многообразии возможных путей влияния трополонов на состояние злокачественных клеток, условия реализации каждого из которых нуждаются в уточнении, особенно при дефиците сведений о процессах *in vivo*.

В обзоре использованы сведения литературы, представленной в базах данных Scopus, WoS, Pubmed. 35 % работ опубликовано за последние 5 лет.

Ключевые слова:

трополоны, злокачественные клетки, ксенографты опухолей человека, ингибирование злокачественного роста, апоптоз, аутофагия, клеточный цикл.

Для цитирования

Жукова Г.В., Лукбанова Е.А., Протасова Т.П., Заикина Е.В., Киблицкая А.А. О механизмах противоопухолевого действия соединений трополонового ряда. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 118-132. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-11>

Для корреспонденции

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Информация о финансировании. Работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 13.03.2021, Рецензия (1) 09.04.2021, Рецензия (2) 26.07.2021, Опубликовано 24.09.2021

ON MECHANISMS OF ANTITUMOR ACTION OF TROPOLON SERIES COMPOUNDS

G.V.Zhukova*, E.A.Lukbanova, T.P.Protasova, E.V.Zaikina, A.A.Kiblitckaya

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

The review provides information on the mechanisms of the antitumor action of natural and synthetic compounds of the tropolone series, obtained over the past 30 years in studies on cell cultures and, to a lesser extent, in *in vivo* experiments. Interest in this group of substances is due to the urgent need of clinical oncology for drugs that effectively damage malignant cells and, at the same time, are safe for healthy tissues. The processes that realize the effects of colchicine, hinokithiol (β -tuyaplicin) and some of their derivatives (derivatives of bistropolone, α -substituted tropolones, etc.) have been studied most fully. Herewith, more numerous mechanisms of realization of the antitumor effect of hinokithiol and its derivatives were revealed in comparison with colchicine. In addition to the disruption in the formation of the cell division spindle, shown for colchicine and colchamine, such phenomena as caspase-dependent apoptosis and some other types of apoptosis, autophagy, limitation of mitochondrial metabolism, DNA damage and demethylation, and accelerated aging of malignant cells etc. have been described. The promising properties of 2-quinolyl 1,3-tropolone derivatives have been shown, and the relationship of their antitumor effect with the induction of apoptosis and changes in the activity of the ERK signaling pathway in some types of malignant cells have been revealed. The results indicate a multiplicity of possible ways of the influence of tropolones on the state of malignant cells, the conditions for the implementation of ones need to be clarified, especially with a lack of information about *in vivo* processes. The review includes information from the literature presented in the Scopus, WoS, Pubmed databases. 35 % of articles have been published in the last 5 years.

Keywords:

tropolones, malignant cells, xenografts of human tumors, inhibition of malignant growth, apoptosis, autophagy, cell cycle.

For citation

Zhukova G.V., Lukbanova E.A., Protasova T.P., Zaikina E.V., Kiblitckaya A.A. On mechanisms of antitumor action of tropolon series compounds. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 118-132. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-11>

For correspondence

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Information about funding. The work was supported by the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 13.03.2021, Review (1) 09.04.2021, Review (2) 26.07.2021, Published 24.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

К наиболее значительным проблемам химиотерапии опухолей относятся развитие осложнений, вследствие токсического влияния противоопухолевых препаратов на здоровые органы и ткани [1], а также формирование лекарственной резистентности [2]. Это определяет актуальность поиска новых противоопухолевых средств, эффективных в отношении злокачественных клеток и не оказывающих повреждающего действия на здоровые ткани [3–5].

Последние годы прошлого столетия ознаменовались всплеском интереса зарубежных ученых к изучению противоопухолевой эффективности алкалоидов трополонового ряда, демонстрировавших избирательную токсичность в отношении клеток злокачественных опухолей [6–8]. Исследования были продолжены в начале 21 века. Были разработаны новые подходы к синтезу этих веществ и получены сведения о молекулярно-клеточных изменениях, сопровождающих их действие на опухоли. Анализ этих сведений является необходимым этапом при разработке методов противоопухолевого лечения, сочетающих высокую эффективность с низкой токсичностью по отношению к нормальным тканям.

Целью обзора явился систематический анализ сведений литературы о механизмах противоопухолевого влияния природных и синтетических соединений трополонового ряда на культуры злокачественных клеток и ксенографты опухолей человека у иммунодефицитных лабораторных животных.

1. Противоопухолевые эффекты трополонов природного происхождения и сведения о механизмах их влияния на злокачественные клетки *in vitro* и *in vivo*

Как известно, трополоны, или алкалоиды трополонового ряда, составляют большую и разнообразную по структурным характеристикам группу природных и синтетических небензоидных ароматических соединений, имеющих семичленное кольцо и отличающихся высокой биологической активностью [9–11]. Наиболее известные в настоящее время трополоны природного происхождения – колхицин, колхамин и β -туйяплицин (хинокитиол) – обладают широким спектром фармакологической активности и демонстрируют выраженные антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, противовоспалительные, антиоксидантные и противоопухолевые свойства [12–14].

1.1. Тропоноиды. Колхицин и колхамин

Давно известным и наиболее изученным представителем природных трополоновых алкалоидов

является колхицин, который выделяют из растений нескольких родов семейства Мелантиевые (Melanthiaceae), включающих безвременник осенний (*Colchicum autumnale* L.) как наиболее известный источник его получения [15]. Колхицин относится к тропоноидам – производным трополона, в которых семичленное кольцо конденсировано с бензольным [6]. Он способен оказывать прямое антимиотическое действие путем связывания с белком тубулином, образующим микротрубочки, что препятствует формированию веретена деления и приводит к блокированию клеточного цикла на стадии метафазы [16–18]. Кроме того, способность колхицина увеличивать количество свободного тубулина обуславливает ограничение митохондриального метаболизма в злокачественных клетках за счет ингибирования потенциал-зависимых анионных каналов митохондриальной мембраны [19]. В то же время, несмотря на то, что микротрубочки являются идеальной мишенью для противоопухолевых препаратов, заметное антипролиферативное действие как *in vitro*, так и *in vivo*, колхицин может проявлять только при его использовании в относительно больших дозах [20]. При этом результаты экспериментов на иммунодефицитных мышах с подкожными ксенографтами злокачественных опухолей человека свидетельствуют о возможности торможения роста опухолей, но не их регрессии, под влиянием колхицина, и указывают на целесообразность его применения в онкологии с паллиативной целью. В частности, была показана эффективность колхицина в отношении рака желудка при его использовании в клинически приемлемых дозах *in vitro* и *in vivo*. В последние годы были уточнены некоторые детали процесса взаимодействия колхицина с тубулином, указывающие на значение диаметра катиона металла для развития нарушения полимеризации тубулина и деформации цитоскелета [21].

Другим известным тропоноидом является колхамин (демекольцин). Колхамин, как и колхицин, относится к алкалоидам безвременника великолепного. Механизм его антимиотического действия так же, как и в случае колхицина, обусловлен взаимодействием с тубулином, приводящим к дезагрегации митотического аппарата. При этом цитотоксичность колхамина в 7–8 раз ниже, чем у колхицина [22]. В настоящее время данное соединение в онкологии используется только как средство для наружного применения при раке кожи и не рассматривается в качестве перспективного противоопухолевого фактора.

1.2. Терпеновые трополоны. Туйяплицины.

На современном этапе наибольший интерес из известных соединений трополонового ряда вызы-

вает хинокитиол, или β -туйяплицин, природное соединения, получаемое из древесины *Chymacyparis taiwanensis* и некоторых других представителей семейства кипарисовых [23, 24]. Была показана избирательная цитотоксическая активность хинокитиола в отношении целого ряда линий малигнизированных клеток, а также их ксенографтов, растущих у иммунодефицитных животных. Так, противоопухолевое действие хинокитиола и его ближайших аналогов (при отсутствии заметного повреждающего влияния на нормальные клетки) было отмечено в отношении клеток рака желудка [23], толстой кишки [25, 26], аденокарциномы легких [8], рака молочной железы [27], гепатоцеллюлярного рака [28] и некоторых других. При этом выраженность эффекта зависела от дозы и типа малигнизированных клеток [24]. В частности, обращала на себя внимание высокая чувствительность к действию хинокитиола клеток линии рака желудка человека КАТО-III [23, 29]. При этом сравнение действия хинокитиола с влиянием известного противоопухолевого средства растительного происхождения, винкристина, на ту же культуру клеток, свидетельствовало о более высокой эффективности хинокитиола [29]. Заметные эффекты рассматриваемого соединения были отмечены и в экспериментах *in vivo* у иммунодефицитных животных с ксенографтами опухолей человека на основе установленных линий малигнизированных клеток [25, 27, 29]. В этих случаях наиболее высокая чувствительность к действию хинокитиола наблюдалась у ксенотрансплантатов аденокарциномы легкого H1975, рост которых был заторможен, примерно, в 2 раза при внутрибрюшинных инъекциях данного вещества в ежедневной дозе 2–10 мг/кг [8].

Следует заметить, что, в отличие от колхицина и колхамина, хинокитиол относится не к тропоноидам, а к монотерпеноидам. Данное соединение имеет только одну циклическую структуру – семичленное трополоновое кольцо – и является более низкомолекулярным веществом по сравнению с колхицином и колхаминном [6]. Различия химического строения, очевидно, обуславливают и различия механизмов противоопухолевого действия соединений трополонового ряда. В отличие от антимиотического механизма, связанного с блокированием веретена деления, установленного для колхицина, в случае хинокитиола имеются сведения о целом ряде путей и процессов, которые могут приводить к ингибированию злокачественного роста *in vitro* и *in vivo* при использовании данного соединения в разных дозах.

Так, о способности хинокитиола индуцировать каспазозависимый апоптоз малигнизированных клеток было известно еще в конце прошлого века [30]. Исследования последних 10 лет свидетельствуют о про-

граммируемой клеточной гибели при использовании хинокитиола не только в клеточных культурах, но и в ксенографтах злокачественных опухолей человека, развивающихся у иммунодефицитных животных [25]. При этом было показано, что нередко одновременно с апоптозом могут быть запущены и другие механизмы элиминации различных злокачественных клеток – аутофагия, блокирования S-фазы клеточного цикла, повреждение ДНК и ее деметилирование [25, 26, 28]. В ряде исследований были отмечены также и комбинации различных противоопухолевых процессов, не включающие апоптоз (деметилирование и другие повреждения ДНК, аутофагия, ускоренное старение клеток) [8, 31]. При этом вызвали особый интерес сведения об ускоренном старении клеток, устойчивых к таргетному препарату, свидетельствующие о перспективности применения хинокитиола для преодоления лекарственной резистентности.

Были описаны также и монопроцессы, лежащие в основе эффектов хинокитиола, связанные с повреждением ДНК, блокированием ее репарации, деметилированием, ингибированием обновления популяции стволовых злокачественных клеток [27, 32]. Необходимо отметить результаты исследований, свидетельствующие о регуляторном характере некоторых механизмов, обеспечивающих противоопухолевое действие хинокитиола. Так была показана связь эффектов β -туйяплицина с нарушением передачи злокачественным клеткам гормональных сигналов [33] и влияния факторов роста [34], снижением активности матриксных металлопротеиназ и повышением активности супероксиддисмутазы [35], нарушением синтеза меланина в клетках меланомы [36]. Таким образом, был описан широкий круг процессов, запускаемых хинокитиолом, различающихся по характеру и точкам приложения, но приводящих к аналогичному результату – ингибированию роста злокачественных клеток.

В экспериментах *in vivo* на иммунодефицитных мышях (NOD-SCID и Balb/c nude) с подкожными ксенографтами различных злокачественных опухолей человека выраженность эффектов хинокитиола варьировала в широких пределах, что, очевидно, зависело от типа опухоли и режима использования данного трополона. Так, в случае ксенотрансплантатов аденокарциномы легкого H1975, резистентной к gefitinibu, было отмечено, примерно, двукратное торможение роста опухоли [31], тогда как в случае гепатоцеллюлярной карциномы применение хинокитиола вызывало торможение роста опухоли в 6 раз [28]. Было отмечено сходство механизмов противоопухолевых эффектов рассматриваемого фактора при его действии *in vitro* и *in vivo* [27, 28, 31]. При этом количество выявленных путей влияния хинокитиола

на рост клеток в культуре и на развитие подкожных ксенографтов могло отличаться [28, 31].

В связи с весьма значительным противоопухолевым потенциалом хинокитиола возник интерес к родственным ему соединениям. Так, группа японских ученых провела изучение эффектов на различные линии злокачественных клеток некоторых трополонов – гамма-туяплицина, бета-долабрина и 4-ацетилтрополона – которые, наряду с хинокитиолом, входят в состав древесины туефика японского (*Thujaopsis dolabrata* SIEB. et Zucc. *hondai* MAKINO) [23, 29]. В случае использования 4-ацетилтрополона в определенных дозах была показана весьма значительная его противоопухолевая активность, превосходящая эффекты таких известных противоопухолевых факторов растительного происхождения, как подофиллотоксин, винкристин и винбластин [29]. А гамма-туяплицин и бета-долабрин в ряде случаев продемонстрировали более выраженное противоопухолевое действие, чем хинокитиол [23]. К сожалению, нам не удалось найти более поздних работ этих или других авторов, посвященных изучению биологических механизмов полученных эффектов. В то же время, результаты приведенных исследований послужили основанием для заключения о том, что, по крайней мере, часть механизмов цитотоксического действия соединений, родственных хинокитиолу, обусловлена хелатированием металла между карбонильной группой в С-1 и гидроксильной группой в С-2 в трополонном скелете этих молекул, а также о том, что вклад ацетильной группы в С-4 в биологическую активность изученных трополонов меньше, чем вклад изопропильной группы в этом положении.

В последние годы появляются сведения о противоопухолевой активности и некоторых других терпеновых трополонов природного происхождения. Так, были показаны выраженные эффекты тетратерпеноида бис-трополона гукуленина А, полученного из морской губки, в отношении некоторых линий рака яичников человека, а также подкожно трансплантированных ксенографтов на основе установленной культуры А2780 у иммунодефицитных мышей. Результаты аннексинового теста указывали на апоптотический механизм гибели клеток рака яичников под влиянием этого соединения. Кроме того, гукуленин А запускал активацию каспаз-3, -8 и -9, а ингибиторы каспаз ослабляли индуцированную гукуленином А гибель клеток линии А2780 [37]. Таким образом, по современным данным, реализация противоопухолевого влияния гукуленина А так же, как и во многих случаях использования хинокитиола, была связана с индукцией каспазозависимого апоптоза злокачественных клеток. В то же время можно предположить существование и других механизмов повреждающего

влияния гукуленина А и родственных ему факторов на злокачественные опухоли. Так, ранее было показано, что в основе лечебных эффектов некоторых производных бис-трополона на мышей с лейкозом Р388 лежит их ингибирующее действие на репарацию ДНК, связанное со снижением активности внутриклеточной рибонуклеотидредуктазы [38].

2. Изучение эффектов трополонов синтетического происхождения. Противоопухолевое действие и сведения о реализующих его механизмах

Как известно, алгоритм создания синтетических аналогов перспективных противоопухолевых факторов природного происхождения на предварительном этапе включает построение модели, отражающей связь между структурой и возможными биологическими свойствами вещества. Такой подход используется и при формировании структуры соединений трополонового ряда, способных оказывать выраженное повреждающее влияние на злокачественные клетки [39]. В настоящее время разработан ряд методов синтеза трополонов, позволяющих получить широкий спектр соединений, проявляющих различные биологические свойства.

2.1. β - и α -замещенные трополоны

Как уже было отмечено, хинокитиол (β -туяплицин) имеет только семичленное кольцо. Была показана противоопухолевая активность некоторых его синтетических дериватов. Так, соединения, имеющие бензольное кольцо, связанное с атомом углерода семичленного кольца в β -положении, оказались весьма эффективными в отношении малигнизированных лимфобластов. В частности, была показана элиминация клеток Т-клеточного лейкоза Jurkat за счет избирательного ингибирующего действия рассматриваемых соединений на активность гистоновых деацетилаз (HDAC) [40].

В отличие от β -замещенных природных и синтетических трополонов, их α -замещенные аналоги изучены мало. Были синтезированы α -замещенные трополоны – 2-гидрокси-7 – (нафталин-2-ил) циклогепта-2,4,6-триен-1-он (α -нафтил трополон) и родственный ему α -бензодиоксиниловый аналог – и проведено исследование их антипролиферативных свойств [41]. Была показана способность указанных соединений в наномолярных концентрациях подавлять рост лимфоцитарных лейкозных клеток (но не здоровых клеток крови) путем дозозависимо индуцируемого апоптоза. При этом проапоптотические эффекты α -замещенных трополонов не проявлялись, если имела место предварительная обработка лейкозных клеток ингибитором каспаз. Таким образом,

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

| № | Источник / Origin | Вещество / Agent | Опухолевый материал/модель / Tumor sample/model | Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action |
|--------------------------|----------------------------------|--|---|---|
| Колхицин / Colchicine | | | | |
| 1 | Lin Z.-Y., et al, 2016 [20] | Колхицин / Colchicine | Линии клеток рака желудка человека AGS и NCI-N87 / Human gastric cancer cell lines AGS and NCI-N87 | Связывание с белком тубулином → нарушение процессов формирования веретена деления → блокирование клеточного цикла на стадии метафазы. / Binding to the protein tubulin → violation of the processes of formation of the division spindle → blocking of the cell cycle at the metaphase stage |
| 2 | Maldonado E.N., et al, 2010 [19] | Колхицин / Colchicine | Линии клеток злокачественных опухолей печени, легких, головы и шеи человека: HepG2, A549, UMI-SCC-1 / Cell lines of malignant tumors taken of a human liver, lungs, head and neck: HepG2, A549, UMI-SCC-1 | Ограничение митохондриального метаболизма в злокачественных клетках за счет ингибирования потенциал-зависимых анионных каналов митохондриальной мембраны / Restriction of mitochondrial metabolism in malignant cells due to inhibition of potential-dependent anion channels of the mitochondrial membrane |
| 3 | Kurek J., et al, 2019 [21] | Комплексы колхицина с перхлоратами и йодидами / Colchicine complexes with perchlorates and iodides | Линии аденокарциномы яичника человека SKOV-3; линии клеток рака молочной железы MDA-MB-231 / Human ovarian adenocarcinoma lines SKOV-3; breast cancer cell lines MDA-MB-231 | Реализация механизма биологического действия колхицина (нарушение полимеризации тубулина, деформация цитоскелета, нарушение формирования веретена деления) зависит от диаметра катиона металла в комплексе колхицин-тубулин / The implementation of the mechanism of biological action of colchicine (violation of tubulin polymerization, deformation of the cytoskeleton, violation of the formation of the fission spindle) depends on the diameter of the metal cation in the colchicine-tubulin complex |
| Хиноктиол / Quinocithiol | | | | |
| 4 | Ido Y., et al, 1999 [30] | Хиноктиол / Quinocithiol | Клетки тератокарцинома мыши F9 / F9 mouse teratocarcinoma cells | Дозозависимый каспазо-3 – индуцированный апоптоз / Dose-dependent caspase-3-induced apoptosis |
| 5 | Liu S. et al, 2006 [33] | Хиноктиол / Quinocithiol | Линии клеток рака простаты человека LNCaP и PC-3 / Human prostate cancer cell lines LNCaP and PC-3 | Подавление андроген-опосредованного роста клеток и андроген-стимулированного синтеза ДНК, значительное подавление экспрессии мРНК и белка андрогенового рецептора, ПСА, блок связывания синтетического андрогена с рецептором / Suppression of androgen-mediated cell growth and androgen-stimulated DNA synthesis, significant suppression of the expression of mRNA and protein of the androgen receptor, PSA, block of binding of synthetic androgen to the receptor |
| 6 | Lee Y.-S., et al, 2013 [25] | Хиноктиол / Quinocithiol | - Клеточные линии рака толстого к-ка человека HCT-116 и SW-620 / HCT-116 and SW620 human colon cancer cell lines - Подкожные ксенотрансплантаты на мышах BALB / c-nude / Subcutaneous xenografts on BALB / c-nude mice | - Остановка S-фазы клеточного цикла и каспазозависимый апоптоз, индуцируемые повышением экспрессии p21 (ингибитора Cdk): снижение экспрессии циклина A, циклина E и Cdk2 → остановка клеточного цикла; индукция расщепления каспаз-9 и -3 → апоптоз / Cell cycle S-phase arrest and caspase-dependent apoptosis induced by increased expression of p21 (Cdk inhibitor): decreased expression of cyclin A, cyclin E and Cdk2 → cell cycle arrest; induction of cleavage of caspases-9 and -3 → apoptosis - Специально механизм не исследован; отмечено снижение массы опухоли под влиянием хиноктиола в дозе 100 мг/кг / The mechanism has not been studied specifically; there was a decrease in tumor mass under the influence of quinocithiol at a dose of 100 mg/kg |

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

| № | Источник / Origin | Вещество / Agent | Опухолевый материал/модель / Tumor sample/model | Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action |
|----|--------------------------------|---------------------------|---|---|
| 7 | Li L.-H., et al, 2014 [31] | Хинокитиол / Quinocithiol | - 6 клеточных линий аденокарциномы легкого человека: A549, H1975 (устойчивая к gefitinibu), H1299, H3255, PC9 и PC9-IR (устойчивая к gefitinibu) / 6 human lung adenocarcinoma cell lines: A549, H1975 (resistant to gefitinib), H1299, H3255, PC9 and PC9-IR (resistant to gefitinib) | - Ингибирование пролиферации клеток с p53-независимой реакцией на повреждение ДНК, аутофагия, остановка клеточного цикла в S-фазе, старение клеток рака легкого, устойчивого к gefitinibu / Inhibition of cell proliferation with a p53-independent response to DNA damage, autophagy, cell cycle arrest in the S-phase, aging of gefitinib-resistant lung cancer cells - Повреждение ДНК и аутофагия (снижение объема опухоли, примерно, до 48 % от показателя в контроле, при использовании доз 2 мг/кг или 10 мг/кг внутривенно в течение 2-3 недель) / DNA damage and autophagy (reduction of the tumor volume, approximately, to 48 % of the indicator in the control, when using doses of 2 mg/kg or 10 mg/kg intraperitoneal for 2-3 weeks) |
| 8 | Huang Ch.-H., et al, 2015 [35] | Хинокитиол / Quinocithiol | Клетки меланомы B16-F10, модуляция факторов инвазии опухоли – матриксных металлопротеиназ (MMPs), антиоксидантных ферментов <i>in vitro</i> / B16-F10 melanoma cells, modulation of tumor invasion factors-matrix metalloproteinases (MMPs), antioxidant enzymes <i>in vitro</i> | Подавление активности MMPs 9/2 и повышение активности ферментов каталазы и СОД / Suppression of the activity of MMPs 9/2 and increased activity of catalase and SOD enzymes |
| 9 | Tsao Y.-T., et al, 2016 [36] | Хинокитиол / Quinocithiol | Клетки мышинной меланомы B16F10, культивируемые <i>in vitro</i> / Mouse melanoma B16F10 cells cultured <i>in vitro</i> | Подавление биосинтеза меланина: ингибирование активности тирозиназы путем изменения активности сигнального пути AKT / mTOR / Suppression of melanin biosynthesis: inhibition of tyrosinase activity by changing the activity of the AKT / mTOR signaling pathway |
| 10 | Tu D.G., et al, 2016 [34] | Хинокитиол / Quinocithiol | Стволовые/прогениторные клетки рака молочной железы человека (маммосферы) / Human breast cancer stem/progenitor cells (mammospheres) | Деградация рецептора EGFR / Degradation of the EGFR receptor |
| 11 | Chen S.-M., et al, 2017 [27] | Хинокитиол / Quinocithiol | - Стволовые / прогениторные клетки рака молочной железы человека (маммосферы) / Human breast cancer stem/progenitor cells (mammospheres) - Ксенотрансплантаты опухоли молочной железы человека у мышей NOD-SCID с ИГХ определением экспрессии BMI1 или ALDH1A1 с помощью поликлональных кроличьих антител / Xenografts of human breast tumors in NOD-SCID mice with IHC determination of BMI1 or ALDH1A1 expression using polyclonal rabbit antibodies | - Активация онкосупрессорной miR-494-3p → подавление экспрессии BMI1, белка, контролирующего активность регуляторов клеточного цикла; ингибирует самообновление стволовых опухолевых клеток / Activation of oncosuppressive miR-494-3p → suppression of the expression of BMI 1, a protein that controls the activity of cell cycle regulators; inhibits the self-renewal of stem tumor cells - Снижение экспрессии BMI1 и ALDH1A1 / Decreased expression of BMI 1 and ALDH1A1 Хинокитиол может воздействовать на BCSC <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> за счет активации miR-494-3p, ингибируя экспрессию BMI1 / Quinocithiol can affect BCSC <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> by activating miR-494-3p, inhibiting the expression of BMI1 |

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

| № | Источник / Origin | Вещество / Agent | Опухолевый материал/модель / Tumor sample/model | Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action |
|--|-------------------------------|--|--|--|
| 12 | Seo J., et al, 2017 [26] | Хиноктиол / Quinocithiol | Клетки линий рака толстой кишки, HCT-116 и SW480 / HCT-116 and SW480 human colon cancer cell | Апоптоз и остановка клеточного цикла; деметилирование ДНК путем ингибирования экспрессии DNMT1и UHRF1 / Apoptosis and cell cycle arrest; DNA demethylation by inhibiting the expression of DNMT1 and UHRF1 |
| 13 | Zhang G., et al, 2019 [28] | Хиноктиол / β-туяплицин / Quinocithiol / β-tuayaplicin | - Клетки линии гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 / Hepatocellular carcinoma HepG2 cells - Подкожные ксенографты мышей BALB/c nude / Subcutaneous xenografts of BALB/c nude mice | - Аутофагия, опосредованная ROS, путем ингибирования сигнального пути Akt-mTOR; - Апоптоз, опосредованный митохондриально-зависимым путем; - Остановка S-фазы клеточного цикла, обусловленная повышенной экспрессией p21 и снижением экспрессии CDK7, Cyclin D1 и Cyclin A2 / - ROS-mediated autophagy by inhibiting the Akt-mTOR signaling pathway; - Apoptosis mediated by the mitochondrial-dependent pathway; - Stopping of the S-phase of the cell cycle due to increased expression of p21 and decreased expression of CDK7, Cyclin D1 and Cyclin A2 - Выраженное торможение роста (до 16% от объема опухоли в контроле), опосредованное активацией p38 / ERK MAPK и супрессией Akt / Significant inhibition of growth (up to 16% of the tumor volume in the control), mediated by activation of p38 / ERK MAPK and suppression of Akt |
| Другие производные трополонового ряда / Other derivatives of the tropolone row | | | | |
| 14 | Yamato M., et al, 1992 [38] | Производные бистрополона / Bistropolone derivatives | Лейкоз мышей P388, <i>in vivo</i> / Leukemia of mice P388, <i>in vivo</i> | Ингибируют внутриклеточную рибонуклеотидредуктазу посредством хелатирования с двумя катионами железа в двух активных центрах фермента / Inhibition of the intracellular ribonucleotide reductase by chelation with two cations of the glands in the two active centers of the enzyme |
| 15 | Опопье S.N., et al, 2014 [40] | Синтетические туйяплицины. Имеющие бензолное кольцо, связанное с атомом углерода трополонового кольца в β-положении / Synthetic tuayaplycins. having a benzene ring bound to the carbon atom of the tropolone ring in the β-position | Клетки Т-клеточного лейкоза Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия) / Jurkat T-cell leukemia cells (T-lymphoblastic leukemia) | Избирательное воздействие на деацетилазы гистонов (HDAC): ингибирование активности HDAC → накопление ацетилированных белков (включая гистоны) → транскрипционная активация генов-супрессоров опухоли → дифференцировка и апоптоз малгнизированных лимфобластов. Механизм отличается от механизма действия вориностата / Selective effect on histone deacetylases (HDAC): inhibition of HDAC activity → accumulation of acetylated proteins (including histones) → transcriptional activity of tumor suppressor genes → differentiation and apoptosis of malignated lymphoblasts. The mechanism differs from the mechanism of action of vorinostat |

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

| № | Источник / Origin | Вещество / Agent | Опухолевый материал/модель / Tumor sample/model | Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action |
|----|--------------------------------------|--|--|--|
| 16 | Li, et al, 2016 [41] | α-замещенные трополоны / α-substituted tropolones | Лимфоцитарные лейкозные клетки / Lymphocytic leukemic cells | Каспазозависимый апоптоз / Caspase-dependent apoptosis |
| 17 | Haney S.L., et al, 2017 [42] | α-замещенные трополоны / α-substituted tropolones | 3 линии клеток множественной миеломы / 3 multiple myeloma cell lines | Способствуют апоптозу через различные механизмы: 1) каспазозависимый апоптоз; 2) апоптоз, связанный со стрессом эндоплазматического ретикулума и откликом неструктурированных белков (реакцией на несвернутые белки) / Promote apoptosis through various mechanisms: 1) caspase-dependent apoptosis; 2) apoptosis associated with stress of the endoplasmic reticulum and the response of unstructured proteins (reaction to non-folded proteins) |
| 18 | Gusakov E.A., et al, 2021 [45] | Производные 2-хинолил-1,3- трополона / Derivatives of 2-quinolyl-1,3- tropolone | Линии рака яичников OVCAR-8 и рака толстой кишки НСТ 116 / Ovarian cancer OVCAR-8 and colon cancer НСТ 116 lines | Индукция апоптоза и изменение активности сигнального пути ERK / Induction of apoptosis and changes in the activity of the ERK signaling pathway |

α -замещенные трополоны способны активировать каспазозависимый апоптоз лейкозных лимфоцитов.

Далее было высказано предположение об эффективности α -замещенных трополонов в отношении множественной миеломы. И была показана способность одного из синтезированных аналогов (МО-ОН-Nар), отличавшегося низкой токсичностью (IC50 1–11 мкМ/л), вызывать апоптоз в клеточной культуре множественной миеломы в зависимости от его концентрации [42]. При этом была отмечена индукция каспазозависимого апоптоза, а также получены результаты, указывающие на способность исследованного соединения вызывать апоптоз, обусловленный активизацией и других сигнальных путей. В частности, МО-ОН-Nар увеличивал экспрессию маркеров, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума и реакцией на несвернутые белки. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения α -замещенных трополонов в качестве противомиеломных агентов.

2.2. Эффекты производных 2-хинолил-1,3-трополона

Представлял интерес вопрос о противоопухолевом потенциале мало изученных соединений, относящихся к 1,3-трополоновым системам, известными природными представителями которых являются биологически активные стипитатовая и пуберуловая кислоты [43]. Были разработаны методы синтеза и показано цитотоксическое влияние на линии малигнизированных клеток молочной железы, легких и печени [бензо[b][1,4]оксазепино [7,6,5-де]хинолин-2-ил]-1,3-трополонов [44]. На следующем этапе были проведены синтез и развернутое тестирование целой серии новых производных 2-хинолил-1,3-трополона в отношении их влияния на малигнизированные клетки шести линий рака яичников, толстой кишки, легких и поджелудочной железы [45]. Были выделены производные с наиболее значительной противоопухолевой активностью, выраженность которой варьировала в зависимости от тестируемой клеточной линии. Была показана связь механизмов цитотоксического действия исследованных соединений с индукцией апоптоза и изменени-

ем активности сигнального пути ERK в клетках рака яичников и толстой кишки. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности гетероциклических 2-хинолил-1,3-трополонов для разработки новых эффективных противоопухолевых средств.

В таблице 1 представлены сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда, которые обсуждались в данной работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющихся в современной литературе сведений о механизмах противоопухолевого действия природных и синтетических соединений трополонового ряда (в первую очередь, хиноктиола как наиболее изученного фактора), демонстрирующих разнообразные виды биологической активности, приводит нас к заключению о многообразии путей влияния веществ рассматриваемой группы на состояние малигнизированных клеток. По нашему мнению, данное обстоятельство отражает универсальный принцип биологической регуляции, согласно которому в зависимости от условий и состояния биологической системы аналогичный результат может достигаться различными путями [46]. В то же время эффективное использование алкалоидов трополонового ряда в противоопухолевом лечении требует понимания значения и условий реализации каждого из этих путей влияния на злокачественные опухоли, тем более, что процессы, лежащие в основе эффектов этих соединений при их использовании *in vivo* изучены в гораздо меньшей степени, чем механизмы их влияния на клеточные культуры. Несомненная перспективность рассматриваемых факторов обуславливает необходимость дальнейших углубленных исследований с использованием адекватных животных моделей. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает изучение зависимости противоопухолевой эффективности трополонов от дозы и режима их применения, которые могут активизировать различные механизмы их влияния на злокачественные опухоли.

Участие авторов:

Жукова Г.В. – концепция статьи, поиск и анализ источников литературы, написание текста.

Лукбанова Е.А. – поиск и анализ литературы.

Протасова Т.П. – поиск и анализ литературы, написание отдельных фрагментов статьи.

Заикина Е.В. – поиск литературы, техническое редактирование.

Киблицкая А.А. – поиск литературы.

Authors contribution:

Zhukova G.V. – the concept of the article, search and analysis of literature sources, writing the text.

Lukbanova E.A. – looking for literature and analyzing it.

Protasova T.P. – looking for literature and analyzing it, writing individual fragments of the article.

Zaikina E.V. – looking for literature, technical editing.

Kiblitckaya A.A. – looking for literature.

Список литературы

1. Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 22;20(4):957. <https://doi.org/10.3390/ijms20040957>
2. Damia G, Broggin M. Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of DNA Repair. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 20;11(1):119. <https://doi.org/10.3390/cancers11010119>
3. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Maron G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
4. Кит О.И., Шихлярова А.И., Жукова Г.В., Марьяновская Г.Ю., Барсукова Л.П., Коробейникова Е.П. и др. Теоретические и прикладные аспекты активационной терапии. *Cardiometry.* 2015;7:22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
5. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). *Южно-Российский онкологический журнал.* 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>
6. Lloyd D. Carbocyclic Non-Benzenoid Aromatic Compounds. Elsevier. Amsterdam-London-New-York. 1966, 220 p.
7. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 8;351(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>
8. Li L-H, Wu P, Lee J-Y, Li P-R, Hsieh W-Y, Ho C-C, et al. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One.* 2014;9(8):e104203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
9. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem.* 2014 Apr 1;22(7):2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>
10. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2015 Mar 1;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
11. Tkachev VV, Sayapin YuA, Tupaeva IO, Gusakov EA, Shilov GV, Aldoshin SM, et al. Structure of 2-(benzoxazole-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-4-nitro-1,3-tropolone. *J Struct Chem.* 2018 Jan 1;59(1):197–200. <https://doi.org/10.1134/S0022476618010316>
12. Zhao J. Plant troponoids: chemistry, biological activity, and biosynthesis. *Curr Med Chem.* 2007;14(24):2597–2621. <https://doi.org/10.2174/092986707782023253>
13. Shih Y-H, Chang K-W, Hsia S-M, Yu C-C, Fuh L-J, Chi T-Y, et al. *In vitro* antimicrobial and anticancer potential of hinokitiol against oral pathogens and oral cancer cell lines. *Microbiol Res.* 2013 Jun 12;168(5):254–262. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.12.007>
14. Elagawany M, Hegazy L, Cao F, Donlin MJ, Rath N, Tavis J, et al. Identification of 4-isopropyl-thiotropolone as a novel anti-microbial: regioselective synthesis, NMR characterization, and biological evaluation. *RSC Adv.* 2018 Aug 20;8(52):29967–29975. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
15. Çankaya N, Bulduk İ, Çolak AM. Extraction, development and validation of HPLC-UV method for rapid and sensitive determination of colchicine from *Colchicum autumnale* L. Bulbs. *Saudi J Biol Sci.* 2019 Feb;26(2):345–351. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.10.003>
16. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev.* 2008 Jan;28(1):155–183. <https://doi.org/10.1002/med.20097>
17. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage. *Infect Disord Drug Targets.* 2018;18(2):105–121. <https://doi.org/10.2174/1871526517666171017114901>
18. Бурбаева Г.Ш., Андросова Л.В., Савушкина О.К. Связывание колхицина с тубулином в структурах головного мозга в норме и при шизофрении. *Нейрохимия.* 2020;37(2):183–187. <https://doi.org/10.31857/S1027813320010069>
19. Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer Res.* 2010 Dec 15;70(24):10192–10201. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2429>
20. Lin Z-Y, Kuo C-H, Wu D-C, Chuang W-L. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016 Feb;32(2):68–73. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.12.006>
21. Kurek J, Kwaśniewska-Sip P, Myszkowski K, Cofta G, Barczyński P, Murias M, et al. Antifungal, anticancer, and docking studies of colchicine complexes with monovalent metal cation salts. *Chem Biol Drug Des.* 2019 Sep;94(5):1930–1943. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13583>
22. Florian S, Mitchison TJ. Anti-Microtubule Drugs. *Methods Mol Biol.* 2016;1413:403–421. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3542-0_25
23. Matsumura E, Morita Y, Date T, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, et al. Cytotoxicity of the hinokitiol-related compounds, gamma-thujaplicin and beta-dolabrin. *Biol Pharm Bull.* 2001 Mar;24(3):299–302. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.299>
24. Максимов А.Ю., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Гончарова А.С., Лысенко И.Б. и др. Противоопухолевая активность алкалоидов трополонового ряда *in vitro* и *in vivo*. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(2):169. <https://doi.org/10.17513/spno.29722>
25. Lee Y-S, Choi K-M, Kim W, Jeon Y-S, Lee Y-M, Hong J-T, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment. *J Nat Prod.* 2013 Dec 27;76(12):2195–2202. <https://doi.org/10.1021/np4005135>
26. Seo JS, Choi YH, Moon JW, Kim HS, Park S-H. Hinokitiol induc-

- es DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells. *BMC Cell Biol.* 2017 Feb 27;18(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>
27. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H, Lee H-T, Li J-J, Hong G-C, et al. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76057–76068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18648>
28. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
29. Morita Y, Matsumura E, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, Sakagami Y, et al. Biological activity of 4-acetyltropolone, the minor component of *Thujopsis dolabrata* Sleb. et Zucc. *hondai Mak. Biol Pharm Bull.* 2002 Aug;25(8):981–985. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.981>
30. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif.* 1999 Feb;32(1):63–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>
31. Li L-H, Wu P, Lee J-Y, Li P-R, Hsieh W-Y, Ho C-C, et al. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One.* 2014;9(8):e104203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
32. Zhang L, Peng Y, Uray IP, Shen J, Wang L, Peng X, et al. Natural product β -thujaplicin inhibits homologous recombination repair and sensitizes cancer cells to radiation therapy. *DNA Repair (Amst).* 2017 Dec;60:89–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>
33. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 8;351(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>
34. Tu D-G, Yu Y, Lee C-H, Kuo Y-L, Lu Y-C, Tu C-W, et al. Hinokitiol inhibits vasculogenic mimicry activity of breast cancer stem/progenitor cells through proteasome-mediated degradation of epidermal growth factor receptor. *Oncol Lett.* 2016 Apr;11(4):2934–2940. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4300>
35. Huang C-H, Jayakumar T, Chang C-C, Fong T-H, Lu S-H, Thomas PA, et al. Hinokitiol Exerts Anticancer Activity through Downregulation of MMPs 9/2 and Enhancement of Catalase and SOD Enzymes: *In Vivo* Augmentation of Lung Histoarchitecture. *Molecules.* 2015 Sep 25;20(10):17720–17734. <https://doi.org/10.3390/molecules201017720>
36. Tsao Y-T, Huang Y-F, Kuo C-Y, Lin Y-C, Chiang W-C, Wang W-K, et al. Hinokitiol Inhibits Melanogenesis via AKT/mTOR Signaling in B16F10 Mouse Melanoma Cells. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 18;17(2):248. <https://doi.org/10.3390/ijms17020248>
37. Ahn J-H, Woo J-H, Rho J-R, Choi J-H. Anticancer Activity of Gukulenin A Isolated from the Marine Sponge *Phorbasp gukulentensis* *In Vitro* and *In Vivo*. *Mar Drugs.* 2019 Feb 21;17(2):126. <https://doi.org/10.3390/md17020126>
38. Yamato M, Ando J, Sakaki K, Hashigaki K, Wataya Y, Tsukagoshi S, et al. Synthesis and antitumor activity of tropolone derivatives. 7. Bistropolones containing connecting methylene chains. *J Med Chem.* 1992 Jan 24;35(2):267–273. <https://doi.org/10.1021/jm00080a010>
39. Ishihara M, Wakabayashi H, Motohashi N, Sakagami H. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of newly synthesized tropolones determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5). *Anticancer Res.* 2010 Jan;30(1):129–133.
40. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem.* 2014 Apr 1;22(7):2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>
41. Li J, Falcone ER, Holstein SA, Anderson AC, Wright DL, Wiemer AJ. Novel α -substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis. *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt A):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>
42. Haney SL, Allen C, Varney ML, Dykstra KM, Falcone ER, Colligan SH, et al. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
43. Iwatsuki M, Takada S, Mori M, Ishiyama A, Namatame M, Nishihara-Tsukashima A, et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of puberulic acid and its new analogs, vitolins A-C, produced by *Penicillium* sp. FKI-4410. *J Antibiot (Tokyo).* 2011 Feb;64(2):183–188. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.124>
44. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2015;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
45. Gusakov EA, Topchu IA, Mazitova AM, Dorogan IV, Bulatov ER, Serebriiskii IG, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC Adv.* 2021;11(8):4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
46. Thieffry D. Dynamical roles of biological regulatory circuits. *Brief Bioinform.* 2007 Jul;8(4):220–225. <https://doi.org/10.1093/bib/bbm028>

References

- Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 22;20(4):957. <https://doi.org/10.3390/ijms20040957>
- Damia G, Brogginini M. Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of DNA Repair. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 20;11(1):119. <https://doi.org/10.3390/cancers11010119>

3. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Marone G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
4. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Korobeinikova EP, et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry.* 2015;7:22–29. (In Russian). <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
5. Sagakyants A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):36-45. (In Russian). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>
6. Lloyd D. Carbocyclic Non-Benzenoid Aromatic Compounds. Elsevier. Amsterdam-London-New-York. 1966, 220 p.
7. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 8;351(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>
8. Li L-H, Wu P, Lee J-Y, Li P-R, Hsieh W-Y, Ho C-C, et al. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One.* 2014;9(8):e104203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
9. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem.* 2014 Apr 1;22(7):2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>
10. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2015 Mar 1;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
11. Tkachev VV, Sayapin YuA, Tupaeva IO, Gusakov EA, Shilov GV, Aldoshin SM, et al. Structure of 2-(benzoxazole-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-4-nitro-1,3-tropolone. *J Struct Chem.* 2018 Jan 1;59(1):197–200. <https://doi.org/10.1134/S0022476618010316>
12. Zhao J. Plant troponoids: chemistry, biological activity, and biosynthesis. *Curr Med Chem.* 2007;14(24):2597–2621. <https://doi.org/10.2174/092986707782023253>
13. Shih Y-H, Chang K-W, Hsia S-M, Yu C-C, Fuh L-J, Chi T-Y, et al. *In vitro* antimicrobial and anticancer potential of hinokitiol against oral pathogens and oral cancer cell lines. *Microbiol Res.* 2013 Jun 12;168(5):254–262. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.12.007>
14. Elagawany M, Hegazy L, Cao F, Donlin MJ, Rath N, Tavis J, et al. Identification of 4-isopropyl-thiotropolone as a novel anti-microbial: regioselective synthesis, NMR characterization, and biological evaluation. *RSC Adv.* 2018 Aug 20;8(52):29967–29975. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
15. Çankaya N, Bulduk İ, Çolak AM. Extraction, development and validation of HPLC-UV method for rapid and sensitive determination of colchicine from *Colchicum autumnale* L. Bulbs. *Saudi J Biol Sci.* 2019 Feb;26(2):345–351. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.10.003>
16. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev.* 2008 Jan;28(1):155–183. <https://doi.org/10.1002/med.20097>
17. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage. *Infect Disord Drug Targets.* 2018;18(2):105–121. <https://doi.org/10.2174/1871526517666171017114901>
18. Burbaeva GSh, Androsova LV, Savushkina OK. Binding of colchicine to tubulin in the brain structures in normal conditions and in schizophrenia. *Neurochemical Journal.* 2020;37(2):183–187. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S1027813320010069>
19. Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer Res.* 2010 Dec 15;70(24):10192–10201. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2429>
20. Lin Z-Y, Kuo C-H, Wu D-C, Chuang W-L. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016 Feb;32(2):68–73. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.12.006>
21. Kurek J, Kwaśniewska-Sip P, Myszkowski K, Cofta G, Barczyński P, Murias M, et al. Antifungal, anticancer, and docking studies of colchicine complexes with monovalent metal cation salts. *Chem Biol Drug Des.* 2019 Sep;94(5):1930–1943. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13583>
22. Florian S, Mitchison TJ. Anti-Microtubule Drugs. *Methods Mol Biol.* 2016;1413:403–421. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3542-0_25
23. Matsumura E, Morita Y, Date T, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, et al. Cytotoxicity of the hinokitiol-related compounds, gamma-thujaplicin and beta-dolabrin. *Biol Pharm Bull.* 2001 Mar;24(3):299–302. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.299>
24. Maksimov AY, Lukbanova EA, Sayapin YA, Gusakov EA, Goncharova AS, Lysenko IB, et al. Anticancer activity of tropolone alkaloids *in vitro* and *in vivo*. *Modern problems of science and education.* 2020;(2)169. (In Russian).
25. Lee Y-S, Choi K-M, Kim W, Jeon Y-S, Lee Y-M, Hong J-T, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment. *J Nat Prod.* 2013 Dec 27;76(12):2195–2202. <https://doi.org/10.1021/np4005135>
26. Seo JS, Choi YH, Moon JW, Kim HS, Park S-H. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells. *BMC Cell Biol.* 2017 Feb 27;18(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>
27. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H, Lee H-T, Li J-J, Hong G-C, et al. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76057–76068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18648>
28. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling

- in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
29. Morita Y, Matsumura E, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, Sakagami Y, et al. Biological activity of 4-acetyltropolone, the minor component of *Thujopsis dolabrata* Sleb. et Zucc. *hondai Mak. Biol Pharm Bull.* 2002 Aug;25(8):981–985. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.981>
30. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif.* 1999 Feb;32(1):63–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>
31. Li L-H, Wu P, Lee J-Y, Li P-R, Hsieh W-Y, Ho C-C, et al. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One.* 2014;9(8):e104203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
32. Zhang L, Peng Y, Uray IP, Shen J, Wang L, Peng X, et al. Natural product β -thujaplicin inhibits homologous recombination repair and sensitizes cancer cells to radiation therapy. *DNA Repair (Amst).* 2017 Dec;60:89–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>
33. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 8;351(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>
34. Tu D-G, Yu Y, Lee C-H, Kuo Y-L, Lu Y-C, Tu C-W, et al. Hinokitiol inhibits vasculogenic mimicry activity of breast cancer stem/progenitor cells through proteasome-mediated degradation of epidermal growth factor receptor. *Oncol Lett.* 2016 Apr;11(4):2934–2940. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4300>
35. Huang C-H, Jayakumar T, Chang C-C, Fong T-H, Lu S-H, Thomas PA, et al. Hinokitiol Exerts Anticancer Activity through Downregulation of MMPs 9/2 and Enhancement of Catalase and SOD Enzymes: *In Vivo* Augmentation of Lung Histoarchitecture. *Molecules.* 2015 Sep 25;20(10):17720–17734. <https://doi.org/10.3390/molecules201017720>
36. Tsao Y-T, Huang Y-F, Kuo C-Y, Lin Y-C, Chiang W-C, Wang W-K, et al. Hinokitiol Inhibits Melanogenesis via AKT/mTOR Signaling in B16F10 Mouse Melanoma Cells. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 18;17(2):248. <https://doi.org/10.3390/ijms17020248>
37. Ahn J-H, Woo J-H, Rho J-R, Choi J-H. Anticancer Activity of Gukulenin A Isolated from the Marine Sponge *Phorbaspukhulensis* *In Vitro* and *In Vivo*. *Mar Drugs.* 2019 Feb 21;17(2):126. <https://doi.org/10.3390/md17020126>
38. Yamato M, Ando J, Sakaki K, Hashigaki K, Wataya Y, Tsukagoshi S, et al. Synthesis and antitumor activity of tropolone derivatives. 7. Bistropolones containing connecting methylene chains. *J Med Chem.* 1992 Jan 24;35(2):267–273. <https://doi.org/10.1021/jm00080a010>
39. Ishihara M, Wakabayashi H, Motohashi N, Sakagami H. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of newly synthesized tropolones determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5). *Anticancer Res.* 2010 Jan;30(1):129–133.
40. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem.* 2014 Apr 1;22(7):2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>
41. Li J, Falcone ER, Holstein SA, Anderson AC, Wright DL, Wiemer AJ. Novel α -substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis. *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt A):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>
42. Haney SL, Allen C, Varney ML, Dykstra KM, Falcone ER, Colligan SH, et al. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
43. Iwatsuki M, Takada S, Mori M, Ishiyama A, Namatame M, Nishihara-Tsukashima A, et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of puberulic acid and its new analogs, vitolins A-C, produced by *Penicillium* sp. FKI-4410. *J Antibiot (Tokyo).* 2011 Feb;64(2):183–188. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.124>
44. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2015;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
45. Gusakov EA, Topchu IA, Mazitova AM, Dorogan IV, Bulatov ER, Serebriiskii IG, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC Adv.* 2021;11(8):4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
46. Thieffry D. Dynamical roles of biological regulatory circuits. *Brief Bioinform.* 2007 Jul;8(4):220–225. <https://doi.org/10.1093/bib/bbm028>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна* – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Researcher ID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Лукбанова Екатерина Алексеевна – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Author ID: 57215860146

Протасова Татьяна Пантелеевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3588, AuthorID: 760427

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Киблицкая Александра Андреевна – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>

Information about authors:

Galina V. Zhukova* – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Researcher ID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Ekaterina A. Lukbanova – researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Author ID: 57215860146

Tatyana P. Protasova – Cand. Sci. (Biol.), researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3588, AuthorID: 760427

Ekaterina V. Zaikina – junior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Aleksandra A. Kiblitckaya – researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>



ТРУДНЫЕ СЛУЧАИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

Л.А.Отдельнов*, А.М.Мастюкова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Резюме

Несмотря на результаты технического прогресса в медицине, сделавшего доступным высокорезающие методы медицинской визуализации, проблема дифференциальной диагностики острого аппендицита не теряет своей актуальности. Это связано с тем, что клиническая картина острого аппендицита вариабельна, неспецифична, может имитировать другие заболевания. Особые сложности возникают в ситуациях, когда другие более редкие заболевания проявляются схожей с острым аппендицитом симптоматикой. В работе представлен анализ трех клинических наблюдений редкой патологии желудочно-кишечного тракта, протекавшей под маской острого аппендицита: перекрута пряди большого сальника с ее некрозом, рака слепой кишки, осложненного протяженным некрозом, у молодого пациента и болезни Крона, имитирующей аппендикулярный инфильтрат с абсцедированием. Все пациенты были оперированы. Показания к операции были связаны с наличием клинической картины острого аппендицита. В первом случае правильный диагноз установлен при диагностической лапароскопии, выполнена резекция некротизированной пряди большого сальника. Во втором наблюдении при диагностической лапароскопии обнаружены признаки перитонита и некроза слепой кишки, произведена конверсия. Выявлен некроз слепой кишки с наличием перфорации ее стенки и некроз терминального участка подвздошной кишки. Из лапаротомного доступа выполнена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза. Заподозрено осложненное течение болезни Крона, а диагноз колоректального рака установлен лишь при патоморфологическом исследовании резецированной кишки. Данное наблюдение интересно иллюстрацией редкого осложнения колоректального рака – протяженного некроза кишечной стенки, которым и манифестировало заболевание. В третьем наблюдении случая болезни Крона у молодого пациента ложный диагноз аппендикулярного абсцесса и ошибочная лечебная тактика привели к напрасной операции, приведшей к осложнениям и потребовавшей релапаротомии. Больной первично оперирован доступом Мак-Бурнея. В правой подвздошной ямке обнаружен плотный инфильтрат, операция завершена тампонированием брюшной полости. В раннем послеоперационном периоде сформировался кишечный свищ, больному была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза. Окончательный диагноз болезни Крона продолжал вызывать сомнения даже после патоморфологического исследования резецированной кишки и подтвержден лишь спустя полгода при колоноскопии. Представленные клинические наблюдения иллюстрируют коварство острого аппендицита и важность современных подходов к диагностике: незаменимость лапароскопического доступа, целесообразность применения диагностических шкал. В тех случаях, когда диагноз острого аппендицита сомнителен, операция может быть отсрочена в пользу проведения высокоинформативной инструментальной диагностики для уточнения диагноза.

Ключевые слова:

острый аппендицит, болезнь Крона, колоректальный рак, перекрут пряди сальника, ургентная хирургия, клиническое наблюдение.

Для цитирования

Отдельнов Л.А., Мастюкова А.М. Трудные случаи дифференциальной диагностики острого аппендицита. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 133-139. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-12>

Для корреспонденции

Отдельнов Леонид Александрович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А.Королёва ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Адрес: 603005, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

E-mail: leonotdelnov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4446-2082>

SPIN: 5161-4523, AuthorID: 659608

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 02.12.2020, Рецензия (1) 22.12.2020, Рецензия (2) 23.07.2021, Опубликовано 24.09.2021

DIFFICULT CASES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE APPENDICITIS

L.A.Otdelnov*, A.M.Mastyukova

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603005, Russian Federation

Abstract

Despite the results of technological progress in medicine, which has made high-resolution methods of medical imaging available, the problem of differential diagnosis of acute appendicitis does not lose its relevance. This can be explained by the fact that the symptoms of acute appendicitis are variable, non-specific, and can mimic other diseases with similar symptoms.

Three cases of rare diseases of the gastrointestinal tract that simulates acute appendicitis were presented. Those are primary torsion of the greater omentum with necrosis, caecum cancer with lengthy necrosis in a young patient and Crohn's disease that simulates appendicular infiltrate. All patients underwent surgery. Signs of acute appendicitis were indications for surgery. Laparoscopic resection of greater omentum was performed in the first case. In the second case caecum necrosis with peritonitis was revealed by laparoscopy. Conversion laparoscopy to laparotomy was performed. Caecum necrosis with caecum wall perforation and necrosis of terminal part of the ileum was diagnosed. right hemicolectomy with ileo-transverso anastomosis was carried out. Complicated case of Crohn's disease was suspected. Nevertheless, the diagnosis of colorectal cancer is established by pathomorphology only. This case is interesting because of rare complication of colon cancer – the caecum and the ileum wall necrosis that was manifestation of the disease. In the third case of Crohn's disease in a young patient the diagnosis of appendicular infiltrate and surgical policy were wrong. At the first laparotomy by McBurney was performed. A dense infiltrate was found in the right iliac fossa. The intervention was finished by local abdominal package. In the early postoperative period an intestinal fistula was formed. The patient underwent relaparotomy and right hemicolectomy with ileo-transversal anastomosis was carried out. Despite the diagnosis of Crohn's disease was questionable patomorphology and was established after half a year only by colonoscopy. The presented cases illustrate the complexity of acute appendicitis and the importance of modern approaches to diagnosis: irreplaceability of laparoscopy and the feasibility of using diagnostic scales. When the right diagnosis is not clear the intervention might be late for using methods of instrumental diagnostics.

Keywords:

acute appendicitis, Crohn's disease, colorectal cancer, torsion of the omentum strand, urgent surgery, clinical observation.

For citation

Otdelnov L.A., Mastyukova A.M. Difficult cases of differential diagnosis of acute appendicitis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 133-139. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-12>

For correspondence

Leonid A. Otdelnov – Cand. Sci. (Med.), associate Professor at the Department of Hospital Surgery named after B.A.Korolev Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603005, Russian Federation

E-mail: leonotdelnov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4446-2082>

SPIN: 5161-4523, AuthorID: 659608

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 02.12.2020, Review (1) 22.12.2020, Review (2) 23.07.2021, Published 24.09.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый аппендицит (ОА) – одно из самых распространенных ургентных хирургических заболеваний органов брюшной полости во всем мире [1]. Несмотря на современные диагностические возможности, включающие высокоразрешающие методы медицинской визуализации, наличие различных диагностических шкал, клиническая картина по-прежнему является ведущей в плане постановки диагноза, что не всегда представляет простую задачу [1]. Кроме отсутствия патогномичной симптоматики, коварство патологии заключается в том, что ОА может протекать под «масками» целого ряда других хирургических, гастроэнтерологических, урологических и гинекологических заболеваний. Об этой особенности ОА хорошо знают хирурги и потому включают его в дифференциально-диагностический ряд при осмотре пациентов с болями в животе. Более сложные ситуации возникают в тех случаях, когда другие, более редкие заболевания желудочно-кишечного тракта протекают под «масками» ОА. Нередко правильный диагноз может быть установлен лишь интраоперационно, иногда – лишь после результатов гистологического исследования, а порой остается неясным даже после заключения патоморфолога. О нескольких таких случаях, встретившихся в нашей практике, будет сказано в настоящей работе.

Клиническое наблюдение 1

Мужчина 33 лет доставлен с подозрением на ОА. Заболел за 5 часов до поступления, когда на фоне общего здоровья появились боли в мезогастрии справа постоянного характера. Боль не иррадиировала и не меняла локализации, ее интенсивность медленно нарастала. Тошноты, рвоты, лихорадки, дизурии не было. При осмотре состояние удовлетворительное. Пациент правильного телосложения, нормального питания. Язык влажный. Пульс 80 ударов в мин. Брюшная стенка участвует в акте дыхания, живот при пальпации мягкий, болезненный лишь локально в правой мезогастральной области, там же при глубокой пальпации отмечается умеренно выраженное мышечное напряжение. Симптомов раздражения брюшины нет. Лабораторные показатели в пределах нормы. Наблюдался в приемном отделении в течение 1,5 часов, выполнялась инъекция спазмолитиков, но болевой синдром сохранялся. С подозрением на ОА взят на диагностическую лапароскопию. При операции обнаружено, что в брюшной полости выпота нет, червеобразный отросток не изменен. Под печенью, в области правого латерального канала обнаружена прядь большого сальника черного цвета, размерами 6 × 4 см. Произведена ее резекция с помощью би-

полярной коагуляции. Послеоперационный период без осложнений, выписан в удовлетворительном состоянии. Результаты патоморфологического исследования: «фрагмент жировой ткани с лейкоцитарной инфильтрацией и участками некроза».

Клиническое наблюдение 2

Пациент Ж. 23 лет, поступил в клинику в экстренном порядке с подозрением на ОА. Считает себя больным в течение примерно 12 часов, когда отметил появление болей в околопупочной области, которые вскоре локализовались в правой мезогастральной и гипогастральной областях. Состояние средней тяжести. Больной правильного телосложения, нормального питания. Пульс 95 ударов в мин., АД 115 и 70 мм рт. ст. Живот болезненный в мезогастрии и гипогастрии, глубокой пальпации не доступен вследствие защитного мышечного напряжения, там же определяются положительные симптомы раздражения брюшины. Лабораторно: Hb 95 г/л, лейкоциты $18,2 \cdot 10^9$ /л. С подозрением на ОА больной экстренно взят в операционную. При диагностической лапароскопии в брюшной полости обнаружен гнойный выпот, множественные наложения фибрина на петлях кишечника. Принято решение о конверсии. При срединной лапаротомии обнаружено, что в брюшной полости около 100 мл гнойного выпота, петли кишечника дилатированы до 3 см с наложениями фибрина. В правой подвздошной ямке – рыхлый инфильтрат, при разделении которого обнаружено, что дистальные 15 см подвздошной кишки и слепая кишка имеют зелено-черную окраску – протяженный некроз с наличием перфорации слепой кишки. Петли тонкой кишки мясистые, отечные. Случай расценен как болезнь Крона с некрозом дистального отрезка подвздошной и слепой кишки. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза. Брюшная полость санирована, дренирована, операционная рана послойно ушита. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Рана зажила первично. Выписан в удовлетворительном состоянии на 17 сутки. Заключение патоморфологического исследования операционного материала: «высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки».

Клиническое наблюдение 3

Пациент Е. 24 лет поступил в хирургический стационар с жалобами на боли в животе, повышение температуры до $37,5^{\circ}\text{C}$, учащенный неоформленный стул, слабость. Болен в течение 1,5 мес., когда стал отмечать появление данных симптомов, похудел на 10 кг. В связи с усилением болей в животе обратился к участковому терапевту, направившему пациента

на консультацию хирурга. При поступлении живот мягкий, малоболезненный в правой подвздошной области, где пальпируется малоподвижный, болезненный инфильтрат 12 × 22 см, перитонеальных симптомов нет. Лабораторно: лейкоциты $15,6 \cdot 10^9/\text{л}$, других изменений нет. При УЗИ брюшной полости обнаружен инфильтрат в правой подвздошной области размерами 10 × 7 см с наличием жидкости по периферии (рис. 1), признаки нарушения оттока мочи от правой почки за счет сдавления извне (рис. 2). Заключение: «инфильтрат в правой подвздошной области (аппендикулярный?). Нарушение оттока мочи из правой почки (сдавление извне?)». Учитывая прогрессирующие боли в животе, лихорадку и наличие жидкости в проекции инфильтрата, случай был интерпретирован как аппендикулярный инфильтрат с признаками абсцедирования, выставлены показания к экстренной операции.

Пациент оперирован косым переменным доступом в правой подвздошной области. В правой подвздошной ямке обнаружен плотный инфильтрат, состоящий из большого сальника, петель тонкого кишечника с небольшим количеством мутного выпота. Червеобразный отросток не найден. Операция завершена тампонированием брюшной полости. Ранний послеоперационный период протекал тяжело, характеризовался высокой лихорадкой. На 3 сутки отмечено промокание тампона кишечным содержимым, выставлены показания к повторной операции. Срединная лапаротомия. В правой подвздошной области плотный инфильтрат диаметром 10 см, спаянный с передней брюшной стенкой, связанный

с забрюшинным пространством справа и уходящий в малый таз. При попытке выделения инфильтрата вскрылся просвет толстой кишки. Стенки кишки утолщены, инфильтрированы, с участками некроза. В инфильтрат вовлечена петля подвздошной кишки, стенки которой также инфильтрированы и имеют участки некроза. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза «бок-в-бок». Брюшная полость дренирована. Послеоперационный диагноз: «инфильтрат слепой кишки, кишечный свищ». При патоморфологическом исследовании препарата выявлено, что стенка терминального участка подвздошной кишки утолщена до 1 см, слизистая баугинева заслонки и слепой кишки бугристая, местами достигает 1,5 см. В стенках толстой и подвздошной кишок имеются хронические язвы в стадии обострения. В части препаратов собственная пластинка слизистой с выраженным фиброзом, диффузной лимфоцитарной инфильтрацией, формирующей фолликулы со светлыми центрами. Червеобразный отросток с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией стромы и выраженным фиброзом стенки. Сделано заключение о том, что гистологическая картина более соответствует аппендикулярному инфильтрату. Последующий послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением. Выписан в удовлетворительном состоянии на 25 сутки. В отдаленном периоде (через год) пациент вновь отмечает нарушения стула, похудание, наблюдается гастроэнтерологом по поводу болезни Крона, диагностированной при колоноскопии.



Рис. 1. УЗИ: инфильтрат в правой подвздошной области (черная стрелка), окруженный жидкостным компонентом (белая стрелка).

Fig. 1. Ultrasound: right iliac region infiltrate (black arrow), surrounded by a liquid component (white arrow).



Рис. 2. УЗИ: признаки нарушения оттока мочи от правой почки в виде расширения чашечно-лоханочной системы (стрелка) за счет сдавления извне (инфильтратом).

Fig. 2. Ultrasound: signs of violated urinary outflow from the right kidney in the form of an expansion of the calyx-pelvic system (arrow) due to compression from the outside (infiltrate).

ОБСУЖДЕНИЕ

Перекрут пряди большого сальника с ее последующим некрозом – редкая патология, которая может протекать под маской ОА. Частота данного заболевания достигает 0,3 % [2]. При первичном перекруте нередко обнаруживаются такие пороки развития, как раздвоение большого сальника или добавочный сальник. Вторичный перекрут возникает при фиксации сальника в зоне патологического очага. Физическая нагрузка и гиперперистальтика являются провоцирующими факторами. Основным симптомом перекрута пряди сальника является боль, которая часто локализуется в правом нижнем квадранте живота и может сопровождаться признаками раздражения брюшины [3]. Редкость патологии и отсутствие специфической симптоматики сводят к минимуму возможность ее дооперационной диагностики. Локальная болезненность – единственный симптом, наблюдавшийся у пациента в представленном наблюдении 1. Сохраняющиеся боли в динамике при отсутствии другой видимой причины не позволяли исключить ОА и требовали диагностической лапароскопии. Клиническое наблюдение лишний раз иллюстрирует преимущество лапароскопического доступа, позволившего поставить правильный диагноз, провести малоинвазивное лечение и сохранить червеобразный отросток. Из-за использования «традиционного» доступа по Мак-Бурнею правильный диагноз мог быть не установлен при первичной операции, а прогрессирование болевого синдрома в послеоперационном периоде могло потребовать повторного вмешательства.

Колоректальный рак во всем мире является третьим по частоте онкологическим заболеванием у мужчин и вторым – у женщин [4]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, но в последнее время случаи колоректального рака все чаще регистрируются и у молодых пациентов [5]. Ранние стадии рака этой локализации обычно бессимптомны или малосимптомны. В связи с этим, до 70 % больных поступают в стационар на поздних стадиях [6]. Первыми проявлениями заболевания чаще являются симптомы осложнений, обычно – обтурационная кишечная непроходимость [4, 5]. Трудно объяснить осложнение, развившееся у пациента, представленное в клиническом наблюдении 2. Обнаруженный нами протяженный некроз дистального отрезка подвздошной и слепой кишки макроскопически соответствовал такому при остром нарушении мезентериального кровообращения в бассейне *a. ileocolica*. Однако молодой возраст пациента и отсутствие в анамнезе предрасполагающих факторов заставили отвергнуть это предположение во время операции. Известно, что наличие раковой опухоли является провоцирующим фактором

развития венозных тромбозов [5]. В доступной литературе описано несколько случаев мезентериальных венозных тромбозов у больных с колоректальным раком [6–8]. По всей видимости в описанном случае мы также столкнулись с этим редким осложнением.

Относительно редким заболеванием органов брюшной полости является болезнь Крона. Согласно литературным данным, его распространенность составляет 50–100 случаев на 100000 человек [9]. Заболевание чаще манифестирует в молодом возрасте: в среднем в 20–30 лет [9, 10]. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [10]. За этой, казалось бы, не вызывающей вопросов формулировкой, на самом деле порой скрываются годы, а иногда и десятилетия диагностики и лечения самых различных заболеваний, прежде чем правильный диагноз наконец будет установлен. В литературе описаны случаи, когда правильный диагноз был установлен спустя 30 лет [11]. Яркой иллюстрацией сказанного является представленное наблюдение 3. Даже несмотря на две перенесенные операции и на патоморфологическое исследование резецированной кишки, окончательный диагноз по-прежнему вызывал сомнения. Хирург приемного отделения не принял во внимание длительные расстройства стула и похудание пациента. Обоснованность первичной операции по поводу «периаппендикулярного абсцесса» вызывает большие сомнения. Субфебрильный характер лихорадки, отсутствие типичной картины абсцесса по данным УЗИ это подтверждают. Столь длительный анамнез заболевания требовал более детальной диагностики (КТ брюшной полости, фиброколоноскопия). Выбор оперативного доступа в пользу косога переменного разреза в правой подвздошной области и способ завершения вмешательства тампонированием также трудно признать обоснованными. Описанная по УЗИ жидкость, перифокально окружающая инфильтрат, не требовала даже пункционной аспирации, не говоря уже о лапаротомии, а установка тампона способствовала образованию кишечного свища. Трудно объяснить заключение патоморфолога – «больше данных за аппендикулярный инфильтрат» после столь яркого описания макроскопической картины, соответствующей болезни Крона. Безусловно, столь сомнительная и противоречивая картина требует активного амбулаторного наблюдения пациента в послеоперационном периоде и тщательного дообследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, редкая патология желудочно-кишечного тракта, протекающая под масками острого аппендицита, в большинстве случаев оказывается не

распознанной до операции по поводу предполагаемого аппендицита. В этой связи важными видятся следующие моменты. Во-первых, требуется постоянное повышение квалификации хирурга в смежных областях (гастроэнтерологии, урологии, онкологии и др.). Во-вторых, важные преимущества имеет применение лапароскопического доступа, в настоящее время общепризнанного и рекомендованного для пациентов с установленным диагнозом и подозрени-

ем на острый аппендицит. Наконец, представленные клинические наблюдения могут свидетельствовать о целесообразности применения диагностических шкал острого аппендицита, предписываемыми современными национальными клиническими рекомендациями. В тех случаях, когда диагноз острого аппендицита сомнителен, операция может быть отсрочена в пользу проведения высокоинформативной инструментальной диагностики для уточнения диагноза.

Участие авторов:

Отдельнов Л.А. – концепция работы, сбор, анализ, интерпретация данных, научное редактирование.

Мастюкова А.М. – написание текста, техническое редактирование, подготовка статьи.

Authors contribution:

Otdelnov L.A. – the concept of work, data collection, analysis, interpretation, scientific editing.

Mastyukova A.M. – text writing, technical editing, article preparation.

Список литературы

1. Ростовцев М.В., Нуднов Н.В., Литвиненко И.В., Пронькина Е.В., Вершинина О.Ю., Нежлукченко В.В. Мультиспиральная компьютерная томография в выявлении и дифференциальной диагностике острого аппендицита. Медицинская визуализация. 2019;(1):28–37. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-1-28-37>
2. Мяконький Р.В., Каплунов К.О. Казуистический случай сочетания перекрута большого сальника и острого флегмонозного аппендицита. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2019;(1):54–58.
3. Лабузов Д.С., Савченков А.Л., Абросимова Т.Н. Перекрут и некроз пряди большого сальника у детей. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019;18(1):145–150.
4. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018;64(5):578–591. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591>
5. Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака. Медицинский альманах. 2017;(4(49)):145–148.
6. Matsumura A, Hatakeyama T, Ogino S, Takemura M, Mugitani T, Akami T, et al. Two Cases of Colorectal Cancer with Tumor

- Thrombus in the Inferior Mesenteric Vein. Gan To Kagaku Ryoho. 2015 Nov;42(12):2224–2226.
7. Akabane S, Mukai S, Egi H, Adachi T, Kochi M, Sato K, et al. A case of ascending colon cancer accompanied with tumor thrombosis in the superior mesenteric vein treated with right hemicolectomy and greater saphenous vein grafting. Int J Surg Case Rep. 2018;51:358–363. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.09.007>
8. Otsuka R, Maruyama T, Tanaka H, Matsuzaki H, Natsume T, Miyazaki A, et al. A case of adenosquamous carcinoma of the sigmoid colon with inferior mesenteric vein thrombosis. Gan To Kagaku Ryoho. 2014 Nov;41(12):1663–1664.
9. Стяжкина С.Н., Мацак Н.Л., Коробейников М.С. Особенности клинического течения, осложнения и факторы риска болезни Крона. Аллея науки. 2018;3(8(24)):117–120.
10. Статья Р. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;(2):7–29. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>
11. Скалинская М.И., Осипенко М.Ф., Надеев А.П., Кулыгина Ю.А., Беккер И.С. Клинический случай болезни Крона: сложный путь к диагнозу. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;3(115):106–110.

References

1. Rostovtsev MV, Nudnov NV, Litvinenko IV, Pronkina EV, Verшинina OYu, Nezhlukchenko VV. Multispiral computed tomography in the detection and differential diagnosis of acute appendicitis. Medical Visualization. 2019;(1):28–37. (In Russian). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-1-28-37>
2. Myakonkiy RV, Kaplunov KO. The casuistic case of a combination of a torsion of a greater omentum and an acute phlegmonous appendicitis. Volgograd Scientific and Medical Journal. 2019;(1):54–58. (In Russian).
3. Labuzov DS, Savchenkov AL, Abrosimova TN. Torsion and ne-

- crosis of the strands of the greater omentum in children. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2019;18(1):145–150. (In Russian).
4. Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dynamics of the incidence of malignant neoplasms and mortality from them in Russia. Questions of Oncology. 2018;64(5):578–591. (In Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591>
5. Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer. Medical Almanac. 2017;(4(49)):145–148. (In Russian).

6. Matsumura A, Hatakeyama T, Ogino S, Takemura M, Mugitani T, Akami T, et al. Two Cases of Colorectal Cancer with Tumor Thrombus in the Inferior Mesenteric Vein. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015 Nov;42(12):2224–2226.
7. Akabane S, Mukai S, Egi H, Adachi T, Kochi M, Sato K, et al. A case of ascending colon cancer accompanied with tumor thrombosis in the superior mesenteric vein treated with right hemicolectomy and greater saphenous vein grafting. *Int J Surg Case Rep*. 2018;51:358–363. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.09.007>
8. Otsuka R, Maruyama T, Tanaka H, Matsuzaki H, Natsume T, Miyazaki A, et al. A case of adenosquamous carcinoma of the sigmoid colon with inferior mesenteric vein thrombosis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov;41(12):1663–1664.
9. Styazhkina SN, Matsak NL, Korobeynikov MS. Features of the clinical course, complications and risk factors of Crohn's disease. *Science Alley*. 2018;3(8(24)):117–120. (In Russian).
10. Article E. Clinical Guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on Diagnostics and Treatment of Crohn's Disease. *Koloproktologia*. 2017;(2):7–29. (In Russian). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>
11. Skalinskaya MI, Osipenko MF, Nadeev AP, Kuligina YA, Bekker IS. Clinical case of Chron's disease: a difficult path to diagnosis. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2015;3(115):106–110. (In Russian).

Информация об авторах:

Отдельнов Леонид Александрович* – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А.Королёва ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4446-2082>, SPIN: 5161-4523, AuthorID: 659608

Мастюкова Анастасия Михайловна – ординатор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А.Королёва ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0325-6728>

Information about authors:

Leonid A. Otdelnov* – Cand. Sci. (Med.), associate Professor at the Department of Hospital Surgery named after B.A.Korolev Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4446-2082>, SPIN: 5161-4523, AuthorID: 659608

Anastasiya M. Mastjukova – resident at the Department of Hospital Surgery named after B.A.Korolev Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0325-6728>



ПИКРЭЙ

(алпелисиб) таблетки

50 мг • 150 мг • 200 мг

Первый и единственный таргетный препарат — для пациенток с мутацией *PIK3CA*^{1-2,4*}

- ▶ Определение мутации *PIK3CA* — новый стандарт диагностики мРМЖ¹⁻²
- ▶ Есть *PIK3CA* мутация — есть план лечения¹⁻³

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПИКРЭЙ

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг алпелисиба. **Показание к применению.** Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. **Дозы и способ применения.** Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности.** • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. **Нежелательные лекарственные реакции Очень часто (≥ 10%):** анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. **Взаимодействия.** • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: элтромбопаг, лапатиниб, пантопразол, рифампицин, рибоциклид, энкарафениб, варфарин, бупропион, гормональные контрацептивы.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

1367012/Piqray/Adv module/A5-A4/08 201



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68
www.novartis.ru

1. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата последнего доступа 14.07.2020. 2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Дата последнего доступа 14.07.2020. 3. Семиглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020.

* Пикрэй является истинно таргетным препаратом, блокирующим фосфат идилинзитол-3-киназу (PI3K), которая гиперактивна в клетках рака молочной железы в результате мутации гена *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* являются стабильным прогностическим и предиктивным маркером HR+ HER2- мРМЖ. Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессировавшим заболеванием во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t Дата последнего доступа: 15.07.2020

PHILIPS

Компьютерная
томография

PHILIPS

Это не просто КТ.
Это спектральные данные за одно сканирование.

Спектральная КТ позволяет собирать данные о поглощении рентгеновских лучей тканями организма в двух энергиях – высокой и низкой. Благодаря этому врач получает дополнительную информацию об исследовании и может сделать более точные выводы.

Однако использование спектрального сканирования затруднялось тем, что необходимо было заранее принимать решение о включении спектральной функции системы КТ – в зависимости от процедуры и пациента.

Решением стало использование двухслойного детектора в КТ Philips IQon Spectral CT. Выделение данных высокой и низкой энергии происходит на уровне кристаллов детектора. **Спектральные данные доступны за одно сканирование без предварительной настройки отдельного протокола и переоблучения пациента!**

Результаты для спектрального анализа автоматически содержатся в каждом, даже рутинном, исследовании и доступны в любой момент времени.

А специальное приложение обеспечивает одновременный просмотр и быстрое сравнение пяти различных результатов спектрального анализа для исследуемой области (моноэнергетические серии, виртуально бесконтрастные изображения, йодные карты, водные карты и карты эффективного атомного веса).

Узнайте подробнее на philips.ru/iqon

Всегда есть способ изменить жизнь к лучшему!

РУ № РЗН 2017/5832 Система компьютерной томографии IQon Spectral CT

Реклама





**ВОЗМОЖНОСТЬ
МЕЧТАТЬ**

ЛИНПАРЗА
в терапии
распространенного
рака яичников

**ВОЗМОЖНОСТЬ
ПЕРЕОСМЫСЛИТЬ**

ЛИНПАРЗА
в терапии
метастатического
HER2-негативного
рака молочной
железы

**ВОЗМОЖНОСТЬ
ПРОТИВОСТОЯТЬ**

ЛИНПАРЗА
в терапии
метастатической
аденокарциномы
поджелудочной
железы

**ВОЗМОЖНОСТЬ
БОРЬБЫ**

ЛИНПАРЗА
в терапии метастатического
кастрационно-
резистентного рака
предстательной
железы

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®; Международное непатентованное название: олапариб; Регистрационный номер: ЛП-005941 от 26.11.2019; Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; Показания к применению: *Рак яичников.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. *Рак молочной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. *Аденокарцинома поджелудочной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. *Рак предстательной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); Нарушение функции почек тяжелой степени. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс C по шкале Чайлда – Пью); Дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. **Способ применения и дозы:** Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** Монотерапия олапарибом обычно сопровождается изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. **Определение частоты побочных реакций:** очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – нечасто; Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность – редко; Нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто; Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто; Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто; Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея – часто; боль в верхней части живота, стоматит – нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) – часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму <https://aereporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону +7 (495) 799-56-99, доб. 25800**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 10.08.2020) с учетом изменения 1. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (капсулы, 50 мг) с учетом изменения 2. Регистрационное удостоверение ЛП-003716 от 11.07.2016 с изменениями от 18.03.2019. 3. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811M0

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

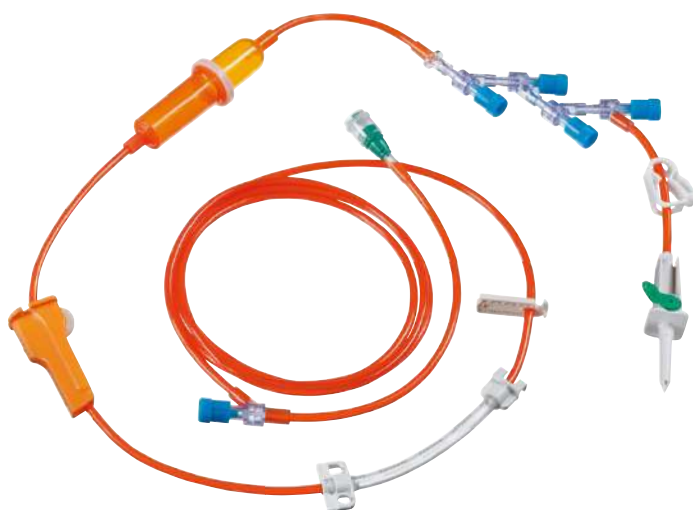
LYN_RU-8810. Дата одобрения: 28.10.2020. Дата истечения: 28.10.2022

CytoSet®

Устройство для приготовления и инфузии
цитостатических растворов

БЕЗ
ПВХ

БЕЗ
ЛАТЕКСА



Замкнутая система от приготовления и введения
препарата до его утилизации

Цито-Сет Микс

- Безопасное приготовление препарата

Цито-Сет Инфузия/Инфузомат

- Безопасное введение препарата
- Контакт с цитостатиком при соединении с коннекторами исключен
- Использование только безыгольных соединений
- Не содержит ПВХ и латекс



Коннекторы Сэйфсайт предотвращают
протечки и случайные уколы иглой.



PrimeStop с поворотным коннектором
Люэр лок исключает риск вытекания
цитостатика при заполнении
и подключении линии.



Безопасная утилизация

Celsite PICC® Cel

Периферически имплантируемый
центральный венозный катетер

БЕЗ
ЛАТЕКСА

БЕЗ
ФТАЛАТОВ

МРТ
СОВМЕСТИМ

300
PSI



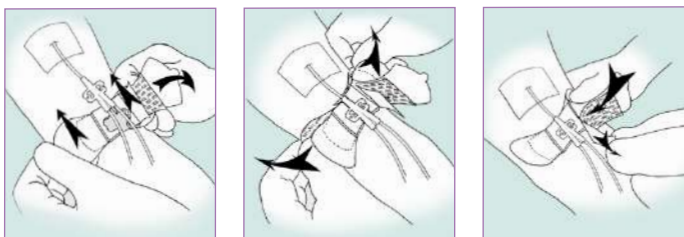
КАТЕТЕР PICC® CEL предназначен для введения в периферическую вену руки, при этом кончик катетера проводится в верхнюю полую вену для создания краткосрочного или длительного центрального венозного доступа.

Катетер позволяет обеспечить **центральный венозный доступ до 30 дней или более** с целью:

- проведения многократной инфузионной терапии;
- взятия образцов крови;
- проведения трансфузии;
- введения парентеральных растворов;
- проведения контрастной компьютерной томографии, использующей инфузию под высоким давлением;
- контроля центрального венозного давления (ЦВД).



«ПИК-Сел Грип-Лок» – фиксатор внутривенного катетера для безопасной и надежной фиксации к коже.



«ПИК-Сел Грип-Лок» 1 шт. входит в состав набора Celsite PICC-Cel.



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%,
24-месячной ВБП 42%
и 24-месячной ОВ 64%**
в 1 линии терапии пациентов
с метастатической меланомой кожи

Высокие показатели эффективности
в минимальной дозировке 1 мг/кг
1 раз в 2 недели³

FORTECA — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) —
для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
 2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?».
 3. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®.
Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU.FOR.00009.05.03.2020.

BICCAD