



*Кв. Павлов*

PAVLOV UNIVERSITY

# THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo  
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief  
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXVII · № 4 · 2020

SAINT PETERSBURG  
2020

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени академика И. П. ПАВЛОВА

# УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXVII · № 4 · 2020

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2020

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор** – *Багненко Сергей Фёдорович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### **Заместители главного редактора –**

*Звартау Эдвин Эдуардович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Полушин Юрий Сергеевич* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Ответственный секретарь** – *Хрусталева Максим Борисович*, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Аль-Шукри Сальман Хасунович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Баранова Елена Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Баранцевич Евгений Робертович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Беженарь Виталий Федорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Витрищак Алина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Вишняков Николай Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Власов Тимур Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Дулаев Александр Кайсинович* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

*Захаренко Александр Анатольевич* – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Илькович Михаил Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Исаева Елена Рудольфовна* – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Карпищенко Сергей Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Клюковкин Константин Сергеевич* – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Корольков Андрей Юрьевич* – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Люзнов Дмитрий Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Мельникова Елена Валентиновна* – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

*Незнанов Николай Григорьевич* – доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Петрищев Николай Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Потапчук Алла Аскольдовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Пчелина Софья Николаевна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Резник Олег Николаевич* – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Рыбакова Маргарита Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Семёнов Дмитрий Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Смирнов Алексей Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Тец Виктор Вениаминович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Томсон Владимир Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Толоян Арег Артемович* – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Трофимов Василий Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Черембилло Владислав Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Шляхто Евгений Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

*Яременко Андрей Ильич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Yekaterina Zueva* – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

*Dr. Igor Jouline* – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

*Э. К. Айламазян* – академик РАН (Санкт-Петербург)

*Ю. С. Астахов* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*В. Л. Быков* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*А. А. Воробьев* – академик РАН (Москва)

*Г. И. Воробьев* – академик РАН (Москва)

*А. М. Дыгай* – д-р мед. наук, проф. (Томск)

*Н. В. Корнилов* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*М. Т. Луценко* – д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

*Л. В. Поташов* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*М. Р. Сапин* – академик РАН (Москва)

*С. Б. Середенин* – академик РАН (Москва)

*А. А. Скоромец* – академик РАН (Санкт-Петербург)

*М. М. Соловьев* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*А. С. Тиганов* – академик РАН (Москва)

*И. С. Фрейдлин* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*Н. А. Яцицкий* – академик РАН (Санкт-Петербург)

*Г. Г. Лежава* – д-р мед. наук, проф. (Тбилиси)

*Jan M. van Ree* (Нидерланды)

*F. De Rosa* (Италия)

*George E. Woody* (США)

*James A. Hoxie* (США)

*Ian Frank* (США)

*A. Zander* (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-chief –

*S. F. Bagnenko*, Dr. Sci. (Med.), prof.  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Deputy Editor –

*E. E. Zvartau*, Dr. Sci. (Med.), prof.

### Deputy Editor –

*Yu. S. Polushin*, Dr. Sci. (Med.), prof.,  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Assistant Editor –

*M. B. Khrustalev*, Cand. Sci. (Med.)

*S. Kh. Al-Shukri* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. I. Baranova* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. R. Barantsevich* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. F. Bezhenar* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Vitrischak* – Cand. Sci. (Med.)

*N. I. Vishniakov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*T. D. Vlasov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. K. Dulaev* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Zakharenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*M. M. Ilkovich* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. R. Isaeva* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*I. B. Jouline* – Cand. Sci. (Biol.)

*Ye. E. Zueva* – Dr. Sci. (Med.)

*S. A. Karpischenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*K. S. Klyukovkin* – Dr. Sci. (Med.)

*A. Yu. Korolkov* – Dr. Sci. (Med.)

*D. A. Lioznov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. V. Melnikova* – Dr. Sci. (Med.)

*N. G. Neznanov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*N. N. Petrishchev* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Potapchuk* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*S. N. Pchelina* – Dr. Sci. (Biol.)

*O. N. Reznik* – Dr. Sci. (Med.)

*M. G. Rybakova* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*D. Yu. Semjonov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. V. Smirnov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. V. Tez* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. V. Tomson* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Totolian* – Dr. Sci. (Med.), prof.,

Academician, Russian Academy of Sciences

*V. I. Trofimov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. U. Cherebillo* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. V. Shliakhto* – Dr. Sci. (Med.), prof.,

Academician, Russian Academy of Sciences

*A. I. Yarjomenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.

## EDITORIAL COUNCIL

*E. K. Ailamazyan* – Academician, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*Yu. S. Astakhov* – prof. (Saint Petersburg)

*V. L. Bykov* – prof. (Saint Petersburg)

*A. A. Vorobjov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

*G. I. Vorobjov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

*A. M. Dygai* – prof. (Tomsk)

*N. V. Kornilov* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*M. T. Lytsenko* – prof. (Blagoveshchensk)

*L. V. Potashov* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*M. R. Sapin* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

*S. B. Seredenin* – academician RAS (Moscow)

*A. A. Scoromets* – academician RAS  
(Saint Petersburg)

*M. M. Soloujov* – prof. (Saint Petersburg)

*A. S. Tiganov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*I. S. Freidlin* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*N. A. Yaitsky* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Saint Petersburg)

*G. G. Lezhava* – prof. (Tbilisi)

*Jan M. van Ree* (Netherlands)

*F. De Rosa* (Italy)

*George E. Woody* (USA)

*James A. Hoxie* (USA)

*Ian Frank* (USA)

*A. Zander* (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Исторический материал

Колбанов В. В.

НАУЧНАЯ ШКОЛА АКАДЕМИКА Л. А. ОРБЕЛИ В ПЕТРОГРАДЕ – ЛЕНИНГРАДЕ (к столетию ее создания) .....	9
--	---

## Обзоры и лекции

Вечерковская М. Ф., Тец Г. В., Тец В. В.

МИКРОБИОТА И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (обзор литературы) .....	14
Сидорова А. Н., Клименко В. Н., Щербаков А. М., Ткаченко О. Б.	
СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы) .....	28
Баландов С. Г., Василевский Д. И., Анисимова К. А., Хамид З. М., Шкредов Д. В.	
ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (обзор литературы) .....	38

## Оригинальные работы

Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А.

ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТА РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ В16/F10 НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОХРОМА С В МИТОХОНДРИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ САМОК МЫШЕЙ .....	46
--	----

Афанасьева В. В., Потапчук А. А., Черныш Н. В.

ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕГОРИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19 .....	53
---	----

Канунников М. М., Рахманова Ж. З., Барабанщикова М. В., Левковский Н. В., Вафина А. И., Паина О. В.,  
Быкова Т. А., Семенова Е. В., Голощапов О. В., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕФИБРОТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКЦИИ СИНУСОИДОВ/ВЕНООККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ .....	62
---	----

Камаев А. В.

ПЕРИОСТИН КАК ПРЕДИКТОР НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ АСТМЫ И СНИЖЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП .....	71
--	----

## В помощь практическому врачу

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Маркова И. В., Паина О. В., Шмидт Д. И., Пинегина О. Н., Николаев И. Ю.,  
Зубаровская Л. С., Клишко Н. Н.

ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РЕДКИМИ ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ <i>MALASSEZIA SPP.</i> , У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	80
--	----

Правила для авторов .....	88
---------------------------	----

# CONTENTS

## Historical materials

Kolbanov V. V.

SCIENTIFIC SCHOOL OF ACADEMICIAN L. A. ORBELI IN PETROGRAD – LENINGRAD (to hundredth anniversary of its creation) .....	9
--	---

## Reviews and lectures

Vecherkovskaya M. F., Tetz G. V., Tetz V. V.

MICROBIOTA AND CANCER (review of literature).....	14
---	----

Sidorova A. N., Klimentko V. N., Sherbakov A. M., Tkachenko O. B.

MORDEN TACTIC IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY COLON CANCER (review of literature) .....	28
--	----

Balandov S. G., Vasilevskii D. I., Anisimova K. A., Hamid Z. M., Shkredov D. V.

PRINCIPLES FOR CHOOSING BARIATRIC INTERVENTIONS (review of literature) .....	38
--	----

## Original papers

Frantsiyants E. M., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Surikova E. I., Nemashkalova L. A.

INFLUENCE OF B16/F10 MELANOMA GROWTH VARIANT ON THE LEVEL OF CYTOCHROME C IN MITOCHONDRIA IN VARIOUS ORGANS OF FEMALE MICE.....	46
--	----

Afanasyeva V. V., Potapchuk A. A., Chernysh N. V.

APPLICATION OF CATEGORIES OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING IN THE ORGANIZATION OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 .....	53
---	----

Kanunnikov M. M., Rakhmanova J. Z., Barabanshikova M. V., Levkovsky N. V., Wafina A. I., Paina O. V.,  
Bykova T. A., Semenova E. V., Goloshapov O. V., Morozova E. V., Moiseev I. S., Zubarovskaya L. S.

RISK FACTORS ANALYSIS AND DEFIBROTIDE EFFICACY IN THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADULTS WITH SINUSOIDAL OBSTRUCTIVE SYNDROME/VENO-OCCLUSIVE LIVER DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION .....	62
---	----

Kamaev A. V.

PERIOSTIN AS A PREDICTOR OF UNCONTROLLED ASTHMA AND LUNG FUNCTION DECREASE IN PATIENT OF DIFFERENT AGE GROUPS .....	71
--	----

## Practical guidelines

Rogacheva Yu. A., Popova M. O., Markova I. V., Paina O. V., Shmidt D. I., Pinegina O. N., Nikolaev I. Yu.,  
Zubarovskaya L. S., Klimko N. N.

INVASIVE FUNGAL INFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM CAUSED BY RARE YEAST PATHOGEN <i>MALASSEZIA SPP.</i> IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW.....	80
---	----

Regulations for authors .....	88
-------------------------------	----



© СС В. В. Колбанов, 2020  
УДК 612 (092) Орбели  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-9-13

**В. В. Колбанов\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## НАУЧНАЯ ШКОЛА АКАДЕМИКА Л. А. ОРБЕЛИ В ПЕТРОГРАДЕ – ЛЕНИНГРАДЕ (к столетию ее создания)

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

Прослежены основные этапы становления, развития и распространения в Петрограде – Ленинграде научной школы академика Л. А. Орбели. Показано значение фундаментальных научных исследований этой школы в области физиологии для развития смежных областей медицины и биологии.

**Ключевые слова:** научная школа, Первый Петроградский медицинский институт, Военно-медицинская академия, кафедры физиологии, преподаватели, студенты

**Для цитирования:** Колбанов В. В. Научная школа академика Л. А. Орбели в Петрограде – Ленинграде (к столетию ее создания). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(4):9–13. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-9-13.

\* **Автор для связи:** Владимир Васильевич Колбанов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kolbanovv@bk.ru.

**Vladimir V. Kolbanov\***

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## SCIENTIFIC SCHOOL OF ACADEMICIAN L. A. ORBELI IN PETROGRAD – LENINGRAD (to hundredth anniversary of its creation)

Received 11.11.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

Basic stages of creation, development and spreading of academician L. A. Orbeli scientific school at Petrograd – Leningrad were traced. Significance of main scientific researches of this school in the physiology for the development of adjacent areas of medicine and biology was shown.

**Keywords:** scientific school, First Petrograd medical Institute, Military Medical Academy, departments of physiology, teachers, students

**For citation:** Kolbanov V. V. Scientific school of academician L. A. Orbeli in Petrograd – Leningrad (to hundredth anniversary of its creation). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):9–13. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-9-13.

\* **Corresponding author:** Vladimir V. Kolbanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: kolbanovv@bk.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Год 1920-й. Завершился изрядно затянувшийся конкурс на заведование кафедрой физиологии Первого Петроградского медицинского института. После гибели первого заведующего, профессора В. И. Вартанова, на кафедре не осталось его пре-

емника, а претендентов на эту должность оказалось четверо. По решению конкурсной комиссии заведование принял доцент Военно-медицинской академии, дивизионный врач Леон Абгарович Орбели. В России шла Гражданская война, и тогдашние законы допускали совмещение многих обязанностей

одним человеком по причине дефицита хорошо подготовленных специалистов. Л. А. Орбели, один из учеников академика И. П. Павлова, оказался именно таким специалистом, способным возглавить коллектив преподавателей и исследователей. Несмотря на молодой возраст, кроме достижений в исследовательской работе, Леон Абгарович к этому времени имел еще и значительный педагогический опыт, накопленный в ВМА и в Естественно-научном институте имени П. Ф. Лесгафта.

### РЕОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ ПЕРВОГО ПЕТРОГРАДСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

Первой и неотложной проблемой на новом месте службы Л. А. Орбели оказалась организация учебного процесса. Штат кафедры физиологии был недостаточным для работы с большим числом студентов. Например, в 1920/21 учебном году на кафедре проходили обучение 552 студента, а в 1921/22 и 1922/23 учебные годы — по 800 с лишним человек [1].

Из прежних сотрудников кафедры достаточно подготовленными помощниками заведующему оказались только двое — В. В. Савич, приват-доцент, «староста павловской школы», и преподаватель А. В. Тонких, окончившая Женский медицинский институт в 1914 г. Лекционный курс вели два лектора. Две лекции в неделю (большинство разделов курса) читал Л. А. Орбели, одну лекцию в неделю (разделы эндокринологии и обмена веществ) — В. В. Савич. Хотя посещение лекций в те годы не было обязательным, но лекции Орбели всегда привлекали большое число слушателей благодаря интересному и понятному изложению. В начале 1920-х гг. практические занятия на кафедре вели старший ассистент А. В. Тонких (с 1925 г. — приват-доцент), ассистент Л. М. Рабинкова и препаратор Е. Н. Сперанская. Дефицит преподавателей частично компенсировался наличием пособия («задачника»), подготовленного И. С. Цитовичем в 1913 г. Надобность в более полном пособии к практическим занятиям вынудила привлечь к этой работе наиболее активных студентов-старшекурсников. Наряду со штатными сотрудниками кафедры, с 1922 г. помощь в учебной работе стали оказывать студенты-третьекурсники: сначала А. Г. Гинецинский и А. А. Ющенко, затем — Л. Г. Лейбсон, Г. В. Гершуни и др. К учебной и экспериментальной работе студенты допускались *только после сдачи экзамена по физиологии*. Каждому из начинающих исследователей Леон Абгарович поручал какую-нибудь тему, с каждым подолгу беседовал, объясняя ее научное значение, каждому помогал в освоении подчас сложной методики эксперимента.

Эти усилия завершились созданием в 1930 г. учебника-практикума по физиологии, написанного

выпускниками Института А. Г. Гинецинским и Л. Г. Лейбсоном под редакцией Л. А. Орбели.

В 1924 г. В. В. Савич покинул кафедру 1-го Медицинского института в связи с избранием на должность профессора Ветеринарного института, но к этому времени кафедра Л. А. Орбели пополнилась новыми сотрудниками из числа выпускников Института.

Вторая проблема, обусловленная нехваткой научно-педагогических кадров, — это подготовка аспирантов. Первыми аспирантами Л. А. Орбели стали А. А. Ющенко, Г. В. Гершуни, А. А. Волохов, А. Т. Худорожева, С. И. Гальперин, Н. В. Раева, Ф. Д. Василенко. Естественно, аспиранты по мере готовности включались в обеспечение учебного процесса [2]. Штатное расписание Института в те годы не позволяло оставлять выпускников аспирантуры на кафедре, но все они были востребованы в других организациях. Позже, даже без оплаты труда, некоторые из них оказывали посильную помощь в учебном процессе кафедры физиологии.

В своих воспоминаниях о научном руководителе Л. А. Фирсов отметил существенное требование Л. А. Орбели к аспирантской подготовке: «Только мы, орбелевские аспиранты, должны были в виде отдельного предмета по кандидатскому минимуму сдавать так называемые экспериментальные мастерские. Навыкам работы с паяльником, с газовой горелкой и стеклом, работе на токарном и сверльном станке Леон Абгарович придавал большое значение» [3, с. 155]. На фотоснимках физиологических коллективов Института им. Лесгафта (1927) и Ленинградского медицинского института (1928) заметно присутствие отдельных лиц там и там. Это не случайность, а признак единства сообщества учеников Л. А. Орбели, несмотря на межведомственные границы. В лаборатории Медицинского института, кроме собственных студентов, проводили экспериментальные исследования по личной инициативе студенты Института им. П. Ф. Лесгафта и слушатели Военно-медицинской академии.

В Военно-медицинской академии до 1925 г. Л. А. Орбели читал лекции по общей физиологии нервов и мышц, физиологии вегетативной нервной системы и органов чувств один раз в неделю. В остальные дни он вел работу в Первом ЛМИ и Институте им. П. Ф. Лесгафта, однако был основным помощником Павлова по руководству кафедрой. В те же годы он вел в Академии практические занятия, обязательные не для всех, а только для наиболее заинтересованных в изучении физиологии.

В 1925 г., когда И. П. Павлов покинул кафедру физиологии ВМА, по решению начальника Военно-санитарного управления РККА Л. А. Орбели был назначен начальником кафедры физиологии без объявления конкурса.

В статусе начальника кафедры Леон Абгарович вынужден был решать существенные организационные вопросы, свойственные всей тогдашней

системе высшего образования в стране: выбор оптимального соотношения учебных часов между лекционными и практическими занятиями. Административным попыткам сократить объем теоретической подготовки и форсировать внедрение активно-группового обучения за счет сокращения лекционных часов Л. А. Орбели так же обоснованно и решительно возражал, как и в стенах Медицинского института. Павловскую традицию лекционных демонстраций Орбели сохранил как своеобразную форму приглашения к размышлению на заданную тему.

### **УЧЕБНАЯ РАБОТА НА КАФЕДРЕ ФИЗИОЛОГИИ ВМА**

С 1925 г. началась учебная реформа в ВМА. На кафедре были введены обязательные практические занятия. Предполагалось, что это произойдет за счет уменьшения числа лекций, однако нововведение затянулось более чем на 20 лет по причине дефицита материальных средств и нехватки преподавателей. Преподавание физиологии, как и прежде, оставалось на III и IV семестрах. Из общего количества учебного времени (более 200 ч) доминировала лекционная нагрузка, оставляя для практических занятий 16 учебных часов при наличии на кафедре физиологии всего четырех преподавателей. Только в 1940/41 учебном году, когда число преподавателей удвоилось, появилась возможность увеличить численность практических занятий до 92 ч [4].

Великая Отечественная война на печальном опыте первых дней показала недостаточную практическую подготовленность выпускников медицинских вузов к оказанию медицинской помощи в реальных условиях. Устранение этого недостатка было достигнуто двумя путями.

На переломном этапе войны, в 1943/44 учебном году, когда в штате кафедры оказалось 13 преподавателей, в системе подготовки военных врачей количество часов практических занятий возросло до 111.

В 1942 г., наряду с устранением дисбаланса в первичной подготовке врачей, в ВМА впервые были созданы два факультета усовершенствования — командно-медицинский и лечебно-профилактический. В программу обоих этих факультетов вошли курсы лекций по физиологии, включавшие в себя ряд вопросов физиологии военного труда для командного факультета и вопросы регуляции вегетативных функций — для факультета лечебно-профилактического.

Кроме общего курса, который читался по разделам всеми профессорами и доцентами кафедры, по отдельной программе читались лекции отдельным группам слушателей — терапевтам, хирургам, невропатологам и т. д. Примером такого рода программ может служить план для группы терапевтов на 1944/45 учебный год, который включал в себя 30 лекционных часов и 20 часов практических

занятий, включавших в себя тематику нормальной и патологической физиологии [4].

### **МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В ВМА**

В 20-х и в начале 30-х гг. кафедра физиологии пользовалась переводными учебниками, затем учебниками под редакцией Е. Б. Бабского и под редакцией К. М. Быкова. В 1940 г. коллективом кафедры физиологии ВМА было издано первое учебное пособие для практических занятий, а в 1947 г. — учебник физиологии А. Г. Гинецинского и А. В. Лебединского, явившийся наиболее полным и систематичным из учебников того времени. Наличие учебника и учебного пособия, специально приспособленных к особенностям лекционного и практического курсов, значительно способствовало улучшению педагогического процесса на кафедре.

Не менее существенными для обеспечения учебного процесса были публикации научной школы Л. А. Орбели, в том числе «Лекции по физиологии нервной системы» Л. А. Орбели, вышедшие тремя изданиями (1934, 1935 и 1938 г.), его же «Лекции по вопросам высшей нервной деятельности» (1945) и «Вопросы высшей нервной деятельности» (1949). Сюда же можно отнести печатные труды сотрудников кафедры по частным вопросам: лекции И. И. Голодова — «Влияние высоких концентраций  $\text{CO}_2$  на организм» (1946), А. И. Бронштейна — «Сенсбилизация органов чувств» (1946), А. В. Лебединского и Н. Г. Саввина — «О механизме возникновения неврогенных дистрофий» (1945), Б. Д. Кравчинского — «Физиология почек» (1949). Кроме того, значительная часть научных работ кафедры физиологии отражена в издававшихся в разное время сборниках трудов Военно-медицинской академии и в «Военно-санитарных сборниках» Академии наук СССР.

### **СПЕЦИФИКА НАУЧНОЙ РАБОТЫ В ВМА**

Кафедра физиологии ВМА, как и аналогичные кафедры вузов системы здравоохранения России и СССР, несмотря на наличие большого научного потенциала, в 1920–1930-е гг. была плохо приспособлена к решению проблем повышения обороноспособности страны. Необходимость научной переориентации кафедры остро чувствовалась уже в 20-х гг., когда академия начала постепенно переходить от теоретических исследований к научным работам, направленным на обеспечение нужд медицинской службы армии, авиации и военно-морского флота.

5 декабря 1925 г. совет ВМА постановил принять к разработке, в числе других, тему «Труд красноармейца», а 27 ноября 1927 г. руководителем отдела «Труд красноармейца и питание» плана научно-исследовательской работы академии был назначен Л. А. Орбели. С этого времени в академии началась разработка вопросов физиологии военного труда.

Концентрация усилий преподавателей кафедры на проблеме физиологии военного труда не мешала принимать самое широкое участие в разработке общетеоретических вопросов, выдвигаемых Л. А. Орбели: физиология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, терморегуляция, вегетативная нервная система, функции мозжечка, органы чувств и другие физиологические проблемы. Общеизвестны крупные достижения сотрудников кафедры в разработке этих вопросов в предвоенные годы.

В 1932 г. Л. А. Орбели избран членом-корреспондентом, а в 1935 г. — действительным членом Академии наук СССР, в 1939 г. избран академиком-секретарем, в 1942 г. — вице-президентом АН СССР, в 1944 г. — действительным членом АМН СССР.

Начало Великой Отечественной войны заставило кафедру направить свои исследования на обслуживание нужд фронта. В условиях блокированного Ленинграда под руководством М. П. Бресткина осуществлялась разработка режимов глубоководных спусков водолазов и готовились кадры инструкторов, разрабатывались режимы отбора и тренировки летного состава, а под руководством А. В. Лебединского проводились исследования, благодаря которым была осуществлена практическая маскировка кораблей Балтийского флота, оборонявших Ленинград.

Эвакуация Академии в Самарканд и частично в Москву создала затруднения в руководстве кафедрой, тем более что Л. А. Орбели вынужден был выполнять работы в Президиуме АН СССР в Казани и Москве.

С возвращением кафедры в Ленинград в 1944 г. была налажена нормальная научная и учебная работа. В последние годы войны и первые послевоенные годы увеличился штат кафедры, так как в эти годы академия превратилась в научный и педагогический центр военной медицины. Ведь все медицинские вузы страны были включены в процесс подготовки офицеров медицинской службы запаса.

В 1943 г. Л. А. Орбели был назначен начальником ВМА и до 1950 г. руководство Академией осуществлял одновременно с руководством кафедрой.

За период 1925–1950 гг. под руководством Орбели 16 человек успешно прошли адъюнктуру подготовку, 13 из них (В. А. Винокуров, И. И. Голодов, Т. К. Джаракьян, А. Г. Жиронкин, Л. Т. Загорулько, Г. Л. Комендантов, А. Г. Кузнецов, Г. И. Мильштейн, А. С. Мозжухин, М. А. Пивоваров, Н. Г. Саввин, М. И. Сапрохин, А. Г. Свердлов) защитили кандидатские диссертации, а трем (В. В. Стрельцову, С. М. Дионесову и С. И. Прикладовицкому) ученая степень кандидата наук присуждена по совокупности научных работ.

Многие из учеников Л. А. Орбели впоследствии стали основоположниками своих научных школ.

За большие заслуги в развитии отечественной науки и в подготовке высококвалифицированных кадров Л. А. Орбели в 1945 г. было присвоено звание Героя Социалистического Труда.

## **ВКЛАД Л. А. ОРБЕЛИ В РАЗВИТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ В РОССИИ**

С момента создания Естественно-научного института им. П. Ф. Лесгафта (1918) до конца своей жизни Леон Абгарович возглавлял в нем отделение физиологии, где создал научные основы физиологии двигательной активности и спортивной медицины, используемые поныне в деятельности Санкт-Петербургского университета физической культуры, спорта и здоровья. В трудные 1920-е гг., в самом начале работы в Первом Петроградском медицинском институте, он создал учение об адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы. На базе основанной И. П. Павловым Биостанции в Колтушах создал Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности, явившийся прототипом Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР (ныне ИЭФиБ РАН). В течение 14 лет (1936–1950) академик Л. А. Орбели возглавлял Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, где способствовал взаимному обогащению двух крупных физиологических научных школ Петрограда — Ленинграда (Ленинградского университета и Института экспериментальной медицины). Там же, а также на кафедре нормальной физиологии Военно-медицинской академии на основе павловской концепции об анализаторах создал учение о взаимоотношениях афферентных систем.

Необоснованная и необъективная критика деятельности Л. А. Орбели как руководителя отечественной физиологии на сессии ВАСХНИЛ и на объединенной сессии АН СССР и АМН СССР в 1950 г. привела к тому, что он вынужден был уйти из большинства своих лабораторий, сосредоточив научную деятельность в физиологической лаборатории Естественно-научного института им. П. Ф. Лесгафта. Вскоре обнаружилось беспочвенность и бессмысленность большинства обвинений, сделанных в адрес Л. А. Орбели, и он вернулся к активной научной и общественной деятельности в качестве консультанта Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова и директора созданного им Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова, который он и возглавлял до последних дней своей жизни.

Заслугой Л. А. Орбели является создание теоретических предпосылок и практических основ нового раздела физиологии — физиологии труда. Впервые в России и СССР академик Л. А. Орбели создал на физиологической основе принципиально новую генерацию врачей-исследователей.

Данная статья посвящена столетию с момента зарождения научной школы Л. А. Орбели. Эта научная школа явилась материнской по отношению к научным школам многочисленных учеников академика Л. А. Орбели.

### **Конфликт интересов**

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ленинградский медицинский институт: К XXX-летию деятельности (1897–1927). – Л.: Изд. Ленингр. Мед. ин-та, 1928. – 127 с.

### Информация об авторе

**Колбанов Владимир Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии нормальной, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

### Information about author

**Kolbanov Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Normal Physiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

2. Надежкин Л. В., Коробкова С. В., Еремина А. М. Кафедра нормальной физиологии (к 100-летию основания). – СПб.: СПбГМУ, 1998. – 51 с.

3. Орбели Л. А. в воспоминаниях современников: к 100-летию со дня рождения / отв. ред. Е. М. Крепс. – Л.: Наука, 1983. – 160 с.

4. Лебединский А. В., Мозжухин А. С. Очерки истории кафедры физиологии Военно-медицинской академии. – Л.: Б. и., 1971. – 168 с.

### REFERENCES

1. Leningradskiy medicinskiy institute: K XXX-letiyu deyatelnosti (1897–1927). Leningrad, Izdaniye Leningradskogo medicinskogo instituta, 1928:127. (In Russ.).

2. Kafedra normalnoy fiziologii (k 100-letiyu osnovaniya) / L. V. Nadezhkin a.o. SPb., Medicinskiy Universitet, 1998: 51. (In Russ.).

3. Orbeli L. A. v vospominaniyah sovremennikov: K 100-letiyu so dnya rozhdeniya / отв. ред. Е. М. Крепс. Leningrad, Nauka, 1983:160. (In Russ.).

4. Lebedinskiy A. V., Mozhukhin A. S. Ocherki Istoriiy Kafedry fiziologii Voenno-Medicinskoy akademii. Leningrad, 1971:168. (In Russ.).



© CC BY М. Ф. Вечерковская, Г. В. Тец, В. В. Тец, 2020  
УДК 616-006 : 616.34 : 579.8.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27

**М. Ф. Вечерковская\*, Г. В. Тец, В. В. Тец**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## МИКРОБИОТА И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 03.11.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

Представлены современные данные о вкладе микробиоты человека в развитие неопластических заболеваний, механизмы клеточной трансформации и эффективность химиотерапии. Описаны методы изучения микробиоты при опухолевых заболеваниях, перспективы создания неинвазивных методов диагностики неоплазий.

**Ключевые слова:** микробиота, канцерогенез, химиотерапия, диагностика

**Для цитирования:** Вечерковская М. Ф., Тец Г. В., Тец В. В. Микробиота и онкологические заболевания (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(4):14–27. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27.

\* **Автор для связи:** Мария Фёдоровна Вечерковская, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: mashavecher@yahoo.com.

**Maria F. Vecherkovskaya\*, George V. Tetz, Victor V. Tetz**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## MICROBIOTA AND CANCER (review of literature)

Received 03.11.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

Article presents current data on the contribution of the human microbiota to the development of oncological conditions, microbial impact on cell transformation, influence on chemotherapy outcome. Brief description of the methods used for studying microbiota in carcinogenesis as well as prospects of creating non-invasive diagnostic tools is given.

**Keywords:** microbiota, carcinogenesis, chemotherapy, diagnostics

**For citation:** Vecherkovskaya M. F., Tetz G. V., Tetz V. V. Microbiota and cancer (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):14–27. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27.

\* **Corresponding author:** Maria F. Vecherkovskaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mashavecher@yahoo.com.

### ВВЕДЕНИЕ

Микробиота — совокупность микроорганизмов, симбионтов и патогенов (бактерий, вирусов, грибов, простейших, бактериофагов), постоянно присутствующих в различных биотопах организма человека. Отдельно рассматривают споробактериоту — совокупность спорообразующих бактерий [1], виром — вирусы, входящие в состав микро-

биоты [2], фагобиом — бактериальные вирусы, тесно связанные с бактериями микробиоты [3], и микобиом — совокупность грибов в микробиоте [4]. Микроорганизмы, составляющие микробиоту человека, широко представлены на коже и эпителиальных тканях, на поверхности респираторных путей, в тканях экзокринных органов (молочной, поджелудочной железы, влагалище,

Таблица 1

## Неопластические процессы, вызываемые микроорганизмами

Table 1

## Neoplastic processes caused by microorganisms

Тип новообразования	Возбудитель
Карцинома шейки матки, карциномы аногенитальной и орофаренгиальной области у женщин и мужчин	Вирус папилломы человека типов 5, 6, 11, 16, 18 и др. [28]
Гепатоцеллюлярная карцинома	Вирус гепатита В [28]
Гепатоцеллюлярная карцинома, неходжкинская лимфома	Вирус гепатита С [28]
Саркома Капоши, ходжкинская и неходжкинская лимфомы, карциномы шейки матки, ануса, конъюнктивы	Вирус иммунодефицита человека, тип 1 [28]
Саркома Капоши, лимфома	Вирус герпеса, тип 8 [28]
Нозофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, ходжкинская и неходжкинская лимфомы, экстра-нодальная nk/T-клеточная лимфома назальный тип	Вирус Эпштейн – Барр [28]
T-клеточный лейкоз и лимфома	T-лимфоцитотропный вирус [28]
Карцинома Меркеля	Полиомавирус тип 5 [29]
Гепатоцеллюлярная карцинома	Афлатоксин В1 <i>Aspergillus flavus</i> [28]
Холангиокарцинома	<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i> (печеночный сосальщик, трематоды) [28]
Рак мочевого пузыря	<i>Schistosoma haematobium</i> (трематоды) [28]
Карцинома желудка, MALT-лимфома желудка	<i>Helicobacter pylori</i> [28]
Карцинома желчного пузыря	<i>Salmonella enterica</i> серовар <i>typhi</i> [30]
Колоректальный рак	<i>Salmonella enteritidis</i> [31]
Карцинома шейки матки, яичников	<i>Chlamydia trachomatis</i> [28, 32]
Колоректальный рак	<i>Fusobacterium nucleatum</i> [33]
Колоректальный рак	<i>Escherichia coli</i> [34]
Колоректальный рак	<i>Bacteroides fragilis</i> [35]
Рак предстательной железы	<i>Propionibacterium acnes</i> [36, 37]

матке, плаценте, мочевом пузыре и желудочно-кишечном тракте [5 – 12]. Сравнительно недавно появились данные о бактериях, выявленных при помощи культуральных и метагеномных методов исследования в головном мозге [13, 14].

Метагеномные исследования, направленные на выявление генов микроорганизмов, находящихся в образце, проведенные методами сиквенирования гена 16S рНК бактерий и полногеномного сиквенирования (бактерии, вирусы, включая бактериальные, грибы, простейшие, гельминты), показали значительную разницу в структуре микробиоты здоровых и больных различными заболеваниями людей и легли в основу представлений о роли микроорганизмов в патологии [15 – 21]. Метагеномные исследования позволяют оценить разнообразие (количество видов) и представленность (количество копий одного гена, т. е. сколько представителей одного вида микроорганизмов) в образце. Структура микробиоты конкретной локализации, при изучении нескольких образцов с помощью метагеномного анализа, оценивается по различным критериям, включая  $\alpha$ -разнообразие – характеризует разнообразие,

в то время как  $\beta$ -разнообразие – описывает разнородность (совпадения или расхождения) в представленности видов микроорганизмов между образцами [22]. Установлено, что структура микробиоты зависит от разных причин и, в частности, от генотипа хозяина. Разница в видовом составе микробиоты неродственных людей выше, чем у генетически родственных [23]. Более того, микробиота dizиготных близнецов имеет большую выраженность  $\beta$ -разнообразия, чем монозиготных [23]. При картировании генома человека с целью выявить участки, влияющие на структуру микробиоты и ее наследуемость, оказалось, что некоторые локусы, связанные с особенностями микробиоты, расположены в непосредственной близости от локусов, связанных с рисками развития заболеваний [24, 25]. На модели мышей показано, что диета с низким содержанием пищевых волокон на протяжении нескольких поколений приводит к прогрессирующей наследуемой утрате разнообразия микробиоты, вплоть до полного исчезновения некоторых таксонов. Такой результат свидетельствует о возможности передачи признаков, в частности, предрасположенности к опухолевым

Таблица 2

**Ключевые представители микробиоты, выявленные при метагеномных исследованиях образцов опухоли при неоплазиях различных локализаций**

Table 2

**Key microbiota representatives identified during metagenomic studies of tumor samples in various cancers**

Вид неоплазии	Представители микробиоты в опухолевой ткани по сравнению с контролем (p<0,05)
Рак предстательной железы	↑ <i>Astroviridae</i> , <i>Borrelia spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Capillaria spp.</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Enterobius</i> , <i>Histoplasma spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Mansonella spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Streptobacillus spp.</i> , в опухолевых тканях с индексом 6 – 7 по шкале Глисона, <i>Helicobacter spp.</i> , HPV18, KSHV, <i>Polyomaviridae</i> в опухолевых тканях с индексом >6 по шкале Глисона [38]; ↑ <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Anaerococcus lactolyticus</i> , <i>Anaerococcus obesiensis</i> , <i>Actinobaculum schaalii</i> , <i>Varibaculum cambriense</i> , <i>Propionimicrobium lymphophilum</i> [39]
Рак поджелудочной железы	↑ <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> , <i>Moraxellaceae</i> , <i>Enterococcaceae</i> [40]
Рак молочной железы	↑ <i>Bacillus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Comamonadaceae</i> , <i>Bacteroidetes</i> ; ↓ <i>Prevotella spp.</i> , <i>Lactococcus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Micrococcus spp.</i> [41]; ↑ <i>Alistipes spp.</i> , <i>Sphingomonas spp.</i> , <i>Methylbacterium spp.</i> [42]; ↑ <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Atopobium spp.</i> , <i>Hydrogenophaga spp.</i> , <i>Gluconacetobacter spp.</i> , <i>Lactobacillus</i> [43]
Рак легких	↑ <i>Acidovorax spp.</i> , <i>Brevundimonas spp.</i> , <i>Comamonas spp.</i> , <i>Tepidimonas spp.</i> , <i>Rhodoferrax spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Leptothrix spp.</i> , <i>Polaromonas spp.</i> , <i>Anaerococcus spp.</i> [44]
Рак пищевода	↑ <i>Fusobacterium nucleatum</i> [45]; ↑ <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> [46]; ↑ <i>Campylobacter</i> [47]
Колоректальный рак	↑ <i>Fusobacterium spp.</i> , энтеротоксигенные <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i> [48]; ↑ <i>Selenomonas spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> [33]

Примечание: указано увеличение ↑ или уменьшение ↓ количества таксономических единиц.

заболеваниям, таким как колоректальный рак, микробиотой, чем исключительно генетическими или эпигенетическими механизмами [26].

### МИКРОБИОТА ПРИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Формирование опухолевых клеток происходит в результате серии генетических модификаций, которые нарушают регулирование клеточного метаболизма, деления и смерти [27]. Такие генетические модификации могут происходить под влиянием физических, химических и биологических мутагенов. Считается, что от 15 до 20 % злокачественных новообразований имеют инфекционное происхождение [28]. Наиболее изученными являются механизмы канцерогенеза, связанные с инфицированием вирусами. Показана роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки, вирусов гепатита В и С в формировании гепатоцеллюлярной карциномы. Однако вирусы представляют лишь один сегмент микробиоты. В табл. 1 приведены данные эпидемиологических и экспериментальных исследований, подтверждающих роль различных микроорганизмов в развитии онкологических заболеваний.

С развитием метагеномных методов исследований появилась возможность оценить микробиом (совокупность генов микробиоты) биоптатов при неопластических процессах различной локали-

зации. Таким образом, постепенно формируется представление о различии в микробном составе, представленности видов и возможном влиянии микроорганизмов на развитие и течение патологического процесса. В табл. 2 приведены обобщенные данные метагеномных исследований опухолевого материала при неопластических заболеваниях.

Следует отметить, что метагеномные исследования имеют ряд ограничений. Во-первых, они определяют микробный состав сформировавшейся опухоли, в которой уже происходит воспалительный ответ, проявляющийся инфильтрацией иммунными клетками и нарушением клеточного метаболизма (гипоксия, понижение pH), что само по себе может служить причиной изменения микробиоты в конкретной локализации. Во-вторых, метагеномное секвенирование не дает представления о пространственном распределении микроорганизмов, в частности, организации микробных сообществ и биопленок, что является не менее важным, чем знание о представленности различных таксонов [49]. Наконец, метагеномный анализ, основанный на секвенировании гена 16S рРНК, не обладает достаточной разрешающей способностью и зачастую не позволяет отличить бактерии разных видов внутри одного рода, а также не позволяет оценить важнейшие характеристики бактерий, такие как токсигенность, особенности метаболизма, транспортные системы и т. д. [50].

Таблица 3

## Бактериальные механизмы канцерогенеза

Table 3

## Microbial factors involved in cancerogenesis

Микроорганизм	Механизм действия	Роль в канцерогенезе
Грамотрицательные бактерии	Гиперстимуляция TLR2- и TLR4-опосредованного воспаления, индукция IL17/23, CIP [71, 72]	Хроническое воспаление, воспалительный характер опухолевого микроокружения, иммуномодуляция, истощение репаративных процессов в клетке, влияние на p53-супрессор, ингибирование апоптоза
<i>Clostridium spp.</i>	Продукция дезоксихолиновой кислоты из желчи, индукция IL1 $\beta$ и IL6 [73]	
Токсигенные <i>Bacteroides fragilis</i>	Индукция IL17, вытеснение T $\alpha$ 17, стимуляция пролиферации клеток, расщепление кадгерина 1-го типа [74]	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Индукция IL6, IL8, IL18, NF- $\kappa$ B [33]	
<i>Helicobacter pylori</i>	Индукция IL1B, IL8, NF- $\kappa$ B в ответ на CagA, VacA [75]	
<i>Propionibacterium acnes</i>	Индукция IL6, IL8, IFN- $\gamma$ [76]	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Индукция иммуносупрессоров [33]	Избегание системы иммунитета
<i>Helicobacter pylori</i>	Индукция Трег, гиперстимуляция эпителиального PD-L1, ингибирование Т-клеточной пролиферации [77]	
<i>Salmonella enterica серовар typhi</i>	Липид А деацетилаза PagL пальмитоилтрансфераза PagP $\rightarrow$ модификация липида А, 100-кратное снижение эффективности узнавания TLR4 [78]	Продолжительная стимуляция клеточной пролиферации
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Связывание кадгерина 1-го типа и $\beta$ -катенина [79]	
<i>Helicobacter pylori</i>	Уменьшение p27 в эпителиальных клетках, нарушение регуляции клеточного цикла [77]	
<i>Propionibacterium acnes</i>	Гиперстимуляция COX-2 [76]	
<i>Helicobacter pylori</i>	CDT, Формирование активных форм кислорода в ответ на инфекцию [77]	Повреждение геномной ДНК
<i>Escherichia coli</i>	Колибактин, прямое повреждение ДНК [58]	

В то же время данные о филогенетическом разнообразии микробных популяций, полученные в результате многочисленных метагеномных исследований, в который раз указали на огромную пропасть между представленными в микробиоте видами и культивируемыми микроорганизмами, доступными для полноценного изучения. В этой связи в последние годы увеличивается число исследований, направленных на поиск методик культивирования бактерий микробиоты человека, которые раньше относили исключительно к пока не культивируемым бактериям [51 – 52]. Так, из биопсийного материала выделены новые виды бактерий при раке тонкого кишечника, желудка, при исследовании микробиоты пациентов с онкогематологическими заболеваниями [53 – 56]. Возможность получения чистых культур бактерий является ключевым этапом в понимании роли микробиоты в неопластических процессах, поскольку только изолированные бактериальные популяции могут быть всесторонне изучены и использованы в экспериментальных моделях.

### МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК ПОД ВЛИЯНИЕМ МИКРООРГАНИЗМОВ

Изучение роли бактериальных факторов в формировании неоплазий проводится на экспериментальных моделях, включающих в себя

культуры клеток и мышей-гнотобионтов (мышь, лишенные микробиоты, находящиеся в стерильных условиях). Так, например, моноинфицирование APC<sup>min/+</sup>-мышей (модель колоректального рака), *Fusobacterium nucleatum*, приводит к ускоренному развитию и прогрессии опухоли по сравнению с контролем [33]. Кроме того, в опухолях, индуцированных *F. nucleatum*, обнаруживается увеличение числа миелоедных клеток-супрессоров, которые связывают с экспансивным развитием неоплазий и ухудшением прогноза [57]. В других работах показана роль различных штаммов *Escherichia coli* в развитии опухолевых процессов. Так, моноассоциация интерлейкин-10 (IL-10) нокаутных мышей штаммами *E. coli pks 1*, продуцирующими генотоксин колибактин, приводит к развитию злокачественных новообразований, в то время как при инфицировании штаммом  $\Delta pks$  (не продуцирующим генотоксин колибактин) наблюдается появление только доброкачественных опухолей [58]. В модели «азоксиметан/декстран сульфат натрия»-ассоциированной карциномы (АОМ/ДСН) трансплантация микробиоты мышей, у которых сформировалась карцинома, мышам-гнотобионтам приводит к ускоренному формированию и более тяжелому течению неоплазии, по сравнению с животными, которым провели трансплантацию микробиоты не сформировавших опухоль доноров

Таблица 4

**Механизмы взаимодействия микробиоты с химиотерапевтическими препаратами**

Table 4

**Mechanisms and effects of microbiota interaction with chemotherapy drugs**

Механизм	Препарат	Микроорганизм	Эффект
Транслокация	Циклофосфамид, Доксорубин	<i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Enterococcus hirae</i> , <i>Barnesiella intestinihominis</i>	Преодоление кишечного барьера, проникновение в лимфоидные органы, накопление Тх17 и Тх1 [81, 85]
Иммуномодуляция	Циклофосфамид	<i>Lactobacillus</i>	Накопление Тх17 и Тх1 [81]
	СрС-олигодеоксинуклеотиды	<i>Ruminococcus</i> , <i>Alistipes</i>	Взаимодействие с опухолевыми специфическими миелоидными клетками [86]
	Оксалиплатин	Не выделены	Взаимодействие с TLR4 миелоидных клеток [86]
	Блокаторы CTLA-4	<i>Bacteroidales</i>	Снижение активации эффекторных CD4+ -клеток [87]
	Анти-PD-L1	<i>Bifidobacterium</i>	Индукция опухолевыми специфическими Т-клеток [82]
	Метотрексат	Не выделены	Уменьшение повреждения тонкого кишечника через TLR2- и р-гр-транспортёры [88]
Метаболизм	Иринотекан	Не выделены	Редукция микробиома ингибирует абсорбцию Иринотекана и снижает активность эпителиальных карбоксилэстераз [89]
	Ипилимумаб	<i>Bacteroidetes</i>	Колит [90]
Энзимная деградация	5-фтор-2'-дезоксифлуоридин, 5-трифторотимидин, гемцитабин	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	Нуклеозид-фосфорилазы, лимитирующие цитостатическую активность [83 – 91]
	Иринотекан	Бактерии, продуцирующие β-глюкуронидазу	Реактивация SN-38, повышение токсичности препарата [92]
Уменьшение разнообразия видов	Кармустин, Этопозид, Цитарабин, Мелфалан	Актобактерии, протеобактерии	Сдвиг в сторону видов, вызывающих колит [84]
	Метотрексат	Анаэробы, стрептококки, <i>Bacteroides</i>	Мукозит, диарея [93]

[59]. К злокачественной трансформации при бактериальной инфекции приводит взаимодействие с отдельными компонентами бактерий (ЛПС, клеточная стенка, жгутики), влияние выделяемых микробных токсинов, эффекторных белков и модификация иммунного ответа (табл. 3). Так, наличие капсулы позволяет избежать фагоцитоза и поддерживать длительную инфекцию и воспаление, которое ассоциировано с озлокачествлением [60, 61]. Модификация липополисахарида и флагеллина жгутиков *Helicobacter pylori* делают их неузнаваемыми для TLR4- и TLR5-рецепторов соответственно, препятствуя секреции IL-8 и последующего иммунного ответа [62, 63]. Адгезины бактерий обуславливают избирательное взаимодействие с клетками хозяина, так, например, фибронектин-связывающий белок позволяет формировать β-молнии в цитоплазматической мембране, обеспечивающие проникновение бактерий в нефагоцитирующие клетки [64]. Расположенные на поверхности бактерий молекулы

модифицируют сигнальные каскады клетки, вмешиваясь в регуляцию клеточных процессов. Адгезин CagL *Helicobacter pylori* отвечает за прикрепление к эпителию желудка и контролирует индукцию секреции гастрина, приводя к развитию гипергастринемии – основного фактора развития аденокарциномы [65]. Бактерии синтезируют цитолитические токсины, позволяющие элиминировать иммунные клетки, токсины, ингибирующие синтез белка и нарушающие клеточный метаболизм [66]. Цитолетальный токсин, колибактин и эндонуклеазы бактерий повреждают ДНК клетки, истощая репаративные процессы и приводя к появлению мутаций [67]. Эффекторные белки *Salmonella enterica serovar typhi* и *Salmonella enteritidis*, в частности, AvtA, модулируют иммунный ответ, апоптоз и увеличивают пролиферацию эпителиальных клеток [68]. В недавних исследованиях показано изменение терморезистентности белков плазмы под влиянием матричной ДНК *Escherichia coli*

и *Pseudomonas aeruginosa*. Матрикса ДНК этих бактерий приводит к изменению белкового профиля и формированию изоформ белков, характерных для онкологических заболеваний [69]. Совсем недавно опубликована гипотеза о формировании опухолевых клеток *de novo* путем гибридизации бактериальной и клеточной ДНК [70].

### ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ОРГАНИЗМА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

Большую роль в развитии онкологических заболеваний играет микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Помимо нарушений клеточного цикла, модификации клеточных процессов и изменения иммунного ответа, микробиота вмешивается в метаболизм химиотерапевтических препаратов. Микроорганизмы, входящие в состав микробиоты, обладают высоким метаболическим потенциалом (метаболом), а совокупный ее геном кодирует большое количество ферментов. Микробиота оказывает прямое и не прямое влияние на токсичность и эффективность химиотерапевтических препаратов. Существуют различные варианты взаимодействия между микробиотой — организмом хозяина и противоопухолевыми препаратами (табл. 4). Один из них заключается в том, что противоопухолевые препараты (Циклофосфамид, Доксорубин и др.) нарушают целостность кишечного барьера, освобождают путь для транслокации бактерий в лимфоидные органы и системный кровоток, приводя к развитию мукозита и (или) системных инфекций.

С другой стороны, микробиота кишечника может усиливать токсическое действие противоопухолевой терапии. Например, бактериальные β-глюкуронидазы способствуют реактивации SN-38 — активного метаболита Иринотекана, повышая токсичность препарата [80]. В то же время, как было недавно показано, эффективность противоопухолевой терапии, включая анти-PD1/PDL1-иммунотерапию, напрямую зависит от состава микробиоты. Так, снижение представленности *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus murinus* и *Enterococcus hirae*, способствующих накоплению Tx17 и Tx1, приводит к снижению эффективности проводимого лечения [81]. *Bifidobacterium spp.* увеличивает индукцию тумор-специфичных Т-клеток и их накопление в опухолевых тканях, опосредуя действие анти-PD-L1-моноклональных антител [82]. *Mycoplasma hyorhinis*, ассоциируемая с различными неоплазиями, включая карциному желудка, кодирует тимидин фосфорилазу, которая значительно снижает цитостатическую активность нуклеозидных аналогов Пиримидина. Цитидин дезаминаза, этого же микроба, делает неэффективной терапию Гемцитабином [83]. Снижение разнообразия видов бактерий под влиянием химиотерапии приводит к нарушению метаболических путей, участвующих в воспалении

и деградации ксенобиотиков, что приводит к развитию мукозита [84].

### МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ НЕОПЛАЗИЙ

Корреляция определенного микробного состава, выявленная при ассоциативных метагеномных исследованиях, с опухолями различной локализации используется в разработке неинвазивных методов диагностики, стадирования и контроля лечения [94]. Наибольшее число исследований посвящено колоректальному раку. На примере сравнения пациентов с аденомой, колоректальным раком и здоровых людей было показано, что микробиота является одним из существенных критериев риска развития злокачественной опухоли кишечника, наряду с весом, возрастом, диетой и семейной предрасположенностью [95]. Недавно прослежена связь дисбиоз микробиоты слюны некурящих женщин с раком легких. В работе приведены данные о корреляции микробиоты слюны с иммуноцитохимическими маркерами при данном заболевании [96]. В настоящий момент нет готового диагностического набора ни для одного из исследуемых видов неоплазий, очевидно, что подобные инструменты исследования появятся в ближайшее время.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tetz G., Tetz V. Introducing the sporobiota and sporobiome. Gut Pathog // BioMed. Central. —2017. — Vol. 9, № 1. — P. 1–6. Doi: 10.1186/s13099-017-0187-8.
2. Ogilvie L. A., Jones B. V. The human gut virome. — a multifaceted majority // Front Microbiol. —2015. — Vol. 6, № 368. — P. 1753–1712. Doi: 10.3389/fmicb.2015.00918.
3. Tetz G. V., Ruggles K. V., Zhou H. et al. Bacteriophages as potential new mammalian pathogens // Scientific Reports. Springer US. — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 1–9. Doi: 10.1038/s41598-017-07278-6.
4. Nash A. K., Auchtung T. A., Wong M. C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. Microbiome // Microbiome. — 2017. — Vol. 5, № 1. — P. 1–13. Doi: 10.1186/s40168-017-0373-4.

5. Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. The human skin microbiome. *Nature Publishing Group // Nature Publishing Group.* – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 143–155. Doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
6. Beck J. M., Young V. B. Research GHT. 2012. The microbiome of the lung // Elsevier. – 2012. – Vol. 160, № 4. – P. 258–266. Doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.005.
7. Francis P., Tangney M., Reid G. et al. Microbiota of Human Breast Tissue. – 2014. – Vol. 80, № 10. – P. 3007–3014. Doi: 10.1128/AEM.00242-14.
8. Castillo E., Meier R., Koestler D. C. et al. The Microbiomes of Pancreatic Tissue in Pancreatic Cancer and Non-Cancer Subjects. *bioRxiv // Cold Spring Harbor Laboratory.* – 2017. – Vol. 44, № 5. – P. 189043. Doi: 10.1101/189043.
9. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology / S. Greenbaum, G. Greenbaum, J. Y. Moran-Gilad, A. Weintraub // Elsevier Inc.* – 2019. – Vol. 220, № 4. – P. 1–12. Doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089.
10. Aagaard K., Ma J., Antony K. M. et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6, № 237. – P. 65–65. Doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
11. Aragón I. M., Herrera-Imbroda B. The urinary tract microbiome in health and disease // Elsevier. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 128–138. Doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.
12. Cani P. D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut. BMJ Publishing Group.* – 2018. – Vol. 67, № 9. – P. 1716–1725. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
13. Miklossy J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation // BioMed. Central.* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 1–16. Doi: 10.1186/1742-2094-8-90.
14. Emery D. C., Shoemark D. K., Batstone T. E. et al. 16S rRNA Next Generation Sequencing Analysis Shows Bacteria in Alzheimer's Post-Mortem Brain // *Front Aging Neurosci.* – 2017. – Vol. 9. – P. 419–413. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00195.
15. Goodrich J. K., Di Rienzi S. C., Poole A. C. et al. Conducting a microbiome study // *Cell.* – 2014. – Vol. 158, № 2. – P. 250–262. Doi: 10.1016/j.cell.2014.06.037.
16. Weinstock G. M. Genomic approaches to studying the human microbiota // *Nature.* – 2012. – Vol. 489, № 7415. – P. 250–256. Doi: 10.1038/nature11553.
17. Wang B., Yao M., Lv L. et al. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering. Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company.* – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 71–82. Doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
18. Stiemsma L. T., Michels K. B. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 141, № 4. – P. e20172437–24. Doi: 10.1542/peds.2017-2437.
19. Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature.* – 2016. – Vol. 535, № 7610. – P. 75–84. Doi: 10.1038/nature18848.
20. Gilbert J. A., Quinn R. A., Debelius J. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease // *Nature.* – 2016. – Vol. 535, № 7610. – P. 94–103. Doi: 10.1038/nature18850.
21. Kho Z.Y., Lal S. K. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 14, № 9. – P. 215–223. Doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
22. Morgan X. C., Huttenhower C. Chapter 12. Human microbiome analysis / eds by F. Lewitter, M. Kann // *PLoS Comput Biol // Public Library of Science.* – 2012. – Vol. 8, № 12. – P. e1002808. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1002808.
23. Goodrich J. K., Waters J. L., Poole A. C. Human Genetics Shape the Gut Microbiome // *Cell. Cell Press.* – 2014. – Vol. 159, № 4. – P. 789–799. Doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
24. Wang J., Thingholm L. B., Skieceviciene J. et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota // *Nat Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 11. – P. 1396–1406. Doi: 10.1038/ng.3695.
25. Benson A. K. The gut microbiome—an emerging complex trait. *Nature Publishing Group. Nature Publishing Group.* – 2016. – Vol. 48, № 11. – P. 1301–1302. Doi: 10.1038/ng.3707.
26. Sonnenburg E. D., Smits S. A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations // *Nature. Nature Publishing Group.* – 2016. – Vol. 529, № 7585. – P. 212–215. Doi: 10.1038/nature16504.
27. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development / S. Powers, W. Zhu, S. Wu, Y. A Han-nun // *Nature. Nature Publishing Group.* – 2015. – Vol. 529, № 7584. – P. 1–15. Doi: 10.1038/nature16166.
28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // *Biological agents. Volume 100 B: A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.* – 2012. – Vol. 100. – P. 1–441. PMID: 23189750. PMID: PMC4781184.
29. Liu W., MacDonald M. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma // Elsevier. – 2016. – Vol. 20. – P. 20–7. Doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011.
30. Scanu T., Spaapen R. M., Bakker J. M. et al. Salmonella Manipulation of Host Signaling Pathways Provokes Cellular Transformation Associated with Gallbladder Carcinoma // *Cell. Host. and Microbe.* – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 763–774. Doi: 10.1016/j.chom.2015.05.002.
31. Mughini-Gras L., Schaapveld M., Kramers J. et al. Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection. *Schildgen O, editor. PLoS ONE // Public Library of Science.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0189721. Doi: 10.1371/journal.pone.0189721.
32. Trabert B., Waterboer T. Antibodies Against Chlamydia trachomatis and Ovarian Cancer Risk in Two Independent Populations // *JNCI J Natl Cancer Inst.* – 2019. – Vol. 111, № 2. Doi: 10.1093/jnci/djy084.
33. Kostic A. D., Chun E., Robertson L. et al. *Fusobacterium nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment // *Cell Host and Microbe. Cell Press.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 207–215. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
34. Buc E., Dubois D., Sauvanet P. et al. High prevalence of mucosa-associated E. coli producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer / eds by J. R. Battista // *PLoS ONE. Public Library of Science.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e56964. Doi: 10.1371/journal.pone.0056964.
35. Toprak N. U., Yagci A., Gulluoglu B. M. et al. Possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2006. – Vol. 12, № 8. – P. 782–786. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x.
36. Cohen R. J., Shannon B. A. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution // *The Journal Of Urology.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1969–1974. Doi: 10.1097/01.ju.0000158161.15277.78.
37. Shinohara D. B., Vaghasia A. M., Yu S.-H. et al. A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of *Propionibacterium*

- acnes. Prostate. – 2013. – Vol. 73, № 9. – P.1007–1015. Doi: 10.1002/pros.22648.
38. *Banerjee S., Alwine J. C., Wei Z. et al.* Microbiome signatures in prostate cancer // *Carcinogenesis*. – 2019. – Vol. 349. – P. 7–16. Doi: 10.1093/carcin/bgz008.
39. *Shrestha E., White J. R., Yu S.-H. et al.* Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer // *Journal of Urology*. – 2018. – Vol. 199, № 1. – P. 161–171. Doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001.
40. *Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T. et al.* Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // *Science*. – 2017. – Vol. 357, № 6356. – P. 1156–1160. Doi: 10.1126/science.aah5043.
41. *Urbaniak C., Gloor G. B., Brackstone M. et al.* The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer / eds by H. Goodrich-Blair // *Applied microbiology / American Society for Microbiology*. – 2016. – Vol. 82, № 16. – P. 5039–5048. Doi: 10.1128/AEM.01235-16.
42. *Xuan C., Shamoni J. M., Chung A. et al.* Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. Takabe K, editor. PLoS ONE // *Public Library of Science*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e83744. Doi: 10.1371/journal.pone.0083744.
43. *Hieken T. J., Chen J., Hoskin T. L. et al.* The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. Scientific Reports // *Nature Publishing Group*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 30751. Doi: 10.1038/srep30751.
44. *Greathouse K. L., White J. R., Vargas A. J. et al.* Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer // *Genome Biology*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 1–16. Doi: 10.1186/s13059-018-1501-6.
45. *Yamamura K., Baba Y., Nakagawa S. et al.* Human Microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 22. – P. 5574–5581. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786.
46. *Deshpande N. P., Riordan S. M., Castaño-Rodríguez N. et al.* Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease. *Microbiome* // *BioMed Central*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 227. Doi: 10.1186/s40168-018-0611-4.
47. *Baba Y., Iwatsuki M., Yoshida N. et al.* Review of the gut microbiome and esophageal cancer. – Pathogenesis and potential clinical implications // *Ann. Gastroenterol. Surg.* – 2017. – Vol. 1, № 2. – P. 99–104. Doi: 10.1002/ags3.12014.
48. Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between *Fusobacterium* spp., Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer / K. S. Viljoen, A. Dakshinamurthy, P. Goldberg, J. M. Blackburn // *McDowell A*, editor. PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119462–21. Doi: 10.1371/journal.pone.0119462.
49. *Dejea C. M., Wick E. C., Hechenbleikner E. M. et al.* Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA. National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111, № 51. – P. 18321–18326. Doi: 10.1073/pnas.1406199111.
50. *Zolfo M., Tett A., Jousson O. et al.* MetaMLST: Multi-locus strain-level bacterial typing from metagenomic samples // *Nucleic Acids Research*. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. e7–e7. Doi: 10.1093/nar/gkw837.
51. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes / T. Clavel, J. C. Gomes-Neto, I. Lagkouvardos, A. E. Ramer-Tait // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 279, № 1. – P. 8–22. Doi: 10.1111/imr.12578.
52. Overmann J., Abt B., Sikorski J. Present and Future of Culturing Bacteria. *Annu Rev Microbiol.* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 711–730. Doi: 10.1146/annurev-micro-090816-093449.
53. *Tetz V., Tetz G.* Draft Genome Sequence of a Strain of *Bacillus intestinalis* sp. nov., a New Member of Sporobacteria Isolated from the Small Intestine of a Single Patient with Intestinal Cancer // *Genome Announc.* – 2017. – Vol. 5, № 22. – P. 14–12. Doi: 10.1128/genomeA.00489-17.
54. *Tetz G., Vecherkovskaya M., Zappile P. et al.* Complete Genome Sequence of *Kluyvera intestinalis* sp. nov., Isolated from the Stomach of a Patient with Gastric Cancer // *Genome Announc.* – 2017. – Vol. 5, № 43. – P. 1–2. Doi: 10.1128/genomeA.01184-17.
55. *Tetz G., Tetz V., Vecherkovskaya M.* Genomic characterization and assessment of the virulence and antibiotic resistance of the novel species *Paenibacillus* sp. strain VT-400, a potentially pathogenic bacterium in the oral cavity of patients with hematological malignancies. *Gut Pathog // BioMed. Central*. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 1–9. Doi: 10.1186/s13099-016-0089-1.
56. *Vecherkovskaya M. F., Tetz G. V., Tetz V. V.* Complete Genome Sequence of the *Streptococcus* sp. Strain VT 162, Isolated from the Saliva of Pediatric Oncohematology Patients. – 2014. – Vol. 2, № 4. Doi: 10.1128/genomeA.00647-14.
57. *Gabrilovich D. I.* Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res // American Association for Cancer Research*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 3–8. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
58. *Arthur J. C., Perez-Chanona E., Mühlbauer M. et al.* Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science // American Association for the Advancement of Science*. – 2012. – Vol. 338, № 6103. – P. 120–123. Doi: 10.1126/science.1224820.
59. *Zackular J. P., Baxter N. T., Iverson K. D. et al.* The Gut Microbiome Modulates Colon Tumorigenesis // *American Society for Microbiology*. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. e00692–13–13. Doi: 10.1128/mBio.00692-13.
60. *Crawford R. W., Wangdi T., Spees A. M. et al.* Loss of very-long O-antigen chains optimizes capsule-mediated immune evasion by *Salmonella enterica* serovar Typhi // *American Society for Microbiology*. – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 63. Doi: 10.1128/mBio.00232-13.
61. *Cress B. F., Englaender J. A., He W. et al.* Masquerading microbial pathogens. – capsular polysaccharides mimic host-tissue molecules // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2014. – Vol. 38, № 4. – P. 660–697. Doi: 10.1111/1574-6976.12056.
62. *Cullen T. W., Giles D. K., Wolf L. N. et al.* *Helicobacter pylori* versus the host. – remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7, № 12. – P. e1002454. Doi: 10.1371/journal.ppat.1002454.
63. *Andersen-Nissen E., Smith K. D., Strobe K. L. et al.* Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences // *National Academy of Sciences*. – 2005. – Vol. 102, № 26. – P. 9247–9252. Doi: 10.1073/pnas.0502040102.
64. *Raubaud S., Schwarz-Linek U., Kim J. H. et al.* *Borrelia burgdorferi* binds fibronectin through a tandem beta-zipper, a common mechanism of fibronectin binding in staphylococci, streptococci, and spirochetes // *J. Biol. Chem. / American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. –

2005. – Vol. 280, № 19. – P. 18803–18809. Doi: 10.1074/jbc.M501731200.
65. *Wiedemann T., Hofbauer S., Tegtmeyer N. et al.* Helicobacter pylori CagL dependent induction of gastrin expression via a novel  $\alpha\beta 5$ -integrin-integrin linked kinase signalling complex. *Gut* // BMJ Publishing Group. – 2012. – Vol. 61, №7. – P. 986–96. Doi: 10.1136/gutjnl-2011-300525.
66. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nature Publishing Group / K. S. Sfanos, S. Yegnasubramanian, W. G. Nelson, A. M. De Marzo* // Nature Publishing Group. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 11–24. Doi: 10.1038/nrur.2017.167.
67. *Rosadi F., Fiorentini C., Fabbri A.* Bacterial protein toxins in human cancers. *Frisan T*, editor // *Pathogens and Disease*. – 2016. – Vol. 74, №1. – P. 105. Doi: 10.1093/femspd/ftv105.
68. *Lu R., Wu S., Zhang Y-G. et al.* Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway. *Oncogenesis* // Nature Publishing Group. – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. e105–5. Doi: 10.1038/oncsis.2014.20
69. *Tetz V. V., Tetz G. V.* Bacterial DNA induces the formation of heat-resistant disease-associated in human plasma // *Scientific Reports*. – 2019. Doi: 10.1038/s41598-019-54618-9.
70. *Dong Q. L., Xing X. Y.* Cancer cells arise from bacteria. *Cancer Cell Int* // *BioMed. Central*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–9. Doi: 10.1186/s12935-018-0699-4.
71. *Garrett W. S.* Cancer and the microbiota // *Science*. – 2015. – Vol. 348, № 6230. – P. 80–86. Doi: 10.1126/science.aaa4972.
72. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance // *L. Zitvogel, M. Ayyoub, B. Routy, G. Kroemer* // *Cell*. – 2016. – Vol. 165, № 2. – P. 276–287. Doi: 10.1016/j.cell.2016.03.001.
73. *Yoshimoto S., Loo T. M., Atarashi K.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome // *Nature*. *Nature Publishing Group*. – 2013. – Vol. 499, № 7456. – P. 97–101. Doi: 10.1038/nature12347.
74. *Wu S., Rhee K.-J., Zhang M. et al.* Bacteroides fragilis toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and  $\gamma$ -secretase-dependent E-cadherin cleavage. *Journal of Cell Science* // *The Company of Biologists Ltd*. – 2007. – Vol. 120, № 11. – P. 1944–1952. Doi: 10.1242/jcs.03455.
75. *Wang F., Meng W., Wang B.* Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer // *Elsevier*. – 2014. – Vol. 345, № 2. – P. 196–202. Doi: 10.3892/ol.2016.5506.
76. *Fassi Fehri L., Mak T. N., Laube B.* Prevalence of Propionibacterium acnes in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells // *Int. J. Med. Microbiol*. – 2011. – Vol. 301, № 1. – P. 69–78. Doi: 10.1016/j.ijmm.2010.08.014.
77. *Peek R. M., Blaser M. J.* Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas // *Nature Reviews Cancer*. – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 28–37. Doi: 10.1038/nrc703.
78. *Kawasaki K., Ernst R. K., Miller S. I.* 3-O-deacylation of lipid A by PagL, a PhoP/PhoQ-regulated deacylase of Salmonella typhimurium, modulates signaling through Toll-like receptor 4 // *J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. – 2004. – Vol. 279, № 19. – P. 20044–20048. Doi: 10.1074/jbc.M401275200.
79. *Rubinstein M. R., Wang X., Liu W.* Fusobacterium nucleatum Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ $\beta$ -Catenin Signaling via its FadA Adhesin // *Cell Host and Microbe*. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 195–206. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
80. *Wardill H. R., Gibson R. J., Van Seville Y. Z. A. et al.* Irinotecan-Induced Gastrointestinal Dysfunction and Pain Are Mediated by Common TLR4-Dependent Mechanisms // *Mol. Cancer Ther. American Association for Cancer Research*. – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 1376–1386. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0990.
81. *Viaud S., Saccheri F., Mignot G. et al.* The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide // *Science*. – 2013. – Vol. 342, № 6161. – P. 971–976. Doi: 10.1126/science.1240537.
82. *Sivan A., Corrales L., Hubert N. et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // *Science*. – 2015. – Vol. 350, № 6264. – P. 1084–1089. Doi: 10.1126/science.aac4255.
83. *Voorde J. V., Sabuncuoğlu S., Noppen S. et al.* Nucleoside-catabolizing Enzymes in Mycoplasma-infected Tumor Cell Cultures Compromise the Cytostatic Activity of the Anticancer Drug Gemcitabine // *J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 289, № 19. – P. 13054–13065. Doi: 10.1074/jbc.M114.558924.
84. *Montassier E., Gastinne T., Vangay P. et al.* Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 42, № 5. – P. 515–528. Doi: 10.1111/apt.13302.
85. *Daillère R., Vétizou M., Waldschmitt N. et al.* Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. // *Immunity*. – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 931–943. Doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
86. *Iida N., Dzutsev A., Stewart C. A. et al.* Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* // *American Association for the Advancement of Science*. – 2013. – Vol. 342, № 6161. – P. 967–970. Doi: 10.1126/science.1240527.
87. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *M. Vétizou, J. M. Pitt, R. Daillère, P. Lepage* // *Science*. – 2015. – Vol. 350, № 6264. – P. 1077–1079. Doi: 10.1126/science.aad1329.
88. *Frank M., Hennenberg E. M., Eyking A. et al.* TLR signaling modulates side effects of anticancer therapy in the small intestine // *J. Immunol. American Association of Immunologists*. – 2015. – Vol. 194, № 4. – P. 1983–1995. Doi: 10.4049/jimmunol.1402481.
89. *Kurita A., Kado S., Matsumoto T. et al.* Streptomycin alleviates irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of  $\beta$ -glucuronidase activity in intestinal lumen // *Cancer Chemother. Pharmacol*. – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 201–213. Doi: 10.1007/s00280-010-1310-4.
90. *Dubin K., Callahan M. K., Ren B. et al.* Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis // *Nat. Comms. Nature Publishing Group*. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 10391. Doi: 10.1038/ncomms10391.
91. *Bronckaers A., Balzarini J., Liekens S.* The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by Mycoplasma hyorhinis infection. Implications for cancer therapy // *Biochem. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 76, № 2. – P. 188–197. Doi: 10.1016/j.bcp.2008.04.019.
92. *Wallace B. D., Wang H., Lane K. T. et al.* Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science. American Association for the Advancement of Science*. – 2010. – Vol. 330, № 6005. – P. 831–835. Doi: 10.1126/science.1191175.

93. Fijlstra M., Ferdous M., Koning A. M. et al. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model // *Support Care Cancer*. – 2015. – Vol. 23, № 6. – P. 1513–1522. Doi: 10.1007/s00520-014-2487-6.

94. Villéger R., Lopès A., Veziant J. et al. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis // *WJG*. – 2018. – Vol. 24, № 22. – P. 2327–2347. Doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2327.

95. Amitay E. L., Krilaviciute A. Systematic review. Gut microbiota in fecal samples and detection of colorectal neoplasms // *Gut microbes*. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 293–307. Doi: 10.1080/19490976.2018.1445957.

96. Yang J., Mu X., Wang Y. et al. Dysbiosis of the Salivary Microbiome Is Associated With Non-smoking Female Lung Cancer and Correlated With Immunocytochemistry Markers // *Front Oncol*. Frontiers. – 2018. – Vol. 8. – P. 520. Doi: 10.3389/fonc.2018.00520.

## REFERENCES

1. Tetz G., Tetz V. Introducing the sporobiota and sporobiome // *Gut Pathog*. BioMed Central. 2017;9(1):1–6. Doi: 10.1186/s13099-017-0187-8.

2. Ogilvie L. A., Jones B. V. The human gut virome: a multifaceted majority. *Front Microbiol*. 2015 Sep 11; 6(e368):1753–1712. Doi: 10.3389/fmicb.2015.00918.

3. Tetz G. V., Ruggles K. V., Zhou H., Heguy A., Tsigos A., Tetz V. Bacteriophages as potential new mammalian pathogens. *Scientific Reports*. Springer US. 2017;7(1):1–9. Doi: 10.1038/s41598-017-07278-6.

4. Nash A. K., Auchtung T. A., Wong M. C., Smith D. P., Gesell J. R., Ross M. C., Stewart C. J., Metcalf G. A., Muzny D. M., Gibbs R. A., Ajami N. J., Petrosino J. F. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort // *Microbiome*. Microbiome. 2017;5(1):1–13. Doi: 10.1186/s40168-017-0373-4.

5. Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. The human skin microbiome. *Nature Publishing Group*. Nature Publishing Group; 2018;16(3):143–155. Doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.

6. Beck J. M., Young V. B., Research G. H. T. The microbiome of the lung // Elsevier. 2012;160(4):258–66. Doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.005.

7. Francis P., Tangney M., Reid G., Scott L., O’Hanlon D. M. Microbiota of Human Breast Tissue. 2014;80(10):3007–3014. Doi: 10.1128/AEM.00242-14.

8. del Castillo E., Meier R., Koestler D. C., Chen T., Paster B. J., Charpentier K. P., Kelsey K. T., Izzard J., Michaud D. S. The Microbiomes of Pancreatic Tissue in Pancreatic Cancer and Non-Cancer Subjects. *bioRxiv* // Cold Spring Harbor Laboratory. 2017;44(5):189043. Doi: 10.1101/189043.

9. Greenbaum S., Greenbaum G., Moran-Gilad J., Weintraub A. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease // *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Elsevier Inc. 2019;220(4):1–12. Doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089.

10. Aagaard K., Ma J., Antony K. M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome // *Sci Transl Med*. 2014;6(237):65–75. Doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.

11. Aragón I. M., Herrera-Imbroda B. The urinary tract microbiome in health and disease // Elsevier. 2018;4(1):128–38. Doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.

12. Cani P. D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises // *Gut*. BMJ Publishing Group. 2018;67(9):1716–1725. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.

13. Miklossy J. Alzheimer’s disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch’s and Hill’s criteria // *J Neuroinflammation*. BioMed Central. 2011;8(1):1–16. Doi: 10.1186/1742-2094-8-90.

14. Emery D. C., Shoemark D. K., Batstone T. E., Waterfall C. M., Coghil J. A., Cerajewska T. L., Davies M., West N. X., Allen S. J. 16S rRNA Next Generation Sequencing Analysis Shows Bacteria in Alzheimer’s Post-Mortem Brain // *Front Aging Neurosci*. 2017;(9):419–413. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00195.

15. Goodrich J. K., Di Rienzi S. C., Poole A. C., Koren O., Walters W. A., Caporaso J. G., Knight R., Ley R. E. Conducting a microbiome study // *Cell*. 2014;158(2):250–262. Doi: 10.1016/j.cell.2014.06.037.

16. Weinstock G. M. Genomic approaches to studying the human microbiota // *Nature*. 2012;489(7415):250–256. Doi: 10.1038/nature11553.

17. Wang B., Yao M., Lv L., Ling Z., Li L. The Human Microbiota in Health and Disease // *Engineering*. Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. 2017;3(1):71–82. Doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.

18. Stiemsma L. T., Michels K. B. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease // *Pediatrics*. 2018;141(4):e20172437–24. Doi: 10.1542/peds.2017-2437.

19. Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature*. 2016;535(7610):75–84. Doi: 10.1038/nature18848.

20. Gilbert J. A., Quinn R. A., Debelius J., Xu Z. Z., Morton J., Garg N., Jansson J. K., Dorrestein P. C., Knight R. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease // *Nature*. 2016;535(7610):94–103. Doi: 10.1038/nature18850.

21. Kho Z. Y., Lal S. K. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*. 2018;(9):215–223. Doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.

22. Morgan X. C., Huttenhower C. Chapter 12. Human microbiome analysis / eds by F. Lewitter, M. Kann // *PLoS Comput Biol*. Public Library of Science; 2012;8(12):e1002808. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1002808.

23. Goodrich J. K., Waters J. L., Poole A. C., Sutter J. L., Koren O., Blekhman R., Beaumont M., Van Treuren W., Knight R., Bell J. T., Spector T. D., Clark A. G., Ley R. E. Human Genetics Shape the Gut Microbiome // *Cell*. Cell Press. 2014;159(4):789–799. Doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.

24. Wang J., Thingholm L. B., Skieceviciene J., Rausch P., Kummel M., Hov J. R., Degenhardt F., Heinsen F. A., Rühlemann M. C., Szymczak S., Holm K., Esko T., Sun J., Pricop-Jeckstadt M., Al-Dury S., Bohov P., Bethune J., Sommer F., Ellinghaus D., Berge R. K., Hübenal M., Koch M., Schwarz K., Rimbach G., Hübbe P., Pan W.-H., Sheibani-Tezerji R., Häsler R., Rosenstiel P., D’Amato M., Cloppenburg-Schmidt K., Künzel S., Laudes M., Marschall H.-U., Lieb W., Nöthlings U., Karlsen T. H., Baines J. F., Franke A. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota // *Nat Genet*. 2016;48(11):1396–1406. Doi: 10.1038/ng.3695.

25. Benson A. K. The gut microbiome-an emerging complex trait // *Nature*. Nature Publishing Group. 2016; 48(11):1301–1302. Doi: 10.1038/ng.3707.

26. Sonnenburg E. D., Smits S. A., Tikhonov M., Higginbottom S. K., Wingreen N. S., Sonnenburg J. L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations //

- Nature. Nature Publishing Group. 2016;529(7585):212–215. Doi: 10.1038/nature16504.
27. Powers S., Zhu W., Wu S., Hannun Y. A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development // Nature. Nature Publishing Group. 2015;529(7584):1–15. Doi: 10.1038/nature16166.
28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. Vol. 100, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012; (100):1–441. PMID: 23189750; PMCID: PMC4781184.
29. Liu W., MacDonald M. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma // Elsevier. 2016;(20):20–27. Doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011.
30. Scanu T., Spaapen R. M., Bakker J. M., Pratap C. B., Wu L.-E., Hofland I., Broeks A., Shukla V. K., Kumar M., Janssen H., Song J.-Y., Neeffjes-Borst E. A., Riele te H., Holden D. W., Nath G., Neeffjes J. Salmonella Manipulation of Host Signaling Pathways Provokes Cellular Transformation Associated with Gallbladder Carcinoma // Cell Host and Microbe. 2015;17(6):763–774. Doi: 10.1016/j.chom.2015.05.002.
31. Mughini-Gras L., Schaapveld M., Kramers J., Mooij S., Neeffjes-Borst E. A., Pelt W. V., Neeffjes J. Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection // PLoS ONE. Public Library of Science. 2018;13(1):e0189721. Doi: 10.1371/journal.pone.0189721.
32. Trabert B., Waterboer T. Antibodies Against Chlamydia trachomatis and Ovarian Cancer Risk in Two Independent Populations // JNCI J Natl Cancer Inst. 2019;111(2): d1y084 Doi: 10.1093/jnci/d1y084.
33. Kostic A. D., Chun E., Robertson L., Glickman J. N., Gallini C. A., Michaud M., Clancy T. E., Chung D. C., Lochhead P., Hold G. L., El-Omar E. M., Brenner D., Fuchs C. S., Meyerson M., Garrett W. S. Fusobacterium nucleatum Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment // Cell Host and Microbe. Cell Press. 2013;14(2):207–215. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
34. Buc E., Dubois D., Sauvanet P., Raisch J., Delmas J., Darfeuille-Michaud A., Pezet D., Bonnet R. High prevalence of mucosa-associated E. coli producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer // PLoS ONE. Public Library of Science. 2013;8(2):e56964. Doi: 10.1371/journal.pone.0056964.
35. Toprak N. U., Yagci A., Gulluoglu B. M., Akin M. L., Demirkalem P., Celenk T., Soyletir G. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // Clin Microbiol Infect. 2006;12(8):782–786. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x.
36. Cohen R. J., Shannon B. A. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? // The Journal Of Urology. 2005;1969–1974. Doi: 10.1097/01.ju.0000158161.15277.78.
37. Shinohara D. B., Vaghasia A. M., Yu S.-H., Mak T. N., Brüggemann H., Nelson W. G., De Marzo A. M., Yegnasubramanian S., Sfanos K. S. A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of Propionibacterium acnes. Prostate. 2013;73(9):1007–1015. Doi: 10.1002/pros.22648.
38. Banerjee S., Alwine J. C., Wei Z., Tian T., Shih N., Sperling C., Guzzo T., Feldman M. D., Robertson E. S. Microbiome signatures in prostate cancer Carcinogenesis. 2019; 349:7–16. Doi: 10.1093/carcin/bgz008.
39. Shrestha E., White J. R., Yu S.-H., Kulac I., Ertunc O., De Marzo A. M., Yegnasubramanian S., Mangold L. A., Partin A. W., Sfanos K. S. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer // Journal of Urology. 2018;199(1):161–71. Doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001.
40. Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T., Jonas O. H., Shental N., Nejman D., Gavert N., Zwang Y., Cooper Z. A., Shee K., Thaiss C. A., Reuben A., Livny J., Avraham R., Frederick D. T., Ligorio M., Chatman K., Johnston S. E., Mosher C. M., Brandis A., Fuks G., Gurbatri C., Gopalakrishnan V., Kim M., Hurd M. W., Katz M., Fleming J., Maitra A., Smith D. A., Skalak M., Bu J., Michaud M., Trauger S. A., Barshack I., Golan T., Sandbank J., Flaherty K. T., Mandinova A., Garrett W. S., Thayer S. P., Ferrone C. R., Huttenhower C., Bhatia S. N., Gevers D., Wargo J. A., Golub T. R., Strausman R. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // Science. 2017;357(6356):1156–1160. Doi: 10.1126/science.aah5043.
41. Urbaniak C., Gloor G. B., Brackstone M., Scott L., Tangney M., Reid G., Goodrich-Blair H. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer // Applied microbiology. American Society for Microbiology. 2016;82(16):5039–5048. Doi: 10.1128/AEM.01235-16.
42. Xuan C., Shamonki J. M., Chung A., Dinome M. L., Chung M., Sieling P. A., Lee D. J. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer // PLoS ONE. Public Library of Science. 2014;9(1):e83744. Doi: 10.1371/journal.pone.0083744.
43. Hieken T. J., Chen J., Hoskin T. L., Walther-Antonio M., Johnson S., Ramaker S., Xiao J., Radisky D. C., Knutson K. L., Kalari K. R., Yao J. Z., Baddour L. M., Chia N., Degenim A. C. The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease // Scientific Reports. Nature Publishing Group. 2016;6(1):30751. Doi: 10.1038/srep30751.
44. Greathouse K. L., White J. R., Vargas A. J., Bliskovsky V. V., Beck J. A., Muhlinen von N., Polley E. C., Bowman E. D., Khan M. A., Robles A. I., Cooks T., Ryan B. M., Padgett N., Dzutsev A. H., Trinchieri G., Pineda M. A., Bilke S., Meltzer P. S., Hokenstad A. N., Stickrod T. M., Walther-Antonio M. R., Earl J. P., Mell J. C., Krol J. E., Balashov S. V., Bhat A. S., Ehrlich G. D., Valm A., Deming C., Conlan S., Oh J., Segre J. A., Harris C. C. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer // Genome Biology. 2018;19(1):1–16. Doi: 10.1186/s13059-018-1501-6.
45. Yamamura K., Baba Y., Nakagawa S., Mima K., Miyake K., Nakamura K., Sawayama H., Kinoshita K., Ishimoto T., Iwatsuki M., Sakamoto Y., Yamashita Y., Yoshida N., Watanabe M., Baba H. Human Microbiome Fusobacterium Nucleatum in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis // Clin Cancer Res. 2016;22(22):5574–5581. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786.
46. Deshpande N. P., Riordan S. M., Castaño-Rodríguez N., Wilkins M. R., Kaakoush N. O. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease // Microbiome. BioMed Central. 2018;6(1):227. Doi: 10.1186/s40168-018-0611-4.
47. Baba Y., Iwatsuki M., Yoshida N., Watanabe M., Baba H. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications // Ann Gastroenterol Surg. John Wiley & Sons, Ltd. 2017;1(2):99–104. Doi: 10.1002/ags3.12014.
48. Viljoen K. S., Dakshinamurthy A., Goldberg P., Blackburn J. M. Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between Fusobacterium spp., Enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer // PLoS ONE. 2015;10(3):e0119462–21. Doi: 10.1371/journal.pone.0119462.

49. Dejea C. M., Wick E. C., Hechenbleikner E. M., White J. R., Mark Welch J. L., Rossetti B. J., Peterson S. N., Snesrud E. C., Borisy G. G., Lazarev M., Stein E., Vadivelu J., Roslani A. C., Malik A. A., Wanyiri J. W., Goh K. L., Thevambiga I., Fu K., Wan F., Llosa N., Housseau F., Romans K., Wu X., McAllister F. M., Wu S., Vogelstein B., Kinzler K. W., Pardoll D. M., Sears C. L. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers // *Proc Natl Acad Sci USA. National Academy of Sciences.* 2014;111(51):18321–18326. Doi: 10.1073/pnas.1406199111.
50. Zolfo M., Tett A., Jousson O., Donati C., Segata N. MetaMLST: multi-locus strain-level bacterial typing from metagenomic samples. *Nucleic Acids Research.* 2017; 45(2):e7–e7. Doi: 10.1093/nar/gkw837.
51. Clavel T., Gomes-Neto J. C., Lagkouvardos I., Ramer-Tait A. E. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes // *Immunol Rev.* 2017;279(1):8–22. Doi: 10.1111/imr.12578.
52. Overmann J., Abt B., Sikorski J. Present and Future of Culturing Bacteria // *Annu Rev Microbiol.* 2017;71(1):711–30. Doi: 10.1146/annurev-micro-090816-093449.
53. Tetz V., Tetz G. Draft Genome Sequence of a Strain of *Bacillus intestinalis* sp. nov., a New Member of Sporobiota Isolated from the Small Intestine of a Single Patient with Intestinal Cancer // *Genome Announc.* 2017;5(22):14–22. Doi: 10.1128/genomeA.00489-17.
54. Tetz G., Vecherkovskaya M., Zappale P., Dolgalev I., Tsirigos A., Heguy A., Tetz V. Complete Genome Sequence of *Kluyvera intestinis* sp. nov., Isolated from the Stomach of a Patient with Gastric Cancer // *Genome Announc.* 2017;5(43):1–2. Doi: 10.1128/genomeA.01184-17.
55. Tetz G., Tetz V., Vecherkovskaya M. Genomic characterization and assessment of the virulence and antibiotic resistance of the novel species *Paenibacillus* sp. strain VT-400, a potentially pathogenic bacterium in the oral cavity of patients with hematological malignancies // *Gut Pathog. BioMed Central.* 2016;8(1):1–9. Doi: 10.1186/s13099-016-0089-1.
56. Vecherkovskaya M. F., Tetz G. V., Tetz V. V. Complete Genome Sequence of the *Streptococcus* sp. Strain VT 162, Isolated from the Saliva of Pediatric Oncohematology Patients. 2014;2(4). Doi: 10.1128/genomeA.00647-14.
57. Gabrilovich D. I. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res. American Association for Cancer Research.* 2017 (1):3–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297
58. Arthur J. C., Perez-Chanona E., Mühlbauer M., Tomkovich S., Uronis J. M., Fan T.-J., Campbell B. J., Abujamel T., Dogan B., Rogers A. B., Rhodes J. M., Stintzi A., Simpson K. W., Hansen J. J., Keku T. O., Fodor A. A., Jobin C. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota // *Science. American Association for the Advancement of Science.* 2012;338(6103):120–123. Doi: 10.1126/science.1224820.
59. Zackular J. P., Baxter N. T., Iverson K. D., Sadler W. D., Petrosino J. F., Chen G. Y., Schloss P. D., Blaser M. J. The Gut Microbiome Modulates Colon Tumorigenesis // *American Society for Microbiology.* 2013;4(6):e00692–13–13. Doi: 10.1128/mBio.00692-13.
60. Crawford R. W., Wangdi T., Spees A. M., Xavier M. N., Tsolis R. M., Bäuml A. J. Loss of very-long O-antigen chains optimizes capsule-mediated immune evasion by *Salmonella enterica* serovar Typhi // *American Society for Microbiology.* 2013;4(4):63. Doi: 10.1128/mBio.00232-13.
61. Cress B. F., Englaender J. A., He W., Kasper D., Linhardt R. J., Koffas M. A. G. Masquerading microbial pathogens: capsular polysaccharides mimic host-tissue molecules // *FEMS Microbiology Reviews.* 2014;38(4):660–697. Doi: 10.1111/1574-6976.12056.
62. Cullen T. W., Giles D. K., Wolf L. N., Ecobichon C., Boneca I. G., Trent M. S. *Helicobacter pylori* versus the host: remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa // *PLoS Pathog.* 2011;7(12):e1002454. Doi: 10.1371/journal.ppat.1002454.
63. Andersen-Nissen E., Smith K. D., Strobe K. L., Barrett S. L. R., Cookson B. T., Logan S. M., Aderem A. Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria // *Proceedings of the National Academy of Sciences. National Academy of Sciences.* 2005;102(26):9247–9252. Doi: 10.1073/pnas.0502040102.
64. Raibaud S., Schwarz-Linek U., Kim J. H., Jenkins H. T., Baines E. R., Gurusiddappa S., Höök M., Potts J. R. *Borrelia burgdorferi* binds fibronectin through a tandem beta-zipper, a common mechanism of fibronectin binding in staphylococci, streptococci, and spirochetes // *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology.* 2005;280(19):18803–18809. Doi: 10.1074/jbc.M501731200
65. Wiedemann T., Hofbauer S., Tegtmeyer N., Huber S., Sewald N., Wessler S., Backert S., Rieder G. *Helicobacter pylori* CagL dependent induction of gastrin expression via a novel  $\alpha\beta 5$ -integrin-integrin linked kinase signalling complex. *Gut. BMJ Publishing Group.* 2012;61(7):986–96. Doi: 10.1136/gutjnl-2011-300525.
66. Sfanos K. S., Yegnasubramanian S., Nelson W. G., De Marzo A. M. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development // *Nature Publishing Group.* 2017;15(1):11–24. Doi: 10.1038/nrur.2017.167.
67. Rosadi F., Fiorentini C., Fabbri A. Bacterial protein toxins in human cancers // *Pathogens and Disease.* 2016;74(1):105. Doi: 10.1093/femspd/ftv105.
68. Lu R., Wu S., Zhang Y.-G., Xia Y., Liu X., Zheng Y., Chen H., Schaefer K. L., Zhou Z., Bissonnette M., Li L., Sun J. Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway // *Oncogenesis. Nature Publishing Group.* 2014;3(6):105–105. Doi: 10.1038/oncsis.2014.20.
69. Tetz V. V., Tetz G. V. Bacterial DNA induces the formation of heat-resistant disease-associated in human plasma. *Scientific Reports.* 2019;(9):17995. Doi: 10.1038/s41598-019-54618-9.
70. Dong Q.-L., Xing X.-Y. Cancer cells arise from bacteria // *Cancer Cell Int. BioMed Central;* 2018;18(1):1–9. Doi: 10.1186/s12935-018-0699-4.
71. Garrett W. S. Cancer and the microbiota // *Science.* 2015;348(6230):80–86. Doi: 10.1126/science.aaa4972.
72. Zitvogel L., Ayyoub M., Routy B., Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance // *Cell.* 2016; 165(2):276–287. Doi: 10.1016/j.cell.2016.03.001.
73. Yoshimoto S., Loo T. M., Atarashi K., Kanda H., Sato S., Oyadomari S., Iwakura Y., Oshima K., Morita H., Hattori M., Honda K., Ishikawa Y., Hara E., Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome // *Nature. Nature Publishing Group.* 2013;499(7456):97–101. Doi: 10.1038/nature12347.
74. Wu S., Rhee K.-J., Zhang M., Franco A., Sears C. L. *Bacteroides fragilis* toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and  $\gamma$ -secretase-dependent E-cadherin cleavage // *Journal of Cell Science. The Company of Biologists Ltd.* 2007;120(11):1944–1952. Doi: 10.1242/jcs.03455.
75. Wang F., Meng W., Wang B. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer // *Elsevier.* 2014; 345(2):196–202. Doi: 10.3892/ol.2016.5506.

76. Fassi Fehri L., Mak T. N., Laube B., Brinkmann V., Ogilvie L. A., Mollenkopf H., Lein M., Schmidt T., Meyer T. F., Brüggemann H. Prevalence of *Propionibacterium acnes* in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells // *Int J Med Microbiol.* 2011;301(1):69–78. Doi: 10.1016/j.ijmm.2010.08.014.
77. Peek R. M., Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas // *Nature Reviews Cancer.* 2002;2(1):28–37. Doi: 10.1038/nrc703.
78. Kawasaki K., Ernst R. K., Miller S. I. 3-O-deacylation of lipid A by PagL, a PhoP/PhoQ-regulated deacylase of *Salmonella typhimurium*, modulates signaling through Toll-like receptor 4 // *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology.* 2004;279(19):20044–20048. Doi: 10.1074/jbc.M401275200.
79. Rubinstein M. R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y. W. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ $\beta$ -Catenin Signaling via its FadA Adhesin // *Cell Host and Microbe. Cell Press.* 2013;14(2):195–206. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
80. Wardill H. R., Gibson R. J., Van Sebille Y. Z. A., Secombe K. R., Coller J. K., White I. A., Manavis J., Hutchinson M. R., Staikopoulos V., Logan R. M., Bowen J. M. Irinotecan-Induced Gastrointestinal Dysfunction and Pain Are Mediated by Common TLR4-Dependent Mechanisms // *Mol Cancer Ther. American Association for Cancer Research.* 2016;15(6):1376–1386. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0990.
81. Viaud S., Saccheri F., Mignot G., Yamazaki T., Dailière R., Hannani D., Enot D. P., Pfirschke C., Engblom C., Pittet M. J., Schlitzer A., Ginhoux F., Apetoh L., Chachaty E., Woerther P.-L., Eberl G., Bérard M., Ecobichon C., Clermont D., Bizet C., Gaboriau-Routhiau V., Cerf-Bennusson N., Opolon P., Yessaad N., Vivier E., Ryffel B., Elson C. O., Doré J., Kroemer G., Lepage P., Boneca I. G., Ghiringhelli F., Zitvogel L. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342(6161):971–976. Doi: 10.1126/science.1240537.
82. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J. B., Aquino-Michaels K., Earley Z. M., Benyamin F. W., Lei Y. M., Jabri B., Alegre M.-L., Chang E. B., Gajewski T. F. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // *Science.* 2015;350(6264):1084–1089. Doi: 10.1126/science.aac4255.
83. Voorde J. V., Sabuncuoğlu S., Noppen S., Hofer A., Ranjbarian F., Fieuw S., Balzarini J., Liekens S. Nucleoside-catabolizing Enzymes in *Mycoplasma*-infected Tumor Cell Cultures Compromise the Cytostatic Activity of the Anticancer Drug Gemcitabine // *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology.* 2014;289(19):13054–13065. Doi: 10.1074/jbc.M114.558924.
84. Montassier E., Gastinne T., Vangay P., Al-Ghailith G. A., Bruley des Varannes S., Massart S., Moreau P., Potel G., La Cochetière de M. F., Batard E., Knights D. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(5):515–528. Doi: 10.1111/apt.13302.
85. Dailière R., Vétizou M., Waldschmitt N., Yamazaki T., Isnard C., Poirier-Colame V., Duong C. P.M., Flament C., Lepage P., Roberti M. P., Routy B., Jacquelot N., Apetoh L., Becharef S., Rusakiewicz S., Langella P., Sokol H., Kroemer G., Enot D., Roux A., Eggermont A., Tartour E., Johannes L., Woerther P.-L., Chachaty E., Soria J.-C., Golden E., Formenti S., Plebanski M., Madondo M., Rosenstiel L., Raoult D., Cattoir V., Boneca I. G., Chamillard M., Zitvogel L. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity.* 2016;45(4):931–943. Doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
86. Iida N., Dzutsev A., Stewart C. A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R. A., Molina D. A., Salcedo R., Back T., Cramer S. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science. American Association for the Advancement of Science.* 2013;342(6161):967–970. Doi: 10.1126/science.1240527.
87. Vétizou M., Pitt J. M., Daillere R., Lepage P. Anti-cancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *Science.* 2015;350(6264):1077–1079. Doi: 10.1126/science.aad1329.
88. Frank M., Hennenberg E. M., Eyking A., Rünzi M., Gerken G., Scott P., Parkhill J., Walker A. W., Cario E. TLR signaling modulates side effects of anticancer therapy in the small intestine // *J Immunol. American Association of Immunologists.* 2015;194(4):1983–1995. Doi: 10.4049/jimmunol.1402481.
89. Kurita A., Kado S., Matsumoto T., Asakawa N., Kaneda N., Kato I., Uchida K., Onoue M., Yokokura T. Streptomycin alleviates irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of  $\beta$ -glucuronidase activity in intestinal lumen // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;67(1):201–213. Doi: 10.1007/s00280-010-1310-4.
90. Dubin K., Callahan M. K., Ren B., Khanin R., Viale A., Ling L., No D., Gobourne A., Littmann E., Huttenhower C., Pamer E. G., Wolchok J. D. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis // *Nat Comms. Nature Publishing Group.* 2016;7(1):10391. Doi: 10.1038/ncomms10391.
91. Bronckaers A., Balzarini J., Liekens S. The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by *Mycoplasma hyorhinis* infection: Implications for cancer therapy // *Biochem Pharmacol.* 2008;76(2):188–197. Doi: 10.1016/j.bcp.2008.04.019.
92. Wallace B. D., Wang H., Lane K. T., Scott J. E., Orans J., Koo J. S., Venkatesh M., Jobin C., Yeh L.-A., Mani S., Redinbo M. R. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme // *Science. American Association for the Advancement of Science.* 2010;330(6005):831–835. Doi: 10.1126/science.1191175.
93. Fijlstra M., Ferdous M., Koning A. M., Rings E. H. H. M., Harmsen H. J. M., Tissing W. J. E. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model // *Support Care Cancer.* 2015;23(6):1513–1522. Doi: 10.1007/s00520-014-2487-6.
94. Villéger R., Lopès A., Veziat J., Gagnière J., Barnich N., Billard E., Boucher D., Bonnet M. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis // *WJG.* 2018;24(22):2327–2347. Doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2327.
95. Amitay E. L., Krilaviciute A. Systematic review: Gut microbiota in fecal samples and detection of colorectal neoplasms // *Gut microbes.* 2018;9(4):293–307. Doi: 10.1080/19490976.2018.1445957.
96. Yang J., Mu X., Wang Y., Zhu D., Zhang J., Liang C., Chen B., Wang J., Zhao C., Zuo Z., Heng X., Zhang C., Zhang L. Dysbiosis of the Salivary Microbiome Is Associated With Non-smoking Female Lung Cancer and Correlated With Immunocytochemistry Markers // *Front Oncol. Frontiers.* 2018;(8):520. Doi: 10.3389/fonc.2018.00520.

### **Информация об авторах**

**Вечерковская Мария Фёдоровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3543-9884; **Тец Георгий Викторович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3205-9018; **Тец Виктор Вениаминович**, доктор медицинских наук, академик РАЕН, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9047-6763.

### **Information about authors**

**Vecherkovskaya Maria F.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3543-9884; **Tetz George V.**, Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Immunology of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3205-9018; **Tetz Victor V.**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9047-6763.



© CC BY Коллектив авторов, 2020  
УДК 616.345-006.6-07-089.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-28-37

А. Н. Сидорова\*, В. Н. Клименко, А. М. Щербаков, О. Б. Ткаченко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 07.04.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

По данным проведенного обзора литературы, применение современных эндоскопов с высокой разрешающей способностью и функцией узкоспектрального режима с оптическим увеличением, а также аутофлюоресценции, эндосонаграфии позволяет с высокой степенью точности установить диагноз раннего колоректального рака. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое и эндоскопическая резекция слизистой на современном этапе являются методами выбора в лечении раннего (Tis, T1sm1N0M0) рака толстой кишки.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, эндоскопия, эндоскопическая хирургия, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое

**Для цитирования:** Сидорова А. Н., Клименко В. Н., Щербаков А. М., Ткаченко О. Б. Современная тактика в диагностике и лечении раннего рака толстой кишки (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(4):28–37. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-28-37.

\* **Автор для связи:** Александра Николаевна Сидорова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: sergeeva\_a\_n@mail.ru.

Aleksandra N. Sidorova\*, Vasily N. Klimenko, Aleksandr M. Sherbakov, Oleg B. Tkachenko

N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia

## MORDEN TACTIC IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY COLON CANCER (review of literature)

Received 07.04.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

According to the literature review, the use of modern endoscopes with high resolution and a narrow-band imagine function with optical magnification, as well as autofluorescence, chromoscopy, endosonography, makes it possible to establish a diagnosis of early colorectal cancer with a high degree of accuracy. Nowadays, endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection are the methods of choice in the treatment of early (Tis, T1sm1N0M0) colon cancer.

**Keywords:** colon cancer, endoscopy, endoscopic surgery, endoscopic submucosal dissection

**For citation:** Sidorova A. N., Klimenko V. N., Sherbakov A. M., Tkachenko O. B. Morden tactic in diagnosis and treatment of early colon cancer (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2020;27(4):28–37. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-28-37.

\* **Corresponding author:** Aleksandra N. Sidorova, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, 68, Leningradskaia str., settlement Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia. E-mail: sergeeva\_a\_n@mail.ru.

По данным литературы, рак толстой кишки сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической патологии как в России, так и в мире. Согласно данным всемирной онкологической статистики, на 2018 г. рак толстой кишки находится на 4-м месте по частоте заболеваемости и на 2-м по частоте смертности среди злокачественных опухолей всех локализаций [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России на 2017 г. рак ободочной кишки занял 4-е место (6,8 %), а рак ректосигмоидного отдела и прямой кишки — 7-е место (4,9 %) в группе пациентов обоих полов [2]. Из года в год отмечается стойкий прирост числа больных с впервые выявленными опухолями толстой кишки [3, 4]. В Российской Федерации за последние 20 лет рак толстой кишки в структуре онкологической заболеваемости переместился с 6-го на 3-е место: это свидетельствует о значительном росте заболеваемости [3]. С учетом высокой распространенности колоректального рака, крайне необходима повышенная онкологическая настороженность, направленная, прежде всего, на выявление его ранних форм. Вместе с тем из 39 200 впервые выявленных в России злокачественных эпителиальных образований ободочной кишки в 2017 г. всего 9,6 % из них имели раннюю форму заболевания, а в прямой кишке этот показатель составил 12,3 % [3]. В настоящее время ранней диагностике рака толстой кишки отвечают возможности современной эндоскопии. Так, комплексное эндоскопическое исследование, включая эндосонографию толстой кишки, позволяет при первичном осмотре установить эпителиальный либо неэпителиальный генез выявленной опухоли, определить ее распространенность по органу, глубину инвазии в стенку кишки, определить наличие увеличения лимфатических узлов прилежащего коллатора, что, несомненно, способствует увеличению выявляемости ее ранних форм.

На сегодняшний день трактовки термина «ранний рак толстой кишки» разнятся в зависимости от источника. В руководстве Европейского общества онкологов (ESMO) 2017 г. [5] под данным понятием подразумеваются карциномы, распространяющиеся в пределах слизистого и подслизистого слоев, без поражения регионарных лимфатических узлов (T1N0), без факторов высокого риска лимфогенного метастазирования, таких как G3 и лимфоваскулярная инвазия. В Японской классификации рака толстой кишки (3-е издание) 2019 г. [6] ранний рак определяется как опухоль с глубиной инвазии Tis и T1, вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов.

В эндоскопической практике общепринятой является Парижская эндоскопическая классификация опухолевых поражений толстой кишки. Макроскопические типы опухолей желудочно-кишечного тракта были описаны в 2002 г. и доработаны в 2005 г. в рамках Парижской эндоскопической

классификации [7, 8], согласно которой, ранний рак (Tis-T1) толстой кишки относится к типу 0 — поверхностным новообразованиям (полиповидные и неполиповидные). К типам 1 — 5 относятся инвазивные, прогрессивные аденокарциномы: тип 1 — полиповидные опухоли, обычно на широком основании; 2 — язвенные опухоли с четкими и приподнятыми краями; 3 — язвенные опухоли без четких границ; 4 — неизъязвленные, диффузно-инфильтративные карциномы; 5 — неклассифицируемые прогрессивные опухоли. В свою очередь, тип 0 имеет подклассы, согласно которым, поверхностные новообразования делятся на полиповидные, неполиповидные и углубленные. К полиповидным (выше 2,5 мм) относятся образования на ножке (0-*Ip*) и на широком основании (0-*Is*). Неполиповидные подразделяются на плоско-приподнятые (0-*IIa*), плоские (0-*IIb*), плоско-углубленные (0-*IIc*) и смешанные. Углубленные представлены язвенным типом (0-*III*) и смешанными.

Опухоли, характеризующиеся преимущественно латеральным типом роста и имеющие более 10 мм в диаметре, классифицируются как латерально-распространяющиеся (LST) [9]. Выделение опухолей этой группы имеет большое значение, так как их удаление представляет повышенную техническую сложность, и метод их удаления до сих пор является предметом дискуссии [10]. LST разделены на подклассы: гранулярные (LST-G), которые включают в себя гомогенный (LST-G-H) и нодулярно-смешанный (LST-G-NM) подтипы, и негранулярные LST (LST-NG), которые включают в себя плоско-приподнятый (LST-NG-FE) и псевдодепрессивный (LST-NG-PD) подтипы [9]. Гомогенные гранулярные и плоские возвышающиеся негранулярные подтипы LST соответствуют парижскому 0-*IIa*-подтипу, узловые смешанные гранулярные LST состоят из комбинации парижских подтипов 0-*IIa* и 0-*Is*, а псевдодепрессивный негранулярный подтип LST состоит из комбинации парижских подтипов 0-*IIa* и 0-*IIc* [8]. Имеется корреляция частоты малигнизации образований в зависимости от класса LST и его размера. В 2008 г. S. Kudo et al. [9] оценили 1029 латерально-распространяющихся образований и разделили их на группы по размеру 10 — 19 мм, 20 — 29 мм и более 30 мм и отметили, что частота рака T1 в этих группах была соответственно 4,4, 13,1 и 20 %. При оценке частоты инвазивной ранней карциномы в зависимости от подтипа авторы отметили повышение риска в LST гранулярного нодулярно-смешанного типа (7,1, 20,4 и 38 % соответственно размерным группам) и в LST негранулярного псевдодепрессивного типа (12,5, 32,4 и 83,3 % соответственно).

Особенности терминологии, относящейся к глубине инвазии опухоли, по настоящее время обсуждаются и претерпевают изменения. Так, в Японской классификации рака толстой кишки (3-е издание) [6] утверждены стандартные обозначения

глубины инвазии: Tis — опухоль распространяется в пределах слизистой оболочки, но не инвазирует в подслизистый слой (не прорастает мышечную пластинку слизистой); T1 — опухоль ограничена подслизистым слоем и не распространяется на собственную мышечную оболочку стенки кишки. В отличие от классификации, предложенной Американским объединенным комитетом по раку (AJCC, 8-е издание) [11], в Японской классификации рака толстой кишки [6] имеется разделение группы T1 на подгруппу T1a, где опухоли ограничены глубиной инвазии подслизистого слоя не более 1000  $\mu\text{m}$ , и T1b, где опухоли прорастают в подслизистый слой более чем на 1000  $\mu\text{m}$ , но не достигают мышечного слоя стенки. Европейские руководства по лечению раннего рака прямой кишки от 2017 г. [5], лечению раннего рака толстой кишки от 2013 г. [12] и Американские рекомендации [13, 14] опираются на классификацию TNM (AJCC) [11]. Российские клинические рекомендации по лечению рака прямой и ободочной кишки от 2017 г. [15, 16] в стадировании опухоли по критерию T придерживаются классификации R. Kikuchi et al. [17]. Так, при местном иссечении T1-рака ободочной кишки предлагается детальное определение заболевания по критериям: T1sm1 — глубина инвазии подслизистого слоя до  $1/3$ ; T1sm2 — умеренная глубина инвазии подслизистого слоя — до  $2/3$ ; T1sm3 — полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя [15–17]. Оценка глубины инвазии подслизистого слоя толстой кишки является одним из факторов, имеющим основополагающее значение в прогнозировании риска метастазирования опухоли и эффективности локального иссечения [9, 18–20]. Так, по данным проведенного исследования K. Kitajima et al. (2004) [19], отмечается отсутствие лимфогенного метастазирования при инвазии опухоли в подслизистый слой менее чем на 1000  $\mu\text{m}$  и появление метастазов в регионарных лимфатических узлах в 12,5 % карцином, инвазирующих в подслизистый слой более чем на 1000  $\mu\text{m}$ . Также это исследование показало частоту лимфогенного метастазирования на уровне 1,3 % при наличии глубокой инвазии подслизистого слоя как единственного фактора риска (при условии отсутствия других факторов). К другим факторам, ведущим к раннему лимфогенному метастазированию рака толстой кишки, относятся наличие лимфоваскулярной инвазии, неблагоприятный гистологический тип опухоли (низкодифференцированная, перстневидно-клеточная или муцинозная аденокарцинома), наличие budding 2–3-й степени [18, 21, 22].

Методом выбора диагностики рака толстой кишки, а в особенности раннего, является колоноскопия. Эта методика позволяет не только выявить минимальные злокачественные изменения слизистой толстой кишки, но и распознать признаки поверхностной и глубокой инвазии, получить

тканевой материал для гистологического исследования [23].

Современные эндоскопы с высокой разрешающей способностью (High-Definition, HD), а также с функцией узкоспектрального режима, оптического увеличения, аутофлюоресценции, хромоскопии с раствором индигокармина, а также эндосонография позволяют существенно повысить выявляемость и диагностическую точность ранних форм рака толстой кишки [4, 14, 24, 25, 32–34]. Методиками, позволяющими повысить показатель выявляемости колоректальных неоплазий, в том числе и раннего рака, являются осмотр в HD-качестве и применение витальных красителей. Рандомизированное исследование [24], сравнивающее эндоскопический осмотр в белом свете в HD-качестве и простую колоноскопию в белом свете, показало большую частоту выявляемости плоских образований (8,2 против 3,8 %), а также аденокарцином (2,6 против 0,5 %). Использование хромоскопии с раствором индиго карминового при колоноскопии, по данным обзора S. R. Brown et al. (2016) [25], показало значительное повышение частоты выявляемости новообразований толстой кишки (в том числе плоских и минимальных размеров) по сравнению с обычной эндоскопией в белом свете. При этом показатели выявляемости новообразований при использовании хромоскопии в сравнении с HD-эндоскопией в белом свете не имели столь значительных различий (число пациентов с, как минимум, одной аденомой — 55,5 против 48,4 %; число аденом на одного пациента —  $(1,3 \pm 2,4)$  против  $(1,1 \pm 1,8)$ ) [26].

Узкоспектральный режим и увеличительная эндоскопия позволяют оценить ямочный рисунок и микрососудистое русло на поверхности образований. Учитывая строение и регулярность этих структур, возможно предположить гистологический тип и глубину инвазии опухоли. На основании применения узкоспектрального режима и увеличительной эндоскопии к оценке поверхности опухолей толстой кишки было разработано несколько классификаций, описывающих корреляцию строения ямочного и микрососудистого рисунка с гистологическими характеристиками новообразования. К таким классификациям относятся классификация ямочного рисунка Kudo [27], классификация микрососудистого рисунка SANO [28], комбинированные классификации NICE (может применяться и без zoom-эндоскопии) [29] и JNET [30]. Классификация JNET показала чувствительность, специфичность, позитивный и негативный предиктивный уровень и точность при ретроспективном исследовании 42, 95, 26, 98 и 93 % для типа 2B (неоплазия с дисплазией высокой степени/поверхностная подслизистая инвазия) и 35, 100, 93, 98 и 98 % для типа 3 (глубокая подслизистая инвазия) [31].

На основании использования режима NBI (narrow band image) без увеличительной эндоскопии T. Puig et al. (2019) [32] исследовали воз-

возможности оценки глубокой инвазии в 2136 поверхностных карциномах и получили следующие результаты: чувствительность — 58,4 %, специфичность — 96,4 %, позитивный предиктивный уровень (PPV) — 41,6 % и негативный предиктивный уровень (NPV) — 98,1 %.

Методика аутофлюоресценции, применяемая для поиска и оценки эпителиальных образований толстой кишки, показала разноречивые результаты, в первую очередь, из-за малых выборок в имеющихся исследованиях и меньшей распространенности этой технологии по сравнению с другими методиками улучшенной эндоскопии. Для оценки структуры опухоли, по данным ряда исследований, аутофлюоресценция уступает узкоспектральному режиму в точности и специфичности и показывает примерно равный уровень чувствительности, и только применение комбинации методик показывает высокий результат диагностики [33].

Для определения T-критерия опухоли, кроме эндоскопического осмотра, важное значение имеет выполнение эндоскопической ультрасонографии, особенно актуально это исследование в дистальных отделах толстой кишки (ректосигмоидный отдел, прямая кишка) ввиду доступности этих локализаций. Исследование позволяет дифференцировать слои стенки кишки и оценить структуру, расположенные рядом, определить глубину инвазии, выявить подозрительные в отношении вторичных изменений лимфатические узлы и, как следствие, выбрать верную тактику лечения. Согласно систематическому обзору M. L. Malmstrom et al. (2016) [34], общая чувствительность и специфичность эндосонографии для T1-опухолей составили 0,90 и 0,98 соответственно, для T2 — 0,67 и 0,96, для T3/T4 — 0,97 и 0,83 соответственно, что позволяет выбирать эту методику как достоверную в стадировании раннего рака толстой кишки. Чувствительность и специфичность эндосонографии в определении N-статуса при раке толстой кишки составили 0,59 и 0,78 соответственно, что определяет метод как относительно информативный. Общая диагностическая точность комплексного эндоскопического исследования при раннем раке толстой кишки составила 95,7 % [4].

Для стадирования рака толстой кишки также необходимо применение лучевых методов исследования, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием [5, 12–16]. МРТ малого таза при опухолях прямой кишки является точным методом локорегионального стадирования [5, 14, 16]. Методика позволяет оценить T- и N-критерии, края предполагаемой резекции, предсказать риски местного рецидива, регионарного и отдаленного метастазирования, однако, в сравнении с эндоскопическим ультразвуковым исследованием, не имеет преимуществ в стадировании по критериям T (для T1-T3) и общему критерию N [35].

МСКТ также входит в российские и международные рекомендации как методика, позволяющая достаточно точно определить все критерии TNM. Точность определения N-статуса, по данным разных исследований, составила от 59 до 71 %, а чувствительность и специфичность метастатического поражения печени составила 85 и 97 % соответственно [36].

Опираясь на данные исследований отдаленных результатов [37], малоинвазивные методики локального лечения ранних раков с низким риском метастазирования стали активно развиваться и планомерно замещать классические хирургические методики резекции толстой кишки. Так, первое описание полипэктомии для лечения раннего рака толстой кишки было отмечено в 1973 г. [38]. Следующей ступенью развития стала техника strip-off-биопсии как ранний аналог метода эндоскопической резекции слизистой. Методика, выполняемая с использованием двухканального эндоскопа, подразумевала применение двух инструментов — щипцов для оттягивания новообразования и электропетли для его срезания. Техника использовалась для удаления небольших образований с четкими краями. При этом получалось достичь более широкого иссечения и чистых краев резекции [39]. Для убедительного достижения негативного края резекции в 1988 г. была разработана методика эндоскопической резекции слизистой оболочки (endoscopic mucosal resection, EMR), включающая в себя локальную инъекцию гипертонического раствора с эпинефрином в подслизистый слой и петлевую резекцию слизистой после предварительного окаймляющего разреза слизистой игольчатым ножом [40]. Однако метод эндоскопической резекции слизистой имел многочисленные ограничения, связанные в основном с невозможностью удаления новообразований единым блоком, что увеличивало риск нерадикального иссечения.

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (endoscopic submucosal dissection, ESD) была разработана японскими учеными в конце 1990-х гг. для лечения раннего рака желудка как методика, позволяющая преодолеть ограничения метода EMR, достичь моноблочного удаления крупных поверхностных опухолей, получить адекватный препарат для гистологического исследования и снизить риски местного рецидива [41–45]. Впоследствии методика активно развивалась, стала применяться не только в желудке, но и в толстой кишке, появилось множество аксессуаров для облегчения ее выполнения.

В настоящее время данная методика выполняется с использованием стандартного эндоскопа с применением прозрачного укороченного дистального колпачка для улучшения визуализации и облегчения доступа к подслизистому слою. При необходимости выполняется точечная разметка

границ образования. Далее вокруг образования и под его основание проводится инъекция раствора, окрашенного раствором индиго карминового. Допускается использование как обычного физиологического раствора, так и более вязких растворов — гидроксипропилкрахмала, гиалуроновой кислоты. Следующим этапом выполняется циркулярный разрез слизистой при помощи эндоскопического ножа и диссекция образования единым блоком в подслизистом слое в непосредственной близости от мышечной оболочки [44, 45].

Показания к эндоскопическому лечению раннего рака толстой кишки за последнее десятилетие претерпели коренные изменения ввиду появления и распространения метода ESD, однако генеральные принципы, основанные на подборе пациентов с низким риском лимфогенного метастазирования, остаются неизменными. В более ранних рекомендациях размеры раннего рака толстой кишки имели большое значение, и к эндоскопическому удалению рекомендовались образования менее 2 см [46]. В настоящее время показания к эндоскопическому лечению раннего рака толстой кишки, согласно Японскому руководству 2019 г., следующие: внутрислизистая карцинома или карцинома с минимальной подслизистой инвазией, любого размера и макроскопического типа, высокой или умеренной дифференцировки опухоли. В других случаях, если глубина инвазии T1b (sm инвазия  $\geq 1000$   $\mu\text{m}$ ), имеется лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли, перстневидно-клеточная или муцинозная аденокарцинома, показана резекция кишки с лимфодиссекцией [18]. В Европейских, Американских и Российских рекомендациях имеется разделение руководств для лечения рака прямой и ободочной кишки. Согласно Российским, Американским и Европейским рекомендациям по лечению рака прямой кишки [5, 16], ранняя форма (T1N0, без нежелательных признаков, как G3, лимфоваскулярная инвазия) подходит для трансанального полнослойного эндоскопического удаления. Вместе с тем в Российских рекомендациях по лечению рака прямой кишки [16] показаниями к трансанальной эндоскопической резекции являются размеры опухоли  $< 3$  см, поражение не более 30 % окружности кишки, подвижность образования, умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома с уровнем инвазии не более T1a. К факторам неблагоприятного прогноза относятся глубокая инвазия (более T1a), поражение краев резекции, сосудистая или периневральная инвазия, низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома. Европейские рекомендации по лечению раннего рака ободочной кишки [12] допускают эндоскопическое удаление только для стадии TisN0M0, а для стадии T1-2N0M0 рекомендуют выполнять хирургическую резекцию с формированием анастомоза. В Американских рекомендациях по лечению раннего рака

ободочной кишки [13] допускается эндоскопическое удаление при инвазии T1 в случае резекции в пределах здоровых тканей и при отсутствии неблагоприятных патоморфологических признаков. Российские рекомендации по лечению рака ободочной кишки [15] допускают лечение раннего рака методом эндоскопической резекции слизистой при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, таких как стадия  $\geq G3$ ; поражение краев резекции; лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия; 4-й уровень инвазии по Haggitt,  $> pT1sm1$ . Как видно из представленного обзора имеющихся рекомендаций, определяется тенденция к органосохраняющему лечению раннего рака толстой кишки, однако показания и применяемые эндоскопические методики остаются предметом дискуссии.

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое является более трудоемкой и длительной процедурой по отношению к EMR, вместе с тем преимущества ее в отношении радикальности иссечения и отсутствия местного рецидива нельзя переоценить. Так, согласно имеющимся публикациям, частота en-block-резекции при опухолях толстой кишки менее 20 мм составляет 84 %, а при увеличении этого размера — до 50 %, а при использовании методики ESD частота моноблочного удаления достигает 92 % [47]. Положительные края резекции или невозможность адекватной гистопатологической оценки рака толстой кишки ввиду фрагментации препарата являются показанием к хирургической резекции [13, 14, 18]. Соответственно этому тезису, важно выбирать методику удаления рака толстой кишки, обеспечивающую моноблочность и чистые края резекции. Эти параметры могут быть достигнуты методом EMR или ESD для карциномы «на ножке» (тип 0-Ip) и образований на широком основании, размером до 2 см, при условии, что подслизистый лифтинг образования удовлетворительный и имеется возможность позиционирования петли с убедительным отступом от краев опухоли [48]. Необходимость получения адекватного гистологического материала в остальных случаях говорит в пользу выбора метода эндоскопической диссекции в подслизистом слое, так как ESD позволяет обеспечить адекватный, визуально-контролируемый клиренс по латеральным краям опухоли, а также выполнить диссекцию в глубоких слоях подслизистого слоя, для адекватной оценки инвазии в подслизистый слой, лимфоваскулярной инвазии и budding. Проведенное обзорное исследование по данной тематике также показало, что частота лечебных ESD была значительно выше, чем частота лечебных EMR (42,3 против 80,3 %), при этом общая частота рецидивов при EMR составила 12,2 % по сравнению с частотой 0,9 % при ESD [47].

Относительно возможных осложнений исследователи отмечают приблизительно равный уровень

отсроченных кровотечений при выполнении обеих методик (3,5 % при EMR и 2,0 % при ESD), однако частота перфораций и частота необходимого дополнительного хирургического лечения в группе ESD была выше по сравнению с группой EMR (5,7 против 1,4 % и 9,9 против 5,8 % соответственно). Результаты требуют более четкого подбора групп, так как для ESD заранее рассматриваются опухоли значительно большего размера, вместе с тем основную часть перфораций (особенно интраоперационных) толстой кишки возможно ликвидировать эндоскопически, не прибегая к хирургическому вмешательству, и значение имеет лишь отсроченная перфорация в зоне диссекции [47].

Отдаленные результаты лечения раннего рака толстой кишки методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое оценивались Y. Takahashi et al. (2017) [49] в группе пациентов старше 75 лет и в группе пациентов младше 75 лет, где специфическая 5-летняя выживаемость составила 100 % в обеих группах, а общая составила 86,3 и 93,5 % соответственно. После проведения эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки пациенты требуют динамического наблюдения для отслеживания местного рецидива, регионарного и отдаленного метастазирования. С этой целью при пофрагментарном удалении рака Tis и моноблочной резекции T1-стадии пациенту показано выполнение колоноскопии, МСКТ и определение онкомаркеров каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет, затем пожизненно 1 раз в год, после моноблочного удаления опухоли Tis — постоянный контрольный осмотр рекомендуется 1 раз в год [18].

Таким образом, на основании проведенного обзора литературы можно отметить, что использование современных методов уточняющей эндоскопической диагностики позволяет своевременно установить диагноз раннего рака толстой кишки и выбрать тактику лечения, а применение одного из методов эндоскопической резекции (EMR, ESD) позволит осуществить его радикальное лечение. Также необходимо подчеркнуть, что использованный в литературном обзоре материал — в значительной части иностранных авторов. Этот факт свидетельствует о том, что отечественным исследователям необходим свой опыт в проведении диагностики и выработке рациональных и обоснованных на собственных исследованиях данных лечения раннего рака толстой кишки.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение

информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018. – С. 250.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018. – С. 236.
4. Комплексное применение эндоскопических методов в диагностике ранних форм рака толстой кишки / И. А. Карасев, И. Б. Перфильев, С. Т. Мазуров, Б. К. Поддубный // *Онколог. колопроктология.* – 2013. – Т. 2. – С. 40–45. Doi: doi.org/10.17650/2220-3478-2013-0-2-42-47.
5. Glynn-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer. – ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 22–40. Doi: 10.1093/annonc/mdx224.
6. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. – 3rd English ed. [Secondary Publication] // *J. Anus. Rectum. Colon.* – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 175–195. Doi: 10.23922/jarc.2019-018.
7. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon // *Gastrointest Endosc.* – 2003. – Vol. 58, № 6. – P. 3–43. Doi: 10.1016/S0016-5107(03)02159-X.
8. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract // *Endoscopy.* – 2005. – Vol. 37, № 6. – P. 570–578. Doi: 10.1055/s-2005-861352.
9. Kudo S., Lambert R., Allen J. et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 68. – P. 3–47. Doi: 10.1016/j.gie.2008.07.052.
10. Bogie R. M. M., Veldman M. H. J., Snijders L. A. R. S. et al. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis // *Endoscopy.* – 2018. – Vol. 50, № 3. – P. 263–282. Doi: 10.1055/s-0043-121144.
11. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. – 8<sup>th</sup> ed. – Oxford: John Wiley & Sons, Inc., 2016.
12. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G. D. et al. ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 64–72. Doi: 10.1093/annonc/mdt354.
13. Benson A. L., Venook Alan P., Al-Hawary et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)

- Colon Cancer. Version 2/2019. May 15, 2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (дата обращения: 18.09.2020).
14. Benson Al. B., Lurie Robert H., Venook Alan P. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer. Version 2/2019. May 15, 2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) (дата обращения: 18.09.2020).
15. Ассоциация онкологов России. Российские рекомендации по лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. 2017 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://oncology-association.ru/docs/rak\\_obodochnoy\\_kishki.pdf](https://oncology-association.ru/docs/rak_obodochnoy_kishki.pdf) (дата обращения: 18.09.2020).
16. Ассоциация онкологов России. Российские рекомендации по лечению рака прямой кишки. 2017 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://oncology-association.ru/docs/rak\\_pryamoj\\_kishki.pdf](https://oncology-association.ru/docs/rak_pryamoj_kishki.pdf) (дата обращения: 18.09.2020).
17. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines // *Dis. Colon Rectum*. – 1995. – Vol. 38, № 12. – P. 1286–1295. Doi: 10.1007/bf02049154.
18. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 1–42. Doi: 10.1007/s10147-019-01485-z.
19. Kitajima K., Fujimori T., Fujii S. et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma, a Japanese collaborative study // *J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 534–543. Doi: 10.1007/s00535-004-1339-4.
20. Morino M., Allaix M. E., Caldart M. et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25, № 11. – P. 3683–3690. Doi: 10.1007/s00464-011-1777-z.
21. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y. et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127. – P. 385–394. Doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.022.
22. Ikematsu H., Yoda Y., Matsuda T. et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – P. 551–559. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.003.
23. Комплексное применение эндоскопических методов в диагностике ранних форм рака толстой кишки / И. А. Карасев, И. Б. Перфильев, С. Т. Мазуров, Б. К. Поддубный // *Тазовая хир. и онкология*. – 2013. – Т. 2. – P. 42–47. Doi: 10.17650/2220-3478-2013-0-2-42-47.
24. Roelandt P., Demedts I., Willekens H. et al. Impact of endoscopy system, high definition, and virtual chromoendoscopy in daily routine colonoscopy: a randomized trial // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51. – P. 237–243. Doi: 10.1055/a-0755-7471.
25. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum / S. R. Brown, W. Baraza, S. Din S. Riley // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. CD006439. Doi: 10.1002/14651858.CD006439.pub4.
26. Kahi C. J., Anderson J. C., Waxman I. et al. High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 1301–7. Doi: 10.1038/ajg.2010.51.
27. Kudo S., Tamura S., Nakajima T. et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy // *Gastrointest Endosc.* – 1996. – Vol. 44. – P. 8–14.
28. Uraoka T., Saito Y., Ikematsu H. et al. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions // *Dig. Endosc.* – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 112–115. Doi: 10.1111/j.1443-1661.2011.01118.x.
29. Hayashi N., Tanaka S., Hewett D. G. et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma. – validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2013. – Vol. 78, № 4. – P. 625–632.
30. Sano Y., Tanaka S., Kudo S. E. et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team // *Dig. Endosc.* – 2016. – Vol. 28. – P. 526–533.
31. Kobayashi S., Yamada M., Takamaru H. et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database // *United European Gastroenterology J.* – 2019. – Vol. 7, № 7. – P. 914–923. Doi: 10.1177/2050640619845987.
32. Puig I., Lopez-Ceron M., Arnau A. et al. EndoCAR group, Spanish Gastroenterological Association and the Spanish Digestive Endoscopy Society. Accuracy of the Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic Classification system in identification of deep invasion in colorectal polyps // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156. – P. 75–87. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.004.
33. Moriuchi K., Fujiya M., Okumura T. The efficacy of autofluorescence imaging in the diagnosis of colorectal diseases // *Clin. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 175–183.
34. Malmstrom M. L., Saftoiu A., Vilmann P. et al. Endoscopic ultrasound for staging of colonic cancer proximal to the rectum. A systematic review and meta-analysis // *Endosc. Ultrasound*. – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. 307–314. Doi: 10.4103/2303-9027.191610.
35. Chan B. P. H., Patel R., Mbuagbaw L. et al. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma. A diagnostic test accuracy meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2019. – Vol. 90, № 2. – P. 196–203. Doi: 10.1016/j.gie.2019.04.217.
36. Kijima S., Sasaki T., Nagata K. et al. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 45. – P. 16964–16975. Doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16964.
37. Chen T., Qin W. Z., Yao L. Q. et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for high-grade dysplasia and early-stage carcinoma in the colorectum // *Cancer Commun (Lond)*. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 3. Doi: 10.1186/s40880-018-0273-4.
38. A method for endoscopic electroresection of sessile colonic polyps / P. Deyhle, F. Largiader, S. Jenny, I. Fumagalli // *Endoscopy*. – 1973. – Vol. 5. – P. 38–40. Doi: 10.1055/s-0028-1098209.
39. Tada M., Murata M., Murakami F. Development of strip-off biopsy // *Gastroenterol. Endosc.* – 1984. – Vol. 26. – P. 833–839.
40. Hirao M., Masuda K., Asanuma T. et al. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine // *Gastrointest. Endosc.* – 1988. – Vol. 34. – P. 264–269. Doi: 10.1016/s0016-5107(88)71327-9.
41. Hosokawa K., Yoshida S. Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer *Gan To Kagaku Ryoho*. – 1998. – Vol. 25. – P. 476–483. PMID: 9530352.
42. Ohkuwa M., Hosokawa K., Boku N. et al. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife // *Endoscopy*. – 2001. – Vol. 33. – P. 221–226. Doi: 10.1055/s-2001-12805.

43. Toyonaga T., Man-i M., Chinzei R. et al. Endoscopic treatment for early stage colorectal tumors. – the comparison between EMR with small incision, simplified ESD, and ESD using the standard flush knife and the ball tipped flush knife // *Acta Chir. Iugosl.* – 2010. – Vol. 57. – P. 41–46. Doi: 10.2298/aci1003041t.

44. Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers and large flat adenomas // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 74–76. Doi: 10.1016/S1542-3565(05)00254-5.

45. Saito Y., Sakamoto T., Fukunaga S. et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors // *Dig. Endosc.* – 2009. – Vol. 21. – P. 7–12. Doi: 10.1111/j.1443-1661.2009.00870.x.

46. Kanehara & Co., Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. JSCCR guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Ltd., Tokyo. Doi: 10.1007/s10147-011-0315-2.

47. Fujiya M., Tanaka K., Dokoshi T. et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 81, № 3. – P. 583–595. Doi: 10.1016/j.gie.2014.07.034.

48. Rex D. K., Shaikat A., Wallace M. B. Optimal Management of Malignant Polyps, From Endoscopic Assessment and Resection to Decisions About Surgery // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17, № 8. – P. 1428–1437. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.040.

49. Takahashi Y., Mizuno K. I., Takahashi K. et al. Long-term outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection in elderly patients // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 567–573. Doi: 10.1007/s00384-016-2719-y.

## REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., 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. Doi: 10.3322/caac.21492.

2. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, MNIOI im. P. A. Gercena, 2018:250. (In Russ.).

3. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2017. Moscow, MNIOI im. P. A. Gercena, 2018:236. (In Russ.).

4. Karasyov I. B., Perfilov S. T., Mazurov B. K., Poddubny N. N. Combined use of endoscopic techniques in the diagnosis of early colonic cancer // *Oncologicheskaya coloproctologia.* 2013;(2):40–45. Doi: doi.org/10.17650/2220-3478-2013-0-2-42-47. (In Russ.).

5. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2017; 28(4):22–40. Doi: 10.1093/annonc/mdx224.

6. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. 3<sup>rd</sup> English ed. [Secondary Publication] // *J Anus Rectum Colon.* 2019;3(4):175–195. Doi: 10.23922/jarc.2019-018.

7. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. – November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6):3-43. Doi: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x.

8. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in

the digestive tract. *Endoscopy.* 2005;37(6):570–578. Doi: 10.1055/s-2005-861352.

9. Kudo S., Lambert R., Allen J., Fujii H., Fujii T., Kashida H., Matsuda T., Mori M., Saito M., Shimoda T., Tanaka S., Watanabe H., Sung J., Feld A., Inadomi J., O'Brien M., Lieberman D., Ransohoff D., Soetikno R., Triadafilopoulos G., Zauber A., Rolim Teixeira C., Francois Rey J., Jaramillo E., Rubio C., Van Gossum A., Jung M., Vieth M., Jass J., Hurlstone P. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa // *Gastrointest Endosc.* 2008;(68):3–47. Doi: 10.1016/j.gie.2008.07.052.

10. Bogie R. M. M., Veldman M. H. J., Snijders L. A. R. S., Winkens B., Kaltenbach T., Masclee A. A. M., Matsuda T., Rondagh E. J. A., Soetikno R., Tanaka S., Chiu H. M., Sanduleanu-Dascalescu S. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis // *Endoscopy.* 2018;50(3):263–282. Doi: 10.1055/s-0043-121144.

11. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8<sup>th</sup> ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. 2016. .

12. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G. D., Mosconi S., Mandalà M., Cervantes A., Arnold D. – ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2013;24(6):64–72. Doi: 10.1093/annonc/mdt354.

13. Benson Al. B., Venook A. P., Al-Hawary Mahmoud M. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer. Version 2/2019. – May 15, 2019. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (accessed 18.09.2020).

14. Benson Al. B., Lurie Robert H., Venook A. P., Al-Hawary Mahmoud M. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer. Version 2/2019 – May 15, 2019. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) (accessed 18.09.2020).

15. Russia oncology association. Russian Recommendations for the Treatment of Colorectal and Rectosigmoid Cancer, 2017. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossiyskoy Federacii. URL: [https://oncology-association.ru/docs/rak\\_obodochnoy\\_kishki.pdf](https://oncology-association.ru/docs/rak_obodochnoy_kishki.pdf) (In Russ.) (accessed 18.09.2020).

16. Russia oncology association. Russian Recommendations for the Treatment of Colorectal and Rectosigmoid Cancer, 2017. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossiyskoy Federacii. Available at: [https://oncology-association.ru/docs/rak\\_pryamoy\\_kishki.pdf](https://oncology-association.ru/docs/rak_pryamoy_kishki.pdf) (In Russ.) (accessed 18.09.2020).

17. Kikuchi R., Takano M., Takagi K., Fujimoto N., Nozaki R., Fujiyoshi T., Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines // *Dis. Colon Rectum.* 1995;38(12):1286–1295. Doi: 10.1007/bf02049154.

18. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., Ajioka Y., Hamaguchi T., Hasegawa K., Hotta K., Ishida H., Ishiguro M., Ishihara S., Kanemitsu Y., Kinugasa Y., Murofushi K., Nakajima T. E., Oka S., Tanaka T., Taniguchi H., Tsuji A., Uehara K., Ueno H., Yamanaka T., Yamazaki K., Yoshida M., Yoshino T., Itabashi M., Sakamaki K., Sano K., Shimada Y., Tanaka S., Uetake H., Yamaguchi S., Yamaguchi N., Kobayashi H., Matsuda K., Kotake K., Sugihara K. – Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 2020;25(1):1–42. Doi: 10.1007/s10147-019-01485-z.

19. Kitajima K., Fujimori T., Fujii S., Takeda J., Ohkura Y., Kawamata H., Kumamoto T., Ishiguro S., Kato Y., Shimoda T., Iwashita A., Ajioka Y., Watanabe H., Watanabe T., Muto T., Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma. – a Japanese collaborative study //

- J Gastroenterol 2004;(39):534–543. Doi: 10.1007/s00535-004-1339-4.
20. Morino M., Allaix M. E., Caldart M., Scozzari G., Arezzo A. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm // Surg Endosc 2011;25(11):3683–3690. Doi: 10.1007/s00464-011-1777-z.
21. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y., Shimazaki H., Aida S., Hase K., Matsukuma S., Kanai T., Kurihara H., Ozawa K., Yoshimura K., Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma // Gastroenterology. 2004;(127):385–394. Doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.022.
22. Ikematsu H., Yoda Y., Matsuda T., Yamaguchi Y., Hotta K., Kobayashi N., Fujii T., Oono Y., Sakamoto T., Nakajima T., Takao M., Shinohara T., Murakami Y., Fujimori T., Kaneko K., Saito Y. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers // Gastroenterology. 2013;(144):551–559. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.003.
23. Karasyov I. A., Perflyev I. B., Mazurov S. T., Poddubny B. K. Combined use of endoscopic techniques in the diagnosis of early colonic cancer // Pelvic Surgery and Oncology. 2013;(2):42–47. (In Russ.) Doi: 10.17650/2220-3478-2013-0-2-42-47. (In Russ.)
24. Roelandt P., Demedts I., Willekens H., Bessisow T., Braeye L., Coremans G., Cuyle P. J., Ferrante M., Gevers A. M., Hiele M., Osselaer M., Tack J., Tejpar S., Ulenaers M., Van Assche G., Van Cutsem E., Van Gool S., Vannoote J., Vermeire S., Bisschops R. Impact of endoscopy system, high definition, and virtual chromoendoscopy in daily routine colonoscopy. – a randomized trial // Endoscopy 2019;(51):237–243. Doi: 10.1055/a-0755-7471.
25. Brown S. R., Baraza W., Din S., Riley S. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum // Cochrane Database Syst Rev. 2016;(4):006439. Doi: 10.1002/14651858.CD006439.pub4.
26. Kahi C. J., Anderson J. C., Waxman I., Kessler W. R., Imperiale T. F., Li X., Rex D. K. High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening // Am J Gastroenterol. 2010;105(6):1301–1307. Doi: 10.1038/ajg.2010.51.
27. Kudo S., Tamura S., Nakajima T., Yamano H., Kusaka H., Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy // Gastrointest Endosc. 1996;(44):8–14.
28. Uraoka T., Saito Y., Ikematsu H., Yamamoto K., Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions // Dig Endosc. 2011;23(1):112–115. Doi: 10.1111/j.1443-1661.2011.01118.x.
29. Hayashi N., Tanaka S., Hewett D. G. et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification // Gastrointestinal Endoscopy. 2013;78(4):625–632.
30. Sano Y., Tanaka S., Kudo S. E. et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team // Dig Endosc. 2016;(28):526–33.
31. Kobayashi S., Yamada M., Takamaru H., Sakamoto T., Matsuda T., Sekine S., Igarashi Y., Saito Y. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database / United European Gastroenterol J. 2019;7(7):914–923. Doi: 10.1177/2050640619845987.
32. Puig I., Lopez-Ceron M., Arnau A., Rosinol O., Cuatrecasas M., Herreros-de-Tejada A., Ferrandez A., Serra-Burriel M., Nogales O., Vida F, de Castro L., Lopez-Vicente J, Vega P, Alvarez-Gonzalez M. A, Gonzalez-Santiago J., Hernandez-Conde M., Diez-Redondo P., Rivero-Sanchez L., Gimeno-Garcia A. Z., Burgos A., Garcia-Alonso F. J., Bustamante-Balen M., Martinez-Bauer E., Penas B., Pellise M. EndoCAR group, Spanish Gastroenterological Association and the Spanish Digestive Endoscopy Society. Accuracy of the Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic Classification system in identification of deep invasion in colorectal polyps // Gastroenterology. 2019;(56):75–87. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.004.
33. Moriichi K., Fujiya M., Okumura T. The efficacy of autofluorescence imaging in the diagnosis of colorectal diseases // Clin. J. Gastroenterol. 2016;9:175–183.
34. Malmstrom M. L., Saftoiu A., Vilmann P. et al. Endoscopic ultrasound for staging of colonic cancer proximal to the rectum. A systematic review and meta-analysis // Endosc. Ultrasound. 2016;5(5):307–314. Doi: 10.4103/2303-9027.191610.
35. Chan B. P. H., Patel R., Mbuagbaw L. et al. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma. A diagnostic test accuracy meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy. 2019;90(2):196–203. Doi: 10.1016/j.gie.2019.04.217.
36. Kijima S., Sasaki T., Nagata K. et al. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT // World J. Gastroenterol. 2014;20(45):16964–16975. Doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16964.
37. Chen T., Qin W. Z., Yao L. Q. et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for high-grade dysplasia and early-stage carcinoma in the colorectum // Cancer Commun (Lond). 2018;38(1):3. Doi: 10.1186/s40880-018-0273-4.
38. A method for endoscopic electroresection of sessile colonic polyps / P. Deyhle, F. Largiader, S. Jenny, I. Fumagalli // Endoscopy. 1973;(5):38–40. Doi: 10.1055/s-0028-1098209.
39. Tada M., Murata M., Murakami F. Development of strip-off biopsy // Gastroenterol. Endosc. 1984;26:833–839.
40. Hirao M., Masuda K., Asanuma T. et al. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine // Gastrointest. Endosc. 1988;34:264–269. Doi: 10.1016/s0016-5107(88)71327-9.
41. Hosokawa K., Yoshida S. Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer Gan To Kagaku Ryoho. 1998;25: 476–483. PMID: 9530352.
42. Ohkuwa M., Hosokawa K., Boku N. et al. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife // Endoscopy. 2001;33:221–226. Doi: 10.1055/s-2001-12805.
43. Toyonaga T., Man-i M., Chinzei R. et al. Endoscopic treatment for early stage colorectal tumors. – the comparison between EMR with small incision, simplified ESD, and ESD using the standard flush knife and the ball tipped flush knife // Acta Chir. Iugosl. 2010;57:41–46. Doi: 10.2298/aci1003041t.
44. Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers and large flat adenomas // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005;3: 74–76. Doi: 10.1016/S1542-3565(05)00254-5.
45. Saito Y., Sakamoto T., Fukunaga S. et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors // Dig. Endosc. 2009;21:7–12. Doi: 10.1111/j.1443-1661.2009.00870.x.
46. Kanehara & Co., Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. JSCCR guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Ltd., Tokyo. Doi: 10.1007/s10147-011-0315-2.
47. Fujiya M., Tanaka K., Dokoshi T. et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection // Gastrointest. Endosc. 2015;81(3):583–595. Doi: 10.1016/j.gie.2014.07.034.

48. Rex D. K., Shaukat A., Wallace M. B. Optimal Management of Malignant Polyps, From Endoscopic Assessment and Resection to Decisions About Surgery // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019;17(8):1428–1437. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.040.

49. Takahashi Y., Mizuno K. I., Takahashi K. et al. Long-term outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection in elderly patients // Int. J. Colorectal. Dis. 2017;32(4):567–573. Doi: 10.1007/s00384-016-2719-y.

### Информация об авторах

**Сидорова Александра Николаевна**, врач-эндоскопист, лаборант-исследователь научного отдела внутрипросветной эндоскопии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8286-8302; **Клименко Василий Николаевич**, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела внутрипросветной эндоскопии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6585-1047; **Щербаков Александр Михайлович**, начальник научного отдела внутрипросветной эндоскопии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1708-3503; **Ткаченко Олег Борисович**, зав. отделением эндоскопии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7010-4858.

### Information about authors

**Sidorova Aleksandra N.**, Endoscopist, Laboratory Researcher of the Scientific Department of Intraluminal Endoscopy, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8286-8302; **Klimenko Vasily N.**, Professor, Leading Research Fellow of the Scientific Department of Intraluminal Endoscopy, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6585-1047; **Sherbakov Aleksandr M.**, Head of the Scientific Department of Intraluminal Endoscopy, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1708-3503; **Tkachenko Oleg B.**, Head of the Department of Endoscopy, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7010-4858.



© CC BY Коллектив авторов, 2020  
УДК 616-056.52-089.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-38-45

С. Г. Баландов\*, Д. И. Василевский, К. А. Анисимова, З. М. Хамид, Д. В. Шкрёдов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 29.10.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

В настоящее время бариатрическая хирургия является основным методом лечения ожирения и ассоциированных с ним патологических состояний. Особенности течения ожирения как хронического прогрессирующего заболевания и неуклонное увеличение числа пациентов во всем мире делают проблему бариатрических вмешательств исключительно актуальной. В статье представлен анализ современных данных, касающихся выбора метода оперативного пособия у пациентов с ожирением, и собственный клинический опыт.

**Ключевые слова:** морбидное ожирение, бариатрическая хирургия, метаболическая хирургия, продольная резекция желудка, гастрощунтирование, билиопанкреатическое шунтирование

**Для цитирования:** Баландов С. Г., Василевский Д. И., Анисимова К. А., Хамид З. М., Шкрёдов Д. В. Принципы выбора бариатрических вмешательств (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(4):38–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-38-45.

\* **Автор для связи:** Станислав Георгиевич Баландов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. E-mail: stasbal@gmail.com.

Stanislav G. Balandov\*, Dmitriy I. Vasilevskii, Kristina A. Anisimova, Zarina M. Hamid,  
Dmitriy V. Shkredov

Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

## PRINCIPLES FOR CHOOSING BARIATRIC INTERVENTIONS (review of literature)

Received 29.10.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

Currently, bariatric (metabolic) surgery is the main effective treatment of obesity and associated pathological conditions. The features of the course of obesity as a chronic progressive disease, heterogeneous etiology, clinical manifestations and a steady increase in number of patients worldwide make the problem of bariatric interventions extremely urgent. The article presents the analysis of modern data concerning the choice of the method of surgical benefits in patients with obesity and their own clinical experience.

**Keywords:** morbid obesity, bariatric surgery, metabolic surgery, sleeve gastrectomy, gastric bypass, biliopancreatic diversion

**For citation:** Balandov S. G., Vasilevskii D. I., Anisimova K. A., Hamid Z. M., Shkredov D. V. Principles for choosing bariatric interventions (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):38–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-38-45.

\* **Corresponding author:** Stanislav G. Balandov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: stasbal@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, гетерогенное по своей этиологии и клиническим проявлениям и характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме. Под термином «морбидное ожирение» понимают избыточное отложение жировой ткани с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением [1].

В мире более 671 млн человек страдают ожирением, и эта цифра ежегодно прогрессивно увеличивается, что позволило ВОЗ в 1997 г. назвать ожирение неинфекционной пандемией XXI в. В США, Великобритании и Германии более половины населения имеют ИМТ, превышающий норму, в России, по разным оценкам, от 20,5 до 54 % населения имеют избыточную массу или ожирение. Высокая распространенность ожирения и прогрессивно возрастающий риск развития ассоциированных с ожирением заболеваний (сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, нефропатия, обструктивное апноэ сна и др.) приводят к снижению работоспособности, качества жизни и увеличению смертности населения. А высокие финансовые затраты на лечение ожирения и его осложнений вкупе со снижением эффективности труда людей и снижением уровня их доходов делают проблему лишнего веса важнейшим медико-социальным недугом нашего времени [2].

Путь к здоровью пациентов с ожирением долг и тернист и начинается с консервативных мероприятий. Изменение образа жизни, пищевого поведения, расширение физической активности являются основой консервативного лечения. В ряде случаев добавляется медикаментозная терапия. Однако большинство пациентов в силу ряда причин не могут или не хотят кардинально изменить свой образ жизни, обладают низкой приверженностью к лечебным рекомендациям. В результате не более 10 % пациентов с ожирением могут достигнуть значимого, а главное стойкого результата в борьбе за снижение массы тела и контролем за ассоциированными с ожирением заболеваниями. Альтернативой консервативному лечению стала бариатрическая хирургия, позволяющая добиться надежного и стабильного результата и являющаяся наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [3].

В последние годы увеличивается не только число выполняемых бариатрических вмешательств, но и ширится география стран, где выполняются такие операции. По данным регистра Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO), в 2016 г. были оперированы 140 000 пациентов, 200 тысяч пациентов в 40 странах мира в 2017 г. и почти 400 000 пациентов в 50 странах в 2018 г. Лидером по числу

выполненных хирургических операций при ожирении являются США (не менее 200 000 вмешательств в год). В Европе метаболическая хирургия широко распространена в Италии (80 000 операций в год), Швеции (63 000 вмешательств в год), Великобритании (63 000 операций) и Нидерландах (40 000 операций). В России также происходит развитие метаболической хирургии с увеличением числа операций с 2300 – 2500 в 2016 и 2017 г. до 4265 операций в 2018 г. При этом следует отметить, что не все бариатрические центры по ряду причин сотрудничают с IFSO в части ведения регистра, в связи с чем можно утверждать, что число выполненных бариатрических вмешательств в мире значимо больше, чем зафиксировано в регистре IFSO или Национальном бариатрическом регистре России [4, 5].

За годы развития метаболической хирургии научное сообщество существенно продвинулось в вопросах понимания изменений обмена веществ, происходящих у пациентов с ожирением после бариатрических вмешательств. В связи с этим прежняя классификация операций, разделявшая их на рестриктивные, мальабсорбтивные и смешанные, в настоящее время не полностью отражает всех механизмов действия и метаболических эффектов. Выбор оперативного пособия для конкретных метаболических нарушений до сих пор четко не определен и дискутабелен. Учитывается возраст, степень ожирения, наличие ассоциированных с ним патологических состояний, психотип пациента, его приверженность к лечебным рекомендациям и некоторые другие аспекты. Однако зачастую решающее значение в выборе оперативного пособия придается личному опыту и профессиональным пристрастиям хирурга [3, 6].

Таким образом, нерешенные проблемы диктуют необходимость изложения современных общих принципов выбора типа бариатрических вмешательств.

*Эндоскопическая имплантация внутрижелудочного баллона* берет свое начало с 1982 г., когда Ol. G. Nieben и H. Harboe впервые описали данный метод лечения ожирения. За прошедшие годы установка внутрижелудочного баллона претерпела целый ряд изменений и с 1995 г. широко используется более чем в 20 странах. Сегодня это гладкий, сферической формы баллон из мягкого, эластичного и биологически инертного материала, заполняемый физиологическим раствором с добавлением метиленового синего, устанавливаемый не более чем на 6 месяцев и позволяющий уменьшить количество употребляемой пищи. В результате вмешательства теряется 10 – 20 % избыточной массы тела. Однако использование метода у пациентов, не желающих изменить свое пищевое поведение, дискредитировало данную процедуру как основной метод лечения ожирения. Сегодня установка внутрижелудочного баллона является

составной частью комплексного консервативного лечения у комплаентных пациентов с индексом массы тела до  $35 \text{ кг/м}^2$ , отсутствием заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочно-пищеводного рефлюкса или является важным методом предоперационной подготовки для снижения хирургических и анестезиологических рисков у пациентов с высокой коморбидностью, преимущественно с ИМТ больше  $50 \text{ кг/м}^2$  [1, 7].

*Установка регулируемого желудочного бандажа* являлась наиболее популярным бариатрическим вмешательством на рубеже столетий. Это обуславливалось достаточно высоким, до 47,94, процентом потери избыточной массы тела. Однако сегодня в подавляющем большинстве бариатрические хирурги практически отказались от выполнения данного оперативного пособия ввиду отсутствия стабильного долгосрочного эффекта и повторного набора веса у более чем половины пациентов, а также высокого риска осложнений, преимущественно миграции бандажа с развитием дисфагии и формированием пролежня стенки желудка. Данные обстоятельства приводят к удалению в течение 5–7 лет после установки около 40 % конструкций и требуют повторных, непростых с технической точки зрения, бариатрических вмешательств [6, 8, 9].

*Гастропликация* — вариант рестриктивного бариатрического вмешательства, основанный на сшивании с использованием желудочного зонда бужа краев складки мобилизованной большой кривизны желудка с вворачиванием ее внутрь органа. Однако охвативший хирургическое сообщество энтузиазм, основанный на технической простоте приема и отсутствии тяжелых последствий, связанных с возможной несостоятельностью швов, сменился крайне сдержанным отношением. Это обусловлено частым, до 38 %, развитием дисфагии с нарушением проходимости пищи в кардиоэзофагеальном переходе и нестабильными результатами снижения массы тела и контроля ассоциированных с ожирением патологических состояний. Уже через 3 месяца до 20 % пациентов отмечают повторный набор веса, а в отдаленном периоде более 82 % больным требуется повторная бариатрическая операция. Данные обстоятельства не позволяют рекомендовать гастропликацию для широкого применения. Вместе с тем следует констатировать сохраняющийся интерес пациентов с ожирением к данному вмешательству, обусловленный низкой стоимостью оперативного приема, что позволяет сохранять некоторой части бариатрических хирургов гастропликацию в арсенале своих бариатрических вмешательств [10–13].

*Продольная резекция желудка (ПРЖ, Sleeve Gastrectomy)*, впервые описанная в 1988 г. как рестриктивный этап технически сложного билиопанкреатического шунтирования у больных с ИМТ больше  $50 \text{ кг/м}^2$ , завоевывает все большую популярность как самостоятельное бариатрическое

вмешательство у хирургов всего мира благодаря своей высокой эффективности, позволяющей в течение 5 лет после операции добиться стойкого снижения, 42,7–81,5 %, избыточной массы тела, и минимальным побочным эффектам. По данным регистра IFSO, доля выполненных ПРЖ в общем арсенале бариатрических операций в Италии, Швеции и Великобритании увеличилась с 1–5 % в 2008 г. до 45–72 % в 2018 г. и соответствует общей тенденции в мире. Россия не является исключением: в соответствии с данными Национального бариатрического реестра, 49 % выполненных бариатрических вмешательств приходится именно на ПРЖ.

Оперативный прием заключается в удалении большей части желудка в продольном направлении, расположенной в зоне большой кривизны, с сохранением кардиального сфинктера и привратника и формированием узкой желудочной трубки объемом 60–150 мл, расположенной вдоль малой кривизны. Благодаря технической простоте, малому числу осложнений и отсутствию белковых и электролитных потерь в отдаленном периоде, ПРЖ выгодно отличается, по мнению многих специалистов, от других бариатрических вмешательств и является разумной альтернативой гастрощунтированию. Безусловными преимуществами ПРЖ являются удаление грелинпродуцирующей зоны желудка и уменьшение аппетита, а также сохранение пилорического жома, что добавляет операции физиологичности. Кроме того, по некоторым данным, происходит также увеличение секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и пептида поджелудочной железы (ПЖ) L-клетками подвздошной кишки, что заставляет рассматривать в некоторых случаях продольную резекцию желудка как альтернативу гастрощунтированию при лечении пациентов с сахарным диабетом II типа. Таким образом, ПРЖ сочетает в себе не только значительное стойкое снижение избыточной массы тела, но и надежный контроль основных метаболических нарушений, возникающих при морбидном ожирении (гипергликемии, артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии) [1, 4–6, 14–19].

Как и после любого оперативного вмешательства, после ПРЖ могут возникнуть осложнения. Наиболее грозным является несостоятельность швов культи желудка, развивающаяся в 1,0–2,7 % случаев. Также следует отметить возможное развитие в послеоперационном периоде железодефицитной анемии (до 16,3 %), обусловленной удалением париетальных клеток слизистой оболочки желудка с соответствующим снижением секреции соляной кислоты. Устоявшееся мнение, рассматривающее как недостаток метода развитие желудочно-пищеводного рефлюкса после ПРЖ, обусловленное снижением давления нижнего пищеводного сфинктера и повышением давления в желудочной

трубке, весьма дискутабельно и требует дальнейшего изучения. Мы также поддерживаем точку зрения некоторых авторов, что в большинство исследований в этой области не включаются суточная импеданс-pH-метрия и манометрия пищевода до операции и спустя 5 лет после нее [14, 17].

Большое значение имеет техническое исполнение приема. Выявлено значимое влияние на величину потери массы тела расстояния начала резекции от привратника. Так, при расстоянии 6 см и более от привратника потеря избыточного веса составляет около 60 %, при расстоянии менее 4 см – 75,5 %, а при полном удалении антрального отдела – около 81,5 %. Кроме того, имеется зависимость отдаленных результатов от размера калибровочного бужа-зонда при выполнении вмешательства. При диаметре зонда 36 Fr удается получить наилучшие результаты – потери 78,3 % избыточной массы тела через 5 лет [20].

И, тем не менее, следует констатировать, что пока не достигнут консенсус в вопросах отбора пациентов, эффективности ПРЖ у больных сахарным диабетом II типа, технических аспектов выполнения вмешательства. При этом главным аргументом противников ПРЖ является недостаточный контроль массы тела спустя 5 лет после операции. Некоторые авторы констатируют 30 – 50 % рецидива ожирения в отдаленный период. С нашей точки зрения, эти цифры в значительной степени отражают недостаточное внимание, уделенное предоперационному обследованию и тщательному отбору пациентов, приверженных к коренному изменению образа жизни и пищевого поведения перед выполнением вмешательства [6, 14].

Таким образом, наилучшие результаты после ПРЖ отмечаются у пациентов с ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> и имеют тенденцию к ухудшению спустя 5 лет после операции, особенно у больных с суперожирением. Однако отсутствие в настоящее время достаточного числа рандомизированных исследований, определяющих стабильность отдаленных результатов спустя 5 лет после ПРЖ, требует дальнейшего всестороннего изучения проблемы [14].

*Желудочное шунтирование* имеет рестриктивно-мальабсорбтивный механизм действия, выполняется либо в виде гастрошунтирования по Ру (Roux-en-Y – Gastric Bypass), либо в виде мини-гастрошунтирования (Mini-Gastric Bypass, Omega-loop Gastric Bypass) и позволяет добиться снижения 60,5 – 94,4 % избыточной массы тела. Roux-en-Y – Gastric Bypass предусматривает формирование малого желудка объемом до 20 – 30 мл и анастомоза между ним и тонкой кишкой, выключенной по Ру. Таким образом, из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная кишка и начальный отдел тощей кишки. По данным регистра IFSO, в последние годы отмечается уменьшение доли гастрошунтирования в общем арсенале бариатрических вмешательств

в мире. Так, в Италии, Швеции и Великобритании эти цифры снизились с 28 – 98 % в 2008 г. до 12 – 52 % в 2018 г. В России гастрошунтирование выполнено у 21 % пациентов [1, 3 – 5, 17].

Вместе с тем отмечается увеличение интереса в бариатрическом сообществе к Mini-Gastric Bypass. Прием предусматривает сохранение большей части малой кривизны желудка и формирование лишь одного анастомоза между узкой продольной трубкой сформированного желудка объемом около 40 мл и петель тонкой кишки, на расстоянии обычно 200 – 250 см от связки Трейтца. В результате из пассажа пищи выключается начальный отдел тонкой кишки, что приводит к ускоренному поступлению пищи в дистальный отдел тонкой кишки и развитию инкретинового эффекта. Методика позволяет уменьшить продолжительность операции, ее стоимость и снизить частоту несостоятельности швов анастомоза [1, 3, 4, 21].

Высокие показатели снижения избыточной массы тела, относительно низкий процент повторного набора веса (15 – 35 %) в отдаленный период, наряду с высокой степенью контроля метаболических нарушений, в первую очередь, гипергликемии у пациентов сахарным диабетом II типа (у 42 – 95 %), позволяют многим специалистам считать желудочное шунтирование «золотым стандартом» бариатрической хирургии. Такие результаты обусловлены как устойчивым снижением потребляемых калорий, снижением массы тела и уменьшением инсулинорезистентности, характерными для всех рестриктивных вмешательств, так и мальабсорбтивным компонентом, в первую очередь, для жиров и углеводов, а также инкретиновым эффектом с увеличением выработки GLP-1-гормона, улучшением воздействия глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), уменьшением выработки антиинкретиновой субстанции (фактора Рубина) [17, 19, 21 – 24].

Однако мальабсорбтивный механизм действия определяет и самый большой недостаток данного вмешательства. Нарушение всасывания белка с развитием гипоальбуминемии у 5 – 13 % пациентов, витаминов и микроэлементов (12,5 – 54,4 % пациентов) может привести к возникновению различных патологических состояний, в первую очередь, железодефицитной анемии и тяжелых нарушений кальциево-фосфорного обмена. Данное обстоятельство требует тщательного контроля микронутриентов и, наряду с включением в рацион высокого содержания белка (100 – 120 г в сутки), приема комплекса витаминов и микроэлементов в течение всей жизни. И даже тогда более 60 % больных после шунтирующих операций требуется дополнительное назначение одной или нескольких специфических добавок [3, 25 – 27].

У ряда пациентов возможно появление демпинг-синдрома с развитием диареи, гиперперистальтики, вегетативных реакций. Период адаптации

кишечника к изменившимся анатомо-функциональным условиям, в течение которого увеличивается количество ворсинок и площадь всасывания тонкой кишки, обычно занимает около 6 месяцев, и в большинстве случаев спустя это время функциональное состояние кишечника стабилизируется [21].

Серьезным недостатком желудочного шунтирования является сохранение грелинпродуцирующей зоны с сохранением аппетита и невозможностью эндоскопического контроля возможных патологических состояний, возникающих впоследствии в культе желудка [27].

Несостоятельность швов желудка и анастомозов развивается в 0,1 – 1,3 % случаев. Именно для профилакирования, в первую очередь, данного осложнения некоторые специалисты пропагандируют гастрощунтирование с одним анастомозом. Однако при этом возможно развитие желчного рефлюкса как проявление синдрома приводящей петли, что, наряду с ишемией в зоне гастроэнтероанастомоза и использованием сшивающих аппаратов, может привести к появлению язвы зоны анастомоза (до 16 % пациентов) с развитием в последующем кровотечений, перфораций, малигнизации или стенозированием гастроэнтероанастомоза (до 20 %) [21, 28, 29].

Таким образом, выраженные и распространенные побочные эффекты желудочного шунтирования, наряду с сопоставимыми результатами и метаболическими эффектами продольной резекции желудка, приводят к ограничению популярности в последние годы данного оперативного приема.

*Билиопанкреатическое шунтирование* (БПШ) — бариатрическое вмешательство с комбинированным механизмом действия, сочетающее все эффекты как рестриктивных оперативных пособий, так и выраженных мальабсорбтивных эффектов в отношении углеводного и липидного обмена, позволяющее добиться снижения 75 – 90 % избыточной массы тела. Из различных модификаций в настоящее время наиболее популярными являются БПШ с выключением двенадцатиперстной кишки (Biliopancreatic Diversion/Duodenal Switch — BPD-DS) и БПШ с одним дуоденоилеоанастомозом (Single-anastomosis duodenoileal by pass with sleevegastroectomy — SADI) [1, 29].

Операция BPD-DS включает в себя ПРЖ с желудочной трубкой объемом 100 – 300 мл с сохранением пилорического жома и анастомозом между луковицей двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишкой с алиментарной петлей длиной 200 – 250 см и созданием межкишечного анастомоза по Ру с формированием общей для пищеварения петли 50 – 120 см. Таким образом, из пассажа пищи выключаются основная часть двенадцатиперстной кишки и практически вся тощая кишка. Операция SADI, в ходе которой ПРЖ дополняется наложением лишь одного дуоденоилеоанастомоза между начальным отделом двенадцатиперстной

кишки и подвздошной кишкой в 250 – 300 см от илеоцекального угла, позволяет уменьшить продолжительность вмешательства и снизить число осложнений [1, 3, 29].

Выраженное и стойкое снижение массы тела, значимые и стабильные метаболические эффекты (ремиссия сахарного диабета II типа у 93,4 – 98,6 % пациентов, нормализация липидного спектра у 80 % больных, устранение артериальной гипертензии у 64 %) позволяют считать БПШ самой эффективной методикой в лечении ожирения и метаболических расстройств. Удаление грелинпродуцирующей зоны, сохранение функционирующего привратника позволяют избежать побочных эффектов, во многом характерных для гастрощунтирования, и еще больше увеличивают популярность данного бариатрического вмешательства. Тем не менее и в мире, и в России в период с 2014 г. до 2018 г. выполнено относительно небольшое число операций БПШ в различных модификациях (0,3 – 5 % от общего числа бариатрических вмешательств соответственно). Данное обстоятельство обусловлено технической сложностью оперативного приема, необходимостью тщательной подготовки к нему как пациентов, так и хирургическо-анестезиологической бригады, а также более высоким числом послеоперационных осложнений [4, 5, 29 – 31].

Наиболее часто встречающимся ранним осложнением БПШ является несостоятельность швов желудка и анастомозов. Однако оперативный прием с одним анастомозом (операция SADI) позволил снизить возникновение этого грозного осложнения с 0,9 – 2,5 % при BPD-DS до 0,6 %. Развитие язв дуоденоилеоанастомоза наблюдается менее чем у 1 % пациентов, перенесших БПШ, в связи с чем стенозов анастомоза не возникает [29, 32].

Как и при желудочном шунтировании, при БПШ возникает программируемая мальабсорбция с развитием в позднем послеоперационном периоде белковой недостаточности у 3 – 18 % больных и дефицита минералов и витаминов у 61 – 69 % пациентов, требующих ежедневного приема витаминно-минерального комплекса, а также биохимического контроля и эффективности белкового питания 1 раз в 3 – 6 месяцев в течение первых 2 лет после операции, а затем ежегодно пожизненно [25, 29].

Подводя итог, хочется отметить, что лечение ожирения является достаточно трудной задачей, требующей комплексного подхода и разработки единой стратегии со стороны специалистов различного профиля. Бариатрическая операция не является гарантией устойчивого снижения массы тела и избавления от осложнений морбидного ожирения. В значительно большей степени отдаленные результаты метаболической хирургии определяются степенью приверженности пациентов к дальнейшему лечению и наблюдению.

Психологические факторы и расстройства пищевого поведения могут приводить к повторному набору веса и полностью нивелировать результаты любого бариатрического вмешательства. Поэтому для контроля за массой тела, предупреждения дефицита макро- и микронутриентов, гиповитаминозов необходимо активное пожизненное участие самих пациентов в регулярном мониторинге после операции. На современном этапе развития метаболической хирургии важнейшим аспектом остается индивидуальный подход в определении показаний к тому или иному виду бариатрической операции, основанный на тщательном предоперационном обследовании пациентов мультидисциплинарной командой врачей в центрах высокого качества – COE (Centers of Excellence).

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – С. 53–70. Doi: 10.14341/OMET2018153–70.
2. Лескова И. В., Еришова Е. В., Никитина Е. А. и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 20–26. Doi: 10.14341/omet9988.
3. Яшков Ю. И., Бондаренко И. З., Бутрова С. А. и др. Клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии. – М., 2014.
4. Himpens J., Ramos A., Welbourn R. et al. Fourth IFSO Global Registry Report 2018. – Dendrite Clinical Systems Ltd, 2018. – P. 25.
5. Хациев Б. Б., Ахметов А. Д., Кузьминов А. Н. и др. Vareogeg: Российский национальный бариатрический регистр – система регистрации больных с морбидным ожирением // Эндоскоп. хир. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 23–33.
6. Яшков Ю. И., Седлецкий Ю. И., Василевский Д. И. и др. Принципы выбора повторных бариатрических операций (обзор литературы) // Вест. хир. им. И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 1. – С. 95–104. Doi: 10.24884/0042–4625–2020–179–1–95–104.
7. Неймарк А. Е., Попова В. Ф., Анисимова К. А. Применение внутрижелудочных баллонов при лечении больных с ожирением и метаболическим синдромом // Вест. хир. им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 3. – С. 59–62. Doi: 10.24884/0042–4625–2015–174–3–59–62.
8. Mahdieh G., Karamollah T., Roya F. The Bariatric Surgery and Weight Losing. – A Meta-Analysis in the Long- And Very Long-Term Effects of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding, Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Weight Loss in Adults // Surg. Endosc. – 2017. – Vol. 31, № 11. – P. 4331–4345. Doi: 10.1007/s00464–017–5505–1.
9. Arapis K., Tammaro P., Ribeiro-Parenti L. et al. Long-Term Results After Laparoscopic Adjustable Gastric Banding for Morbid Obesity: 18-year Follow-Up a Single University Unit // Obes. Surg. – 2017. – Vol. 27. – P. 630–640. Doi: 10.1007/s11695–016–2309–7.
10. Викторов В. В., Галимов О. В., Федоров С. В. и др. Варианты применения различных видов гастропластики при морбидном ожирении // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2019. – Т. 169, № 9. – С. 62–64. Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-62-64.
11. Аскерханов Р. Г., Хатьков И. Е., Бодунова Н. А. и др. Первый опыт лапароскопической гастропластики у пациентов с морбидным ожирением // Эндоскоп. хир. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 6–9. Doi: 10.17116/endoskop20172316-9.
12. Borz C., Bara T. J., Bara T. et al. Laparoscopic gastric plication for the treatment of morbid obesity by using real-time imaging of the stomach pouch // Ann. Ital. Chir. – 2017. – Vol. 6. – P. 392–398.
13. Heidari R., Talebpour M., Soleyman-Jahi S., Zeinodini A. et al. Outcomes of Reoperation After Laparoscopic Gastric Plication Failure. Obes. Surg. – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 376–386. Doi: 10.1007/s11695-018-3522-3.
14. Продольная резекция желудка при ожирении – результаты 5-летних наблюдений / Ю. И. Яшков, О. Э. Луцевич, Н. С. Бордан, О. В. Ивлева // Клин. и эксперимент. хир. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 27–37.
15. Baltasar A., Serra C., Perez N. et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation // Obes. Surg. – 2005. – Vol. 15. – P. 1124–1128. Doi: 10.1381/0960892055002248.
16. Chung A.Y., Thompson R., Overby D.W. et al. Sleeve Gastrectomy. – Surgical Tips. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2018. – Vol. 2, № 8. – P. 930–937. Doi: 10.1089/lap.2018.0392.
17. Benaiges D., Más-Lorenzo A., Goday A. et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. – More Than a Restrictive Bariatric Surgery Procedure? // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 41. – P. 11804–11814. Doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11804.
18. Abbatini F., Rizzello M., Casella G. et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes // Surg. Endosc. – 2010. – Vol. 24. – P. 1005–1010. Doi: 10.1007/s00464-009-0715-9.
19. Li J. F., Lai D. D., Lin Z. H. et al. Comparison of the long-term results of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and metaanalysis of randomized and nonrandomized trials // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2014. – Vol. 24. – P. 1–11. Doi: 10.1097/SLE.0000000000000041.
20. Seki Y., Kasama K., Hashimoto K. Long-term of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Japanese Patients // Obes. Surg. – 2016. – Vol. 26. – P. 138–145. Doi: 10.1007/s11695-015-1728-1.
21. 2-летние результаты лапароскопического мини-гастрошунтирования у больных сахарным диабетом 2 типа /

Б. Ю. Цветков, С. А. Иванов, С. В. Мешков, А. М. Кричмар // Известия Самар. науч. центра РАН. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 525–531.

22. Nicoletti C. F., de Oliveira B. A. P., de Pinhel M. A. S. et al. Influence of excess weight loss and weight regain on biochemical indicators during a 4-year follow-up after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* – 2015. – Vol. 25. – P. 279–284. Doi: 10.1007/s11695-014-1349-0.

23. Monaco-Ferreira D. V., Leandro-Merhi V. A. Weight regain 10 years after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* – 2016. – Vol. 27. – P. 1137–1144. Doi: 10.1007/s11695-016-2426-3.

24. Яшков Ю. И., Ершова Е. В. «Метаболическая» хирургия // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 3. – С. 13–17.

25. Мазурина Н. В., Свиридонова М. А. Эндокринные и метаболические аспекты ведения пациентов, перенесших бариатрические операции. По материалам Клинических рекомендаций Общества эндокринологов // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 1. – С. 51–57.

26. Ocón B. J., Pérez N. S., Gimeno L. S. et al. Effectiveness and complications of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity // *Nutr. Hosp.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 409–414.

27. Mahawar K. K., Himpens J., Shikora S. A. et al. The First Consensus Statement on One Anastomosis/Mini Gastric Bypass (OAGB/MGB) Using a Modified Delphi Approach // *Obes. Surg.* – 2018. – Vol. 28. – P. 303–312.

28. Allison R., Schulman M., Christopher C. Complications of Bariatric Surgery: What You Can Expect to See in Your GI Practice // *Am. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112. – P. 1640–1655. Doi: 10.1038/ajg.2017.241.

29. Бордан Н. С., Яшков Ю. И. Эволюция билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 201–209. Doi: 10.14341/7928.

30. Marceau P., Biron S., Hould F. S. et al. Duodenal Switch: Long-Term Results // *Obes. Surg.* – 2008. – Vol. 17, № 11. – P. 1421–1430. Doi: 10.1007/s11695-008-9435-9.

31. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery // *Obes. Surg.* – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 1126–1135. Doi: 10.1007/s11695-014-1354-3.

32. Michaud A., Marchand G. B., Nadeau M. et al. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch in the Elderly: Long-Term Results of a Matched-Control Study // *Obes. Surg.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 350–360. Doi: 10.1007/s11695-015-1772-x.

## REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V., Shestakova E. A., Yashkov Y. I., Neimark A. E. et al. Morbid obesity treatment in adults // *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):53–70. Doi: 10.14341/OMET2018153–70. (In Russ.).

2. Leskova I. V., Ershova E. V., Nikitina E. A., Krasnikovskiy V. Y., Ershova Y. A., Adamskaya L. V. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and metabolism.* 2019;16(1):20–26. Doi: 10.14341/omet9988. (In Russ.).

3. Yashkov Yu. I., Bondarenko I. Z., Butrova S. A. et al. Clinical practice guidelines for bariatric and metabolic surgery. Moscow, 2014.

4. Himpens J., Ramos A., Welbourn R., Dixon J., Kinsman R., Walton P. Fourth IFSO Global Registry Report 2018. Dendrite Clinical Systems Ltd, 2018:25.

5. Khatsiyev B. B., Akhmetov A. D., Kuz'minov A. N. et al. Bareoreg: The Russian National Bariatric Registry

is a registration system for patients with morbid obesity // *Endoscopic surgery.* 2019;25(4):23–33. (In Russ.).

6. Yashkov Yu. I., Sedletskiy Yu. I., Vasilevskiy D. I., Tsvetkov B. Y., Krichmar A. A. Principles of choice of revisional bariatric procedures (review of the literature) // *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020;179(1):95–104. Doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-95-104. (In Russ.).

7. Neimark A. Y., Popova V. F., Anisimova K. A. Application of intragastric balloon in treatment of patients with obesity and metabolic syndrome // *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015;174(3):59–62. Doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-3-59-62. (In Russ.).

8. Mahdieh G., Karamollah T., Roya F. The Bariatric Surgery and Weight Losing: A Meta-Analysis in the Long- And Very Long-Term Effects of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding, Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Weight Loss in Adults // *Surg. Endosc.* 2017;31(11):4331–4345. Doi: 10.1007/s00464-017-5505-1.

9. Arapis K., Tammaro P., Ribeiro-Parenti L., Pelletier A. L., Chosidow D., Kousouri M., Magnan C., Hansel B., Marmuse J. P. Long-Term Results After Laparoscopic Adjustable Gastric Banding for Morbid Obesity : 18-year Follow-Up a Single University Unit // *Obes. Surg.* 2017; 27:630–640.

10. Viktorov V. V., Galimov O. V., Fedorov S. V., Sataev V. U., Khanov V. O., Sagitdinov R. R. Results of different types of gastroplication in morbid obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;169(9):62–64. Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-62-64. (In Russ.).

11. Askerkhanov R. G., Khat'kov I. E., Bodunova N. A., Feydorov I. Yu., Petrova A. A., Sadyki M. N. First experience of laparoscopic gastric plication in patients with morbid obesity. *Endoscopic surgery.* 2017;(1):6–9. Doi: 10.17116/endoskop20172316-9.

12. Borz C., Bara T. J., Bara T., Suci A., Denes M., Borz B., Marian D., Muresan S., Bacarea A., Muresan M., Jimborean G. Laparoscopic gastric plication for the treatment of morbid obesity by using real-time imaging of the stomach pouch // *Ann. Ital. Chir.* 2017;(6):392–398.

13. Heidari R., Talebpour M., Soleyman-Jahi S., Zeinoddini A., Moghaddam A. S., Talebpour A. Outcomes of Reoperation After Laparoscopic Gastric Plication Failure // *Obes. Surg.* 2019;29(2):376–386. Doi: 10.1007/s11695-018-3522-3.

14. Yashkov Yu. I., Lutsevich O. E., Bordan N. S., Ivleva O. V. Sleeve gastrectomy for morbid obesity – results of 5-year observation // *Clinical and experimental surgery.* 2016;4(1):27–37. (In Russ.).

15. Baltasar A., Serra C., Perez N., Bou R., Bengochea M., Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation // *Obes. Surg.* 2005;(15):1124–1128. Doi: 10.1381/0960892055002248.

16. Chung A. Y., Thompson R., Overby D. W., Duke M. C., Farrell T. M. Sleeve Gastrectomy: Surgical Tips. *Journal of Laparoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2018;2(8):930–937. Doi: 10.1089/lap.2018.0392.

17. Benaiges D., Más-Lorenzo A., Goday A., Ramon J. M., Chillaron J. J., Pedro-Botet J., Flores-Le Roux J. A. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: More Than a Restrictive Bariatric Surgery Procedure? // *World J. Gastroenterol.* 2015;21(41):1804–11814. Doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11804.

18. Abbatini F., Rizzello M., Casella G., Alessandri G., Capoccia, Leonetti F., Basso N. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes // *Surg Endosc.* 2010; (24):1005–1010. Doi: 10.1007/s00464-009-0715-9

19. Li J. F., Lai D. D., Lin Z. H., Jiang T. Y., Zhang A. M., Dai J. F. Comparison of the long-term results of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity:

a systematic review and metaanalysis of randomized and nonrandomized trials // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2014;(24):1–11. Doi: 10.1097/SLE.0000000000000041.

20. Seki Y., Kasama K., Hashimoto K. Long-term of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Japanese Patients // *Obes. Surg.* 2016;(26):138–145. Doi: 10.1007/s11695-015-1728-1.

21. Tsvetkov B. Yu., Ivanov S. A., Meshkov S. V., Krichmar A. M. 2-year results of laparoscopic mini-gastric bypass in patients with diabetes type 2 // *Izvestia of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015;17(1):525–531.

22. Nicoletti C. F., de Oliveira B. A. P., de Pinhel M. A. S., Donati B., Marchini J. S., Junior W. S., Nonino C. B. Influence of excess weight loss and weight regain on biochemical indicators during a 4-year follow-up after Roux-en-Y gastric bypass // *Obes Surg.* 2015;(25):279–284. Doi: 10.1007/s11695-014-1349-0.

23. Monaco-Ferreira D. V., Leandro-Merhi V. A. Weight regain 10 years after Roux-en-Y gastric bypass // *Obes Surg.* 2016;(27):1137–1144. Doi: 10.1007/s11695-016-2426-3.

24. Yashkov Yu. I., Yershova Yu. V. Metabolic surgery // *Obesity and metabolism.* 2011;(3):13–17. (In Russ.).

25. Mazurina N. V., Sviridonova M. A. Endocrine and metabolic aspects of the management of patients undergoing bariatric surgery. Based on the Clinical Guidelines of the Society of Endocrinologists // *Obesity and metabolism.* 2012;(1):51–57. (In Russ.).

26. Ocón B. J., Pérez N. S., Gimeno L. S., Benito R. P., Garcia H. R. Effectiveness and complications of bariatric

surgery in the treatment of morbid obesity // *Nutr. Hosp.* 2005;20(6):409–414.

27. Mahawar K. K., Himpens J., Shikora S. A., Chevalier J. M., Lakdawala M., Luca M., Weiner R., Khammas A., Kular K. S., Musella M., Prager G., Mirza M. K., Carbajo M., Kow L., Lee W. J., Small P. K. The First Consensus Statement on One Anastomosis/Mini Gastric Bypass (OAGB/MGB) Using a Modified Delphi Approach // *Obes. Surg.* 2018;(28):303–312.

28. Allison R., Schulman M. and Christopher C. Complications of Bariatric Surgery: What You Can Expect to See in Your GI Practice // *Am. Gastroenterol.* 2017;(112):1640–1655. Doi: 10.1038/ajg.2017.241.

29. Bordan N. S., Yashkov Yu. I. Evolution of biliopancreatic shunting in the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* 2017;20(3):201–209. Doi: 10.14341/7928. (In Russ.).

30. Marceau P., Biron S., Hould F. S., Lebel S., Lescelleur O., Biertho L., Simard S. Duodenal Switch: Long-Term Results // *Obes. Surg.* 2008;17(11):1421–1430. Doi: 10.1007/s11695-008-9435-9.

31. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery // *Obes. Surg.* 2014;24(8):1126–1135. Doi: 10.1007/s11695-014-1354-3.

32. Michaud A., Marchand G. B., Nadeau M., Lebel S., Hould F. S., Marceau S., Lescelleur O., Biron S., Tchernof A., Biertho L. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch in the Elderly: Long-Term Results of a Matched-Control Study // *Obes. Surg.* 2016;26(2):350–360. Doi: 10.1007/s11695-015-1772-x.

### Информация об авторах

**Бала́ндов Станислав Георгиевич**, кандидат медицинских наук, зав. хирургическим отделением № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5306-5332; **Василевский Дмитрий Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультетской с курсом лапароскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7283-079X; **Анисимова Кристина Александровна**, врач-хирург, хирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Хамид Зарина Михайловна**, врач-хирург, хирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0050-3746; **Шкредов Дмитрий Владимирович**, клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1345-9297.

### Information about authors

**Balandov Stanislav G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department № 2 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5306-5332; **Vasilevskii Dmitriy I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses of Cardiovascular and Laparoscopic Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7283-079X; **Anisimova Kristina A.**, Surgeon, Surgical Department № 2 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Hamid Zarina M.**, Surgeon, Surgical Department № 2 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0050-3746; **Shkredov Dmitriy V.**, Clinical Resident, Department of Hospital Surgery № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1345-9297.



© СС 0 Коллектив авторов, 2020  
УДК 616-006.81 : 577.112]-092.4  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-46-52

Е. М. Франциянц, И. В. Нескубина\*, Н. Д. Черярина, Е. И. Сурикова, Л. А. Немашкалова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

## ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТА РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ В16/F10 НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОХРОМА С В МИТОХОНДРИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ САМОК МЫШЕЙ

Поступила в редакцию 14.09.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

**Введение.** Цитохром С в митохондриях переносит электроны от III к IV комплексу и является сигнальной молекулой в реализации апоптоза.

**Цель** — изучить уровень цитохрома С в митохондриях клеток различных органов мышей-самок при стандартном и стимулированном росте экспериментальной меланомы В16/F10.

**Методы и материалы.** В эксперименте использовали мышей-самок линии С57BL/6 (n = 168). Группы: интактная (n = 21); контрольная — модель хронической нейрогенной боли (ХНБ) (n = 21); группа М — стандартная трансплантация меланомы В16/F10 (n = 63); группа ХНБ + М — трансплантация меланомы В16/F10 через 3 недели после создания модели ХНБ (n = 63). Методом иммуноферментного анализа определяли уровень цитохрома С (нг/мг белка) (*Bioscience, Austria*). Статистический анализ результатов выполнен с помощью программы «Statistica 10.0».

**Результаты.** Через 1 неделю стандартного роста меланомы выявили повышение уровня цитохрома С в митохондриях мозга и печени в 2,7 и 1,7 раза, к 3-й неделе роста — снижение в печени и кожи в 1,7 раза. В митохондриях меланомы уровень цитохрома С был ниже интактных величин кожи: через 1 неделю — в 2,5 раза, 2 недели — в 4,5 раза, 3 недели — в 4,6 раза. Через 1 неделю стимулированного роста меланомы уровень цитохрома С снизился относительно контрольных величин: в мозге — в 2,2 раза, печени — в 1,9 раза, кожи — в 1,4 раза, к 3-й неделе в митохондриях мозга — в 4,8 раза, печени — в 4,7 раза, сердца — в 2,3 раза, кожи — в 1,9 раза. В митохондриях меланомы содержание цитохрома С было ниже значений в контрольной коже: через 1 неделю — в 15,3 раза, 2 недели — в 10,3 раза, 3 недели — в 8,8 раза.

**Заключение.** Установлено низкое содержание уровня цитохрома С в митохондриях меланомы при стандартном и стимулированном росте опухоли. Полученные данные возможно использовать в эксперименте и клинике по применению экзогенного цитохрома С как агента, способствующего замедлению злокачественного процесса.

**Ключевые слова:** митохондрии клеток, цитохром С, хроническая нейрогенная боль, экспериментальная меланома В16/F10, мышцы-самки

**Для цитирования:** Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А. Влияние варианта развития меланомы В16/F10 на содержание цитохрома С в митохондриях различных органов самок мышей. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(4):46–52. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-46-52.

\* Автор для связи: Ирина Валерьевна Нескубина, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63. E-mail: nes Kubina.irina@mail.ru.

Elena M. Frantsiyants, Irina V. Neskubina\*, Natalia D. Cheryarina, Ekaterina I. Surikova,  
Lyudmila A. Nemashkalova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

## INFLUENCE OF B16/F10 MELANOMA GROWTH VARIANT ON THE LEVEL OF CYTOCHROME C IN MITOCHONDRIA IN VARIOUS ORGANS OF FEMALE MICE

Received 14.09.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

**Introduction.** Cytochrome C in mitochondria transfers electrons from complex III to complex IV, and it is a signaling molecule in the apoptosis realization.

**The objective** was to evaluate the level of cytochrome C in cell mitochondria in various organs of female mice with standard and stimulated growth of experimental B16/F10 melanoma.

**Methods and materials.** The experiment was performed on female C57BL/6 mice (n = 168). The groups were: intact animals (n = 21); controls with a model of chronic neurogenic pain (CNP) (n = 21); group M – standard B16/F10 melanoma transplantation (n = 63), group CNP + M – B16/F10 melanoma transplantation 3 weeks after CNP model creation (n = 63). The level of cytochrome C (ng / mg protein) were measured by ELISA (Bioscience, Austria). Statistical analysis of results was performed using the «Statistica 10.0» program.

**Results.** After 1 week of standard melanoma growth, an increase in the level of cytochrome C by 2.7 and 1.7 times was detected in mitochondria of the brain and liver; by the 3<sup>rd</sup> week, it decreased in the liver and skin by 1.7 times. In melanoma mitochondria, the level of cytochrome C was lower than in the skin of intact animals: by 2.5 times after week 1, by 4.5 times after week 2, and by 4.6 times after week 3. After 1 week of stimulated melanoma growth, the level of cytochrome C decreased compared control values: by 2.2 times in the brain, by 1.9 times in the liver, by 1.4 times in the skin; by week 3, it decreased by 4.8 times in mitochondria of the brain, by 4.7 times – in the liver, by 2.3 times – in the heart, by 1.9 times – in the skin. In melanoma mitochondria, the level of cytochrome C was lower than in the skin of intact animals: by 15.3 times after week 1, by 10.3 times after week 2, and by 8.8 times after week 3.

**Conclusion.** Low level of cytochrome C were found in melanoma mitochondria in standard and stimulated tumor growth. The data can be used in the experiment and in clinic for using exogenous cytochrome C as an agent slowing down the malignant process.

**Keywords:** cell mitochondria, cytochrome C, chronic neurogenic pain, experimental B16/F10 melanoma, female mice

**For citation:** Frantsiyants E. M., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Surikova E. I., Nemashkalova L. A. Influence of B16/F10 melanoma growth variant on the level of cytochrome C in mitochondria in various organs of female mice. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):46 – 52. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-46-52.

\* **Corresponding author:** Irina V. Neskubina, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14 liniya str., Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: nes kubina.irina@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Цитохром С – это небольшой, глобулярный, высококонсервативный белок с ковалентно присоединенной гемовой группой, который играет ключевую роль в митохондриальной цепи переноса электронов (ЕТС) и является ключевым регулятором апоптоза. В митохондриальной ЕТС цитохром С переносит электроны от комплекса III к комплексу IV [1]. Функция ЕТС полностью зависит от присутствия цитохрома С [2]. В апоптозе цитохром С действует как сигнальная молекула и выделяется из митохондрий в цитозоль во время клеточного стресса. В цитозоле он взаимодействует с фактором, инициирующим апоптоз (Аraf-1), что приводит к образованию гептамерной апоптосомы, которая активирует каспазы и инициирует путь гибели клеток. Известно, что на ранних стадиях апоптоза цитохром С функционирует как пероксидаза кардиолипина, специфичного для митохондрий липида. Это взаимодействие приводит к конформационным изменениям вокруг гемовой группы, превращая цитохром С в пентакоординированную структуру из ее нативной гексакоординированной формы [3]. Такое превращение повышает активность кардиолипинпероксидазы цитохром С в присутствии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Это проапоптотическое событие способствует диссоциации цитохром С от внешней части внутренней митохондриальной мембраны и его высвобождению в цитозоль с индукцией апоптоза [4].

Развитие науки позволяет более детально изучать патогенез злокачественных опухолей, тем не менее остаются открытыми вопросы, связанные с течением данного заболевания. Говоря о патогенетическом значении нарушений митохондрий клеток, следует помнить, что роль этих органелл

не ограничивается простым обеспечением клеток переносчиками энергии [5]. Кроме того, «ответная реакция» митохондрий каждого органа на патологический процесс будет специфична, поскольку различные метаболически активные органы, такие как печень, мозг, сердечная и скелетная мышцы, содержат до нескольких тысяч митохондрий на клетку, а ткани с низкой потребностью энергии, например, желудка, содержат всего несколько десятков митохондрий [6]. Ранее нами найдена стимуляция роста меланомы под действием хронической нейрогенной боли [7], в связи с этим полагаем, что митохондриальная дисфункция при стимулированном росте меланомы может быть иной по сравнению со стандартным ростом опухоли.

**Целью** исследования было изучение уровня цитохрома С в митохондриях клеток различных органов мышей-самок при стандартном и стимулированном росте экспериментальной меланомы B16/F10.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование выполнено на мышах-самках линии C57BL/6 (n = 168), 8-недельного возраста с массой тела 21 – 22 г. Животных распределяли методом случайной выборки на экспериментальные группы: интактная (n = 21); контрольная (Кб) – воспроизведение модели хронической нейрогенной боли (ХНБ) (n = 21); группа М – стандартная подкожная трансплантация меланомы B16/F10 (n = 63); группа ХНБ + М – меланому B16/F10 трансплантировали через 3 недели после создания ХНБ (n = 63).

Экспериментальных животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская

область), также использовали штамм мышшиной меланомы B16/F10 из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Меланому B16/F10 животным трансплантировали подкожно под правую лопатку в объеме 0,5 мл взвеси клеток в разведении 1:10 в физиологическом растворе. Модель ХНБ [7] воспроизводили наложением лигатуры на седалищный нерв двух задних лап животного под ксила-золетиловым наркозом: премедикация – Ксилазин (препарат Ксила) внутримышечно в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем через 10 мин Золетил-50 в дозе 10 мг на 100 г массы. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Животных групп М и ХНБ + М декапитировали на гильотине после трансплантации меланомы B16/F10 в следующие сроки: 1-я неделя, 2-я неделя и 3-я неделя роста меланомы. Животных с ХНБ декапитировали через 3 недели после воспроизведения модели ХНБ, одновременно декапитировали интактных животных. У животных иссекали кожу (на максимально удаленном расстоянии от опухолевого узла) и опухоль. Извлекали мозг, печень, почки, сердце. Митохондрии выделяли с применением хладагентов и дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E (BECMAN COULTER, USA) [8]. Ткани промывали ледяным 0,9 %-м раствором KCl. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера – Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCl, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин при скорости 1000 g, температура – 0 – 2 °С, 2-е и 3-е центрифугирование осуществляется при 20 000 g, 20 мин, температура – 0 – 2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т. п., центрифугируя в 23 %-м градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин при 21 000 g, после этого наблюдалось разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15 000 g, температура – 0 – 2 °С. Митохондриальные образцы (концентрация белка – 4–6 г/л) до анализа хранили при – 80 °С в среде выделения, далее методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию цитохрома С (нг/мг белка)

(Bioscience, Austria) и биуретовым методом концентрацию белка (мг/мл) («Ольвекс Диагностикум», Россия) на анализаторе ChemWell (*Awareness Technology INC, USA*).

Статистика: программа «Statistica 10.0». Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса (множественные сравнения). Данные таблиц представлены в виде  $(M \pm m)$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что ХНБ вызывает повышение уровня цитохрома С в митохондриях мозга – 1,9 раза и печени – 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Не найдено изменения показателя под влиянием ХНБ в митохондриях сердца, почек и кожи (таблица).

Через 1 неделю стандартного роста меланомы B16/F10 обнаружено повышение уровня цитохрома С в митохондриях мозга и печени в 2,7 и 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень цитохрома С в митохондриях сердца, почек и кожи в этот срок исследования статистически значимо не изменялся. Через 2 недели стандартного опухолевого роста в митохондриях мозга и печени уровень цитохрома С снизился относительно предыдущего срока исследования в 3 и 2,2 раза и в обоих случаях был на уровне интактных величин. В митохондриях сердца, почек и кожи в этот срок исследования показатель статистически значимо не изменялся. Через 3 недели стандартного роста меланомы в митохондриях печени и кожи уровень цитохрома С был ниже интактных значений в среднем в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). В митохондриях мозга, сердца и почек значения цитохрома С статистически значимо не менялись.

В митохондриях меланомы на протяжении всего стандартного роста опухоли уровень цитохрома С был ниже интактных величин кожи: через 1 неделю – в 2,5 раза, через 2 недели – в 4,5 раза, через 3 недели – в 4,6 раза соответственно.

При стимулированном росте меланомы (ХНБ + М) в митохондриях мозга уровень цитохрома С был ниже соответствующего контроля (Кб) через 1 неделю – в 2,2 раза, через 2 недели – в 3,2 раза, через 3 недели – в 4,8 раза соответственно. В митохондриях печени уровень цитохрома С через 1 и 2 недели опыта был в среднем в 1,9 раза ниже соответствующего показателя Кб, а через 3 недели – в 4,7 раза. В митохондриях сердца первые

**Динамика уровня цитохрома С (нг/мг белка) в митохондриях органов самок мышей при стандартном и стимулированном росте меланомы В16/Ф10**

**Dynamics of cytochrome C levels (ng / mg protein) in cell mitochondria in various organs of female mice with standard and stimulated B16/F10 melanoma growth**

Группа	Мозг	Печень	Сердце	Почки	Кожа	Опухоль
Интактная	(5,05±0,33)	(8,458±0,47)	(4,611±0,57)	(14,59±0,67)	(13,196±1,06)	–
ХНБ (Кб)	(9,72±0,36) <sup>1</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0000	(11,775±0,56) <sup>1</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0007	(6,18±0,59)	(14,98±0,74)	(14,24±1,21)	–
М 1-я неделя	(13,698±0,83) <sup>1</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0000	(14,748±0,75) <sup>1</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0000	(5,11±0,59)	(15,13±0,74)	(14,61±1,38)	(5,24±0,75) <sup>1</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0000
М 2-я неделя	(4,495±0,56) <sup>3</sup> ; p <sup>3</sup> =0,0000	(6,587±0,61) <sup>3</sup> ; p <sup>3</sup> =0,0000	(3,81±0,47)	(15,29±0,70)	(13,613±1,34)	(2,92±0,3) <sup>1,3</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0000; p <sup>3</sup> =0,0138
М 3-я неделя	(5,613±0,43)	(4,96±0,37) <sup>1</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0000	(4,924±0,43)	(11,62±0,54)	(7,676±0,66) <sup>1,3</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0008; p <sup>3</sup> =0,0018	(2,85±0,26) <sup>1</sup> ; p <sup>1</sup> =0,0000
ХНБ + М 1-я неделя	(4,334±0,45) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000	(6,017±0,33) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000	(7,62±0,47)	(14,88±0,77)	(9,89±0,69) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000	(0,93±0,05) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000
ХНБ + М 2-я неделя	(3,01±0,37) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000	(6,42±0,64) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000	(2,934±0,47) <sup>2,3</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0010 p <sup>3</sup> =0,0000	(13,23±0,68)	(12,51±1,02)	(1,38±0,08) <sup>2,3</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000; p <sup>3</sup> =0,0006
ХНБ + М 3-я неделя	(2,022±0,28) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000	(2,513±0,49) <sup>2,3</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000; p <sup>3</sup> =0,0004	(2,742±0,36) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0003	(13,213±0,67)	(7,56±0,72) <sup>2,3</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0004; p <sup>3</sup> =0,0018	(1,61±0,14) <sup>2</sup> ; p <sup>2</sup> =0,0000

<sup>1</sup> – статистически значимо по отношению к показателю в интактной группе; <sup>2</sup> – статистически значимо по отношению к показателю в контрольной группе; <sup>3</sup> – статистически значимо по отношению к показателю на предыдущем сроке исследования.

изменения отмечены через 2 недели – в 2,1 раза ниже значений Кб и через 3 недели – в 2,3 раза. В митохондриях кожи уровень цитохрома С через 1 неделю роста меланомы был снижен в 1,4 раза (p<0,05), а через 3 недели – в 1,9 раза. В процессе стимулированного роста меланомы не обнаружено изменения уровня маркера в митохондриях почек.

При стимулированном росте опухоли в митохондриях меланомы отмечен низкий уровень цитохрома С на протяжении всего опыта: через 1 неделю – ниже величин Кб в коже в 15,3 раза, через 2 недели – в 10,3 раза, через 3 недели – в 8,8 раза соответственно.

Таким образом, обнаружена различная динамика цитохрома С при стандартном и стимулированном росте меланомы В16/Ф10 в митохондриях мозга, печени, сердца и однонаправленная в митохондриях меланомы.

Цитохром С участвует в балансе клеточных функций, связанных с жизнью и смертью. Обе основные функции цитохрома С – дыхание, приводящее к выработке энергии, и апоптоз, способствующий гибели клеток, – регулируются для удовлетворения специфических потребностей тканей и органов [9]. Поэтому цитохром С имеет тканеспецифичные сайты фосфорилирования, координирующие дыхание, апоптоз, а также выработку и удаление АФК.

Определены разнонаправленные изменения уровня цитохрома С в митохондриях исследованных органов мышей при стандартном росте меланомы. В начале развития неоплазмы митохондрии

мозга и печени отреагировали повышением уровня маркера и дальнейшим снижением до интактных величин и ниже. Не найдено изменения уровня цитохрома С в митохондриях сердца и почек на протяжении всего срока исследования при стандартном росте меланомы. В коже падение маркера отмечено только на терминальном этапе стандартного роста меланомы. Мы не склонны в данном случае связывать найденные изменения уровня цитохрома С в митохондриях с его ролью в апоптозе. Скорее всего, эти колебания отражают изменение дыхания, приводящее к выработке энергии. Например, специфичное для печени фосфорилирование тирозином 48 (Tyr48) блокирует апоптоз, который является «разумным», учитывая, что клетки печени подвергаются воздействию токсичных молекул, главным образом в результате поглощения пищи [10]. Следовательно, эти клетки имеют более высокий порог устойчивости к апоптозу, подтверждая концепцию, что Tyr48 является важным регуляторным сайтом для апоптоза [11]. Напротив, фосфорилирование треонином 28 (Thr28), наблюдаемое в почках, приводит к тому же уровню апоптотической активности, что и цитохром С, предполагая, что механизм подавления апоптоза не требуется в этом органе [12]. Тем не менее фосфорилирование Thr28 и специфическое для сердца и мозга Tyr97 косвенно защищают ткани от повреждения АФК путем снижения митохондриального дыхания. Однако во время клеточного стресса, который обнаруживается при патологических состояниях во многих органах, включая сердце, почки и

мозг, цитохром С становится дефосфорилированным, что приводит к гиперполяризации мембраны и последующему взрыву АФК, увеличивая повреждение ткани [9, 13].

Хроническую нейрогенную боль можно рассматривать как мощный стрессорный фактор, приводящий к изменению как метаболизма организма, так и скорости развития злокачественного процесса [7]. В настоящем исследовании показано, что ХНБ вызывала увеличение уровня цитохрома С в митохондриях мозга, печени и сердца. Сердце и мозг являются высокоаэробными тканями и полностью зависят от энергии, выделяемой при окислительном фосфорилировании [9]. Следовательно, изменение уровня цитохрома С в митохондриях этих органов отражает усиление функции дыхания и фосфорилирования. Вместе с тем интересен тот факт, что при стимулированном росте меланомы произошло прогрессивное падение уровня цитохрома С в митохондриях всех органов, за исключением почек.

Особо следует остановиться на содержании цитохрома С в митохондриях меланомы. Показано крайне низкое содержание маркера при стандартном росте опухоли и еще более низкое — при стимулированном. Вероятно, такое состояние митохондрий косвенно свидетельствовало о защите ткани опухоли от повреждения АФК путем снижения митохондриального дыхания. И с этих позиций применение экзогенного цитохрома С в эксперименте и клинике для замедления развития злокачественной опухоли представляется целесообразным [14, 15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартный рост опухоли на начальном этапе способствует активации митохондриального дыхания в мозге и печени через накопление цитохрома С, а терминальный этап характеризуется подавлением митохондриального дыхания в печени и коже. Митохондрии сердца и почек проявляют определенную стабильность в отношении процессов митохондриального дыхания при стандартном росте опухоли в организме, поскольку уровень цитохрома С не меняется на всем протяжении эксперимента, соответственно, и функция митохондриального дыхания по данному показателю достаточно стабильна. В митохондриях клеток меланомы на всех этапах стандартного роста опухоли низкий уровень цитохрома С указывает на устойчивое подавление процессов дыхания. Еще большее подавление процессов дыхания за счет снижения уровня цитохрома С в митохондриях меланомы определяется при стимулированном росте опухоли посредством хронической нейрогенной боли. Кроме того, в митохондриях всех изучаемых органов на этапах стимулированного роста опухоли изменения уровня цитохрома С всегда были направлены в сторону снижения митохондриального дыхания. Следовательно, стимулированный

хронической нейрогенной болью злокачественный процесс подавляет митохондриальное дыхание через цитохром С не только в опухоли, но и во внутренних органах. Данный факт позволяет рассмотреть возможность применения экзогенного цитохрома С в эксперименте и клинике на любых этапах развития опухоли, а также при сопутствующей хронической нейрогенной боли.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Исследования на животных проводились с соблюдением принципов гуманности, которые изложены в Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено на заседании Биоэтического комитета по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 31.05.2018 г., протокол Этического комитета № 2. Все авторы — участники исследования подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information. Animal studies were performed in compliance with humanity principles set in the European Community Council Directive (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki, as well as in the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals and order of the Ministry of Health of Russia dated June 19, 2003 No. 267 «On the approval of the rules of laboratory practice». The study was approved by the bioethics committee for animal use at National Medical Research Centre for Oncology on May 31, 2018, ethics committee protocol No. 2. All participating authors gave their written informed consent for the study.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wan J., Kalpage H. A., Vaishnav A., Liu J. et al. Regulation of Respiration and Apoptosis by Cytochrome c Threonine 58 Phosphorylation // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 15815. Doi: 10.1038/s41598-019-52101-z.
2. Li K., Li Y., Shelton J. M. et al. Cytochrome c deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress-induced apoptosis // *Cell*. – 2000. – Vol. 101. – P. 389–399. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)80849-1.
3. Kagan V. E., Bayir H. A., Belikova N. A. et al. Cytochrome c/cardiophilin relations in mitochondria: a kiss of death // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46, № 11. – P. 1439–53. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.004.

4. Rajagopal B. S., Edzuma A. N., Hough M. A. et al. The hydrogen-peroxide-induced radical behaviour in human cytochrome c-phospholipid complexes: implications for the enhanced pro-apoptotic activity of the G41S mutant // *Biochem. J.* – 2013. – Vol. 456, № 3. – P. 441–452. Doi: 10.1042/BJ20130758.

5. Josephine S. Modica-Napolitano, Keshav K. Singh. Mitochondrial dysfunction in cancer // *Mitochondrion.* – 2004. – Vol. 45, № 6. – P. 755–762. Doi: 10.1016/j.mito.2004.07.027.

6. Elena Herbers, Nina J Kekäläinen, Anu Hangan et al. Tissue specific differences in mitochondrial DNA maintenance and expression // *Mitochondrion.* – 2019. – Vol. 44. – P. 85–92. Doi: 10.1016/j.mito.2018.01.004.

7. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М. и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы v16/f10 у самцов мышей // *Известия высших учеб. завед. Северо-Кавказ. регион. Сер.: Естеств. науки.* – 2019. – Т. 201. – С. 106–111.

8. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы // *Сибир. мед. журн.* – 2011. – Т. 26, № 1–1. – С. 22–28.

9. Kalpage H. A., Bazylianska V., Recanati M. A. et al. Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 1540–1553. Doi: 10.1096/fj.201801417R.

10. García-Heredia J. M., Díaz-Quintana A., Salzano M. et al. Tyrosine phosphorylation turns alkaline transition into a biologically relevant process and makes human cytochrome c behave as an anti-apoptotic switch // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2011. – Vol. 16. – P. 1155–1168. Doi: 10.1007/s00775-011-0804-9.

11. Moreno-Beltrán B., Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., Del Conte R., García-Mauriño S. M., Díaz-Moreno S., González-Arzola K., Santos-Ocaña C., Velázquez-Campoy A., De la Rosa M. A., Turano P., Díaz-Moreno I. Structural basis of mitochondrial dysfunction in response to cytochrome c phosphorylation at tyrosine 48 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2017. – Vol. 114, № 15. – P. 3041–3050. Doi: 10.1073/pnas.1618008114.

12. Mahapatra G., Varughese A., Ji Q. Phosphorylation of Cytochrome c Threonine 28 Regulates Electron Transport Chain Activity in Kidney. IMPLICATIONS FOR AMP KINASE // *J. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 292, № 1. – P. 64–79. Doi: 10.1074/jbc.m116.744664.

13. Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., Pérez-Mejías G. et al. Oxidative stress is tightly regulated by cytochrome c phosphorylation and respirasome factors in mitochondria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2018. – Vol. 115, № 31. – P. 7955–7960. Doi: 10.1073/pnas.1806833115.

14. Патент RU № 2559086 C1: Способ предотвращения развития злокачественного процесса в эксперименте / О. И. Кит, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева и др. – 2015. – Оpubл. 10.08.2015.

15. Патент RU № 2123342 C1: Способ лечения рака легкого / Ю. С. Сидоренко, С. З. Карташов, Е. М. Франциянц. – 1998. – Оpubл. 20.12.1998.

## REFERENCES

1. Wan J., Kalpage H. A., Vaishnav A., Liu J., Lee I., Mahapatra G., Turner A. A., Zurek M. P., Ji Q., Moraes C. T., Recanati M. A., Grossman L. I., Salomon A. R., Edwards B., Hüttemann M. Regulation of Respiration and Apoptosis by Cytochrome c Threonine 58 Phosphorylation. *Scientific reports.* 2019;9(1):15815. Doi: 10.1038/s41598-019-52101-z.

2. Li K., Li Y., Shelton J. M., Richardson J. A., Spencer E., Chen Z. J., Wang X., Williams R. S. Cytochrome c deficiency

causes embryonic lethality and attenuates stress-induced apoptosis // *Cell.* 2000;(101):389–399. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)80849-1.

3. Kagan V. E., Bayir H. A., Belikova N. A., Kapralov O., Tyurina Y. Y., Tyurin V. A., Jiang J., Stoyanovsky D. A., Wipf P., Kochanek P. M., Greenberger J. S., Pitt B., Shvedova A. A., Borisenko G. Cytochrome c/cardioplipin relations in mitochondria: a kiss of death // *Free Radic Biol Med.* 2009;46(11):1439–1453. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.004.

4. Rajagopal B. S., Edzuma A. N., Hough M. A., Blundell K. L., Kagan V. E., Kapralov A. A., Fraser L. A., Butt J. N., Silkstone G. G., Wilson M. T., Svistunenko D. A., Worrall J. A. The hydrogen-peroxide-induced radical behaviour in human cytochrome c-phospholipid complexes: implications for the enhanced pro-apoptotic activity of the G41S mutant // *Biochem. J.* 2013;456(3):441–452. Doi: 10.1042/BJ20130758.

5. Josephine S. Modica-Napolitano, Keshav K. Singh. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Mitochondrion.* 2004; 4(5–6):755–762. Doi: 10.1016/j.mito.2004.07.027.

6. Elena Herbers, Nina J Kekäläinen, Anu Hangan et al. Tissue specific differences in mitochondrial DNA maintenance and expression // *Mitochondrion.* 2019;(44):85–92. Doi:10.1016/j.mito.2018.01.004.

7. Кит О. И., Котиева И. М., Frantsiyants E. M. et al. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant v16/f10 melanoma in male mice // *Bulletin of higher educational institutions. North Caucasus region. Natural sciences. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki.* 2019; 1(201):106–111. (In Russ.).

8. Egorova M. V., Afanasiev S. A. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and hupman: modern methodical approaches // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal.* 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).

9. Kalpage H. A., Bazylianska V., Recanati M. A. et al. Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2018;33(2):1540–1553. Doi: 10.1096/fj.201801417R.

10. García-Heredia J. M., Díaz-Quintana A., Salzano M. et al. Tyrosine phosphorylation turns alkaline transition into a biologically relevant process and makes human cytochrome c behave as an anti-apoptotic switch // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2011;(16):1155–1168. Doi: 10.1007/s00775-011-0804-9.

11. Moreno-Beltrán B., Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A. et al. Structural basis of mitochondrial dysfunction in response to cytochrome c phosphorylation at tyrosine 48 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114(15):3041–3050. Doi: 10.1073/pnas.1618008114.

12. Mahapatra G., Varughese A., Ji Q. et al. Phosphorylation of Cytochrome c Threonine 28 Regulates Electron Transport Chain Activity in Kidney. IMPLICATIONS FOR AMP KINASE // *J. Biol. Chem.* 2016;292(1):64–79. Doi: 10.1074/jbc.m116.744664.

13. Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., Pérez-Mejías G. et al. Oxidative stress is tightly regulated by cytochrome c phosphorylation and respirasome factors in mitochondria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(31):7955–7960. Doi: 10.1073/pnas.1806833115.

14. Патент RU № 2559086 C1. Sposob predotvrashcheniya razvitiya zlokachestvennogo processa v eksperimente / Кит О. И., Francyanc E. M., Kaplieva I. V. et al. – 2015. Opubl. 10.08.2015. (In Russ.).

15. Патент RU № 2123342 C1. Sposob lecheniya raka legkogo / Sidorenko Yr. S., Kartashov S. Z., Francyanc E. M. – 1998. Opubl. 20.12.1998. (In Russ.).

### Информация об авторах

**Франциянц Елена Михайловна**, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия) ORCID ID: 0000-0003-3618-6890; **Нескубина Ирина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-7395-3086; **Черярина Наталья Дмитриевна**, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-3711-8155; **Сурикова Екатерина Игоревна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-4318-7587; **Немашкалова Людмила Анатольевна**, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0003-2713-8598.

### Information about authors

**Frantsiyants Elena M.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0003-3618-6890; **Neskubina Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-7395-3086; **Cheryarina Natalia D.**, Laboratory Doctor at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-3711-8155; **Surikova Ekaterina I.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-4318-7587; **Nemashkalova Lyudmila A.**, Research Fellow at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0003-2713-8598.



© CC © В. В. Афанасьева, А. А. Потапчук, Н. В. Черныш, 2020  
УДК 578.834.1-036.838.001.33  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-53-61

**В. В. Афанасьева\*, А. А. Потапчук, Н. В. Черныш**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕГОРИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Поступила в редакцию 14.12.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

**Цель** — определить наиболее значимые категории Международной классификации функционирования (МКФ), позволяющие дать объективную информацию о биопсихосоциальном состоянии пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, и выбрать наиболее эффективные методы реабилитации на основании реабилитационного диагноза каждой группы больных.

**Методы и материалы.** На базе клиники ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в течение 2 недель проведен курс медицинской реабилитации пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию в тяжелой и среднетяжелой степени течения. Сформированы две группы: ЭГ1 — 25 человек, участвующих в программе реабилитации с применением физических упражнений, и ЭГ2 — 39 человек с применением физических упражнений и физиотерапевтического лечения. Составлен категориальный реабилитационный профиль пациентов по доменам МКФ.

**Результаты.** В результате применения программы медицинской реабилитации выявлено статистически значимое улучшение показателей в ЭГ2. Функция дыхания (проба Штанге) улучшилась на 14,6 %, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы по показателю ДАД — на 3,9 %. Анализ результатов категории МКФ «Активность и участие» выявил статистически значимое улучшение показателей двигательной пробы (6МШТ) в обеих группах: на 11,9 % в ЭГ2 и на 20,6 % в ЭГ1.

**Заключение.** В результате применения программы медицинской реабилитации выявлено достоверное улучшение показателей двигательной, дыхательной и сердечно-сосудистой функции, особенно в ЭГ2. Таким образом, данные исследования подтверждают актуальность проблемы, нерешенные задачи и перспективы научных изысканий по данной теме.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, COVID-19, дыхательная гимнастика, категории МКФ

**Для цитирования:** Афанасьева В. В., Потапчук А. А., Черныш Н. В. Применение категорий Международной классификации функционирования при организации медицинской реабилитации больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(4):53–61. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-53-61.

\* **Автор для связи:** Виктория Владимировна Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: vika.akdo@mail.ru.

**Victoria V. Afanasyeva\*, Alla A. Potapchuk, Natalia V. Chernysh**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## APPLICATION OF CATEGORIES OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING IN THE ORGANIZATION OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Received 14.12.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

**The objective** was to determine the most significant categories of ICF that allow us to provide objective information about the biopsychosocial state of patients who have suffered a new coronavirus infection COVID-19 and to choose the most effective methods of rehabilitation based on the rehabilitation diagnosis of each group of patients.

**Methods and materials.** On the basis of the clinic of the Pavlov University, a course of medical rehabilitation was conducted for 2 weeks for patients who had suffered a new coronavirus infection in severe and moderate degree of course. 2 groups were formed: EG1-25 people participating in the rehabilitation program with the use of physical exercises and EG2 — 39 people with the use of physical exercises and physiotherapy. A categorical rehabilitation profile of patients by ICF domains was compiled.

**Results.** As a result of the application of the medical rehabilitation program, a statistically significant improvement in the indicators in EG 2 was revealed. The respiratory function (the Barbell test) improved by 14.6%, the functional state of the cardiovascular system according to the DBP indicator by 3.9%. The analysis of the results of the ICF category «activity and participation» revealed a statistically significant improvement in the motor test parameters (6MSHT) in both groups: by 11.9 % in EG2 and by 20.6 % in EG1.

**Conclusions.** The results of the study indicate the positive impact of the proposed program of medical rehabilitation and confirm the relevance of the problem, unsolved problems and prospects for scientific research on this topic.

**Keywords:** medical rehabilitation, COVID-19, breathing exercises, ICF categories

**For citation:** Afanasyeva V. V., Potapchuk A. A., Chernysh N. V. Application of categories of the International classification of functioning in the organization of medical rehabilitation of patients who have suffered a new coronavirus infection COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(4):53–61. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-4-53-61.

\* **Corresponding author:** Victoria V. Afanasieva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail vika.akdo@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), является серьезным вызовом для мировой медицинской науки и практического здравоохранения [1].

Специалисты здравоохранения во многих странах рассматривают вопросы не только лечения острой стадии заболевания, но и средства и методы восстановления и возвращения пациентов к обычной жизни. Вопросы медицинской реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызвали интерес представителей всех медицинских специальностей во многих странах. Появилось большое число публикаций ученых всего мира. Подходы и методики медицинской реабилитации различны, но все ученые склоняются к ее необходимости.

E. Clini et al. (2020) [2, 3] подчеркивают роль респираторной реабилитации в период пандемии COVID-19, говоря о том, что респираторная реабилитация — это структурированная нефармакологическая терапия, состоящая из трех этапов: оценка, вмешательство и повторная оценка (оценка, прежде всего, функционального характера, с особым вниманием к состоянию сознания, респираторной, кардиологической, моторной функции и качеству жизни).

Отечественные специалисты считают, что пандемия COVID-19 может охватить несколько миллионов человек во всем мире. Предположительно, 5–15 % из них будут нуждаться в медицинской реабилитации после перенесенной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома. Учитывая масштабы пандемии, по самым скромным расчетам, пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации только в России, будет несколько десятков тысяч человек, что потребует значительных затрат от здравоохранения, а также разработки инновационных и экономически приемлемых методов медицинской реабилитации. Несмотря на отсутствие значительного опыта в медицинской реабилитации пациентов непосредственно с COVID-19, современная медицина имеет богатый опыт в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении пациентов с болезнями органов дыхания и другими соматическими заболеваниями [4].

Г. Е. Иванова и др. (2020) [5] пишут о том, что наиболее перспективными для респираторной

реабилитации являются первые 2 месяца после острого периода коронавирусной инфекции — это период терапевтического окна. Пациенты с COVID-19 должны быть обследованы для планирования индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) и оценки безопасности планируемых реабилитационных мероприятий.

По мнению А. Н. Разумова и др. (2020) [6], реабилитационные мероприятия позволят значимо восстановить дыхательную функцию у пациентов, улучшить качество жизни, сократить сроки временной нетрудоспособности и уменьшить число случаев первичной инвалидности. Физические упражнения являются ядром программ реабилитации пульмонологических больных, их влияние зависит от способа, интенсивности, времени и места проведения. Упражнения оказывают положительное влияние на физическое, психическое здоровье и качество жизни пациентов с COVID-19.

В качестве основных методик по реабилитации на данном этапе специалистами России и других стран предлагаются различные методы воздействия.

P. Thomas et al. (2020) [7] отмечают, что для пациентов, перенесших COVID-19, важную роль играет реабилитация в виде физических упражнений, мобилизации и физиотерапии.

Отечественные ученые считают необходимым применение вибрационного и компрессионного массажа грудной клетки, виброренирования, методов лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики [4, 8], ингаляционной терапии [4], проведения аэроионотерапии [8].

Из физиотерапевтических методик рекомендуются электростимуляция диафрагмы и мышц грудной клетки, электрофорез, низкоинтенсивная лазеротерапия, импульс-терапия (синусоидальные модулированные, диадинамические) с локализацией на области грудной клетки [4], применение инфракрасного лазерного излучения, нормоксической баротерапии и электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ-терапии), низкочастотной магнитотерапии [8], ультравысокочастотной терапии (УВЧ), светотерапии, индуктотермии, ультрафиолетового (УФО) облучения,

Таблица 1

**Краткий набор категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья и методы оценки функционального статуса больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19**

Table 1

**A brief set of categories of the International Classification of Functioning, Life and Health Limitations and methods for assessing the functional status of patients with a new coronavirus infection COVID-19**

Код по МКФ	Категория МКФ	Методы оценки
b130	Волевые и побудительные функции	SF 36
b134	Функция сна	САТ тест
b152	Эмоциональные функции	(Шкала MMSE)
b280	Ощущение боли	Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)
b420	Функция артериального давления	Измерение среднего артериального давления, диастолического артериального давления
b440	Функция дыхания	Проба Штанге, индекс А/Г (апноэ/гипопное сна)
b455	Функция толерантности к физической нагрузке	Шкала выраженности одышки Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRC)
s410	Структура сердечно-сосудистой системы	Эхо-КГ (ДД в ЛА)
s430	Структура дыхательной системы	Компьютерная томография
d230	Управление уровнем собственной активности	Шкала Рэнкин
d 450	Ходьба	Двигательная проба (6МШТ)

инфракрасного (ИФ) облучения, электрофореза лекарственных препаратов, галотерапии [9].

С. R. Richardson et al. (2019) [10] пришли к выводу, что существуют настолько убедительные доказательства пользы легочной реабилитации для качества жизни, связанного со здоровьем, что дальнейшие исследования в этой области не требуются. Мероприятия, использующие такие технологии, как Интернет и носимые устройства, показали перспективность в поддержке физической активности на дому.

Использование Международной классификации функционирования (МКФ) позволит уйти от оценки каждого пациента как пациента с легочной патологией. МКФ способствует комплексной оценке больного с учетом предшествующей инвалидизации, вызванной возрастными изменениями, инсультом, сердечной патологией, сахарным диабетом или онкологией. Статистика по доменам МКФ даст истинную информацию о задачах в реабилитации пациентов с COVID-19. В настоящий момент еще не существует доказательной базы для оптимальной программы реабилитации пациента с коронавирусом [11].

Научных работ, посвященных проблеме реабилитации больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с позиции МКФ, пока нет. В литературе приведены методики и способы реабилитации больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, но оценка реабилитационного потенциала с позиции МКФ [12] не представлена. Общепринятая система реабилитационных мероприятий не создана. В связи с этим разработка методов оценки реабилитационного профиля, критериев эффективности медицинской реабилитации боль-

ных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, соответствует требованиям времени.

**Цель** работы — определить наиболее значимые категории МКФ, позволяющие дать объективную информацию о биопсихосоциальном состоянии пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, и выбрать наиболее эффективные методы реабилитации на основании реабилитационного диагноза каждой группы больных.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

На базе клиники ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 20.04.2020 г. по 01.08.2020 г. был развернут центр по лечению больных с коронавирусной инфекцией. Часть пролеченных в центре пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в тяжелой и среднетяжелой степени тяжести, были повторно госпитализированы через 1–2 месяца после выписки с целью проведения курса медицинской реабилитации.

В период с сентября по ноябрь включительно были госпитализированы 95 пациентов. В исследовании приняли участие 64 пациента, средний возраст — 57,8 года (стандартное отклонение — 12,6), 25 мужчин (средний возраст — (58±11,6) года) и 39 женщин (средний возраст — (57,6±13,3) года).

Для оценки влияния программы медицинской реабилитации на клинические, лабораторные, инструментальные, психофизиологические показатели больные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, были разделены на 2 группы. Экспериментальную группу 1 (ЭГ1) составили пациенты, получающие дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру с акцентом на тренировку силовой выносливости мышц и скандинавскую ходьбу.

Таблица 2

## Значения показателей функции, структуры, активности и участия пациентов ЭГ1 и ЭГ2 в определителях МКФ

Table 2

## Values of the function, structure, activity, and participation of EG1 and EG2 patients in the ICF determinants

Показатель	ЭГ1 (n=25)	ЭГ2 (n=39)
<i>Категории «Функции организма»</i>		
Волевые и побудительные функции	(0,8±0,8)	(1,6±0,9)
Функция сна	(1,3±1)	(1,4±0,9)
Эмоциональные функции	0	0
Функция боли	(0,8±1,2)	(2,1±1,9)
Функция артериального давления	(0,2±0,5)	(0,2±0,5)
Одышка по шкале MRS	(1,2±1)	(1,1±0,8)
Индекс А/Г (апноэ/гипопное сна)	(1±1,04)	(0,8±1,1)
<i>Категории компоненты «Структуры организма»</i>		
Структура сердечно-сосудистой системы	(0,4±0,6)	(0,1±0,4)
Структура дыхательной системы	(2,3±0,7)	(2,2±1)
<i>Категории компоненты «Активность и участие»</i>		
Управление уровнем собственной активности	(0,6±0,8)	(0,5±0,7)
Ходьба	(1,1±1)	(0,9±1)

Пациенты экспериментальной группы 2 (ЭГ2) получали дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру с акцентом на тренировку силовой выносливости мышц, скандинавскую ходьбу и физиотерапевтические процедуры.

В ЭГ1 вошли 25 пациентов: 12 мужчин, (59,5±13,5) года, и 13 женщин, (65±11,2) года. В ЭГ2 вошли 39 пациентов: 13 мужчин, (56,5±9,8) года, и 26 женщин, (54±13) года.

Все пациенты были обследованы: проведены ПЦР на коронавирус, компьютерная томография легких, клинический и биохимический анализ крови, спирометрия, респираторный мониторинг, эхокардиография (Эхо-КГ) сердца; функциональные пробы – тест с 6-минутной ходьбой, проба Штанге, анкетирование по шкале Ренкин, шкале MMSE, SF36, MRS – одышка, САТ-тест.

С целью проведения программы реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, была сформирована мультидисциплинарная команда специалистов в составе врача-пульмонолога, врача функциональной диагностики, врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта, врача-рентгенолога, врача-терапевта, клинического психолога, психотерапевта.

После лабораторного, инструментального обследования и осмотра пациентов врачами-специалистами врач по лечебной физкультуре определял двигательный режим. Программа реабилитации состояла из следующих компонентов:

1) в 10.00 проводилась дыхательная гимнастика в зале лечебной физкультуры (ЛФК) в течение 30 мин ежедневно;

2) в 15.00 проходили занятия лечебной гимнастикой в зале ЛФК с акцентом на тренировку

силовой выносливости мышц в течение 45 – 50 мин через день;

3) в 18.00 проводилась скандинавская ходьба на улице в течение 50 – 60 мин через день.

По показаниям пациенты получали физиотерапевтические процедуры (лазеротерапию ИК-лазером на области проекции легких, 10 процедур, или ультразвуковую терапию на области проекции легких по методике Шеиной, 10 процедур). Курс реабилитации составил 2 недели. Для регистрации полученных результатов клинического обследования больных использовали индивидуальные формализованные карты.

Нами был апробирован базовый набор доменов функционирования, ограничений жизнедеятельности, социального участия и активности пациентов по классификации МКФ для построения категориального реабилитационного профиля пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Впервые представлен способ определения реабилитационного профиля на основе медицинского кластера базового набора МКФ, с использованием которого целенаправленно применялась программа реабилитации.

Нами были выбраны специализированные категории МКФ, наиболее полно характеризующие биопсихосоциальное состояние пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Тщательно изучены представленные категории МКФ, вошедшие в состав комплексного и краткого набора МКФ для реабилитации (ICF REHABILITATION SET, <https://www.icf-research-branch.org>), рекомендованные ВОЗ в работе

Таблица 3

**Категориальный профиль МКФ по разделам «Функции» (b), «Структуры» (s), «Активность и участие» (d) пациентов групп ЭГ1 и ЭГ2, поступивших для медицинской реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции**

Table 3

**ICF categorical profile by section: functions (b), structures (s), activity and participation (d) of EG1 and EG2 patients admitted for medical rehabilitation after a new coronavirus infection**

МКФ код	МКФ-категория, название	Категориальный профиль									
		ЭГ1					ЭГ2				
		МКФ-определитель					МКФ-определитель				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<i>Категории «Функции организма»</i>											
b130	Волевые и побудительные функции										
b134	Функции сна										
b152	Эмоциональные функции										
b280	Ощущение боли										
b420	Функции артериального давления										
b440	Функции дыхания										
b455	Функции толерантности к физической нагрузке										
<i>Категории компоненты «Структуры организма»</i>											
s410	Структура сердечно-сосудистой системы										
s430	Структура дыхательной системы										
<i>Категории компоненты «Активность и участие»</i>											
d230	Управление уровнем собственной активности										
d450	Ходьба										

с пациентами для реабилитации. В результате изучения базового набора МКФ для реабилитации, в соответствии с рекомендациями ВОЗ по работе с данной классификацией, нами был выбран набор доменов из соответствующих категорий медицинского кластера базового набора МКФ и сформирован в краткую таблицу МКФ.

Для количественной оценки результативности и эффективности реабилитационных мероприятий применялась МКФ, при этом была использована следующая универсальная шкала оценки нарушений: 0 (нет проблем: 0–4%), 1 (легкие проблемы: 5–24%), 2 (умеренные проблемы: 25–49%), 3 (тяжелые проблемы: 50–95%), 4 (абсолютные проблемы: 96–100%). Использовали 7 доменов категории «Функции организма», 2 домена категории «Структуры организма» и 2 домена категории «Активность и участие»

Краткий набор категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья и методы оценки функционального статуса больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, приведен в табл. 1.

Определяли показатели ограничения жизнедеятельности пациентов по доменам, содержащимся в базовых наборах МКФ.

В соответствии с поставленными задачами исследования в работе были использованы общепринятые критерии оценки эффективности лечебного воздействия: инструментальные, функциональные и психофизиологические методы исследования, методы оценки ограничений жизнедеятельности [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2; 3 приведены значения показателей категории МКФ «Функции организма», «Структуры организма» и «Активность и участие».

Как видно из данных табл. 2; 3, у пациентов ЭГ1 и ЭГ2 исходно выявлены нарушения волевых и побудительных функций, функции боли, функции дыхательной системы, управления уровнем собственной активностью. Нарушения структуры сердечно-сосудистой системы выявлены незначительно в обеих группах. Эмоциональные нарушения, по данным психологического обследования,

Таблица 4

**Динамика функции дыхания и функции ходьбы и передвижения в определителях МКФ  
и единицах измерения показателей**

Table 4

**Dynamics of respiration function and walking and movement functions in the ICF determinants  
and units of measurement of indicators**

Функция дыхания и функция ходьбы		ЭГ1 (n = 25)		ЭГ2 (n = 39)	
		определитель	показатель	определитель	показатель
Проба Штанге, с	До лечения	(1,5±1,5)	(46±19)	(1,3±1,2)	(44,9±14)
	После лечения	(1,4±1,4)	(48±20)	(0,6±0,9)	(52,6±13)
	p-уровень	0,16	0,016	0,09	0,002
Двигательная проба (6МШТ), м	До лечения	(1,1±1)	(396±104)	(0,9±1)	(434,8±95)
	После лечения	(0,4±0,7)	(499±110)	(0,4±0,7)	(494±108)
	p-уровень	0,003	0,0002	0,04	0,0001

проведенного по шкале оценки ментального статуса MMSE, не выявлены как в ЭГ1, так и в ЭГ2. Наиболее значительные изменения отмечаются в структуре дыхательной системы у обеих групп, что связано с тяжестью перенесенного заболевания.

При анализе эффективности программы медицинской реабилитации оценивали динамику функции дыхания, функции ходьбы и передвижения, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Результаты приведены в табл. 4; 5.

Как видно из данных табл. 4, показатели двигательной пробы (6МШТ) улучшились после проведения реабилитации в обеих группах: на 11,9 % в ЭГ2 и на 20,6 % в ЭГ1. Достоверность различий  $p=0,0001$  в ЭГ 2 и  $p=0,0002$  в ЭГ1. Показатели функции дыхания (проба Штанге) улучшились на 14,6 % в ЭГ2 (достоверность различий  $p=0,002$ ) и на 4,1 % в ЭГ1 (достоверность различий  $p=0,016$ ).

В табл. 5 показано функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем в динамике. В обеих группах функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем улучшилось. В ЭГ2 по показателю «Диастолическое артериальное давление» (ДАД) на 3,9 % (достоверность различий  $p=0,02$ ), «Систолическое артериальное давление» (САД) – на 3,1 % (достоверность различий  $p=0,06$ ). В ЭГ1 показатель САД улучшился на 2,8 % (достоверность различий  $p=0,1$ ).

Средний уровень сатурации кислорода при госпитализации не отличался в обеих группах.

Таким образом, у пациентов ЭГ1 и ЭГ2 выявлены нарушения волевых и побудительных функций, ощущение боли, функции дыхания, управления уровнем собственной активности. Нарушение структуры сердечно-сосудистой системы выявлены незначительно в обеих группах, при этом отмечается существенное нарушение структуры дыхательной системы.

После проведения программы медицинской реабилитации в течение 2 недель анализ динамики функции ходьбы и передвижения, функции дыхания в категориях МКФ, выявил улучшение

показателей двигательной пробы (6МШТ) в обеих группах. Показатели функции дыхания (проба Штанге) улучшились более значимо в ЭГ2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем улучшилось в обеих группах, однако статистически значимая динамика наблюдалась в ЭГ2 по показателю ДАД. Значимых изменений в лабораторных показателях у пациентов не выявлено.

Актуальность реабилитации у пациентов, перенесших COVID-19, не вызывает сомнения. Вероятно, что у выживших пациентов будет значительное нарушение функционирования нескольких доменов, требующее постоянной поддержки [14]. Медицинская реабилитация должна стать обязательным компонентом оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с целью обеспечения мероприятий по профилактике развития осложнений, вторичной профилактике и улучшению качества их жизни [11]. Как показали исследования, программа медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, должна быть комплексной и включать в себя дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру, скандинавскую ходьбу, физиотерапевтическое воздействие. Индивидуальная программа реабилитации зависит от степени поражения легких. Наиболее существенная положительная динамика наблюдается в доменах «Функция дыхания» и «Функция артериального давления», в домене категории «Активность» и «Участие – ходьба». Рекомендуется использовать МКФ как инструмент современной стандартизованной оценки эффективности медицинской реабилитации.

Предложенная программа медицинской реабилитации и метод оценки реабилитационного профиля помогут уменьшить временные затраты на заполнение таблиц МКФ и могут быть удобными инструментами для специалистов мультидисциплинарных команд, участвующих в реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Таблица 5

Динамика значений показателей АД (мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (уд. в мин), частоты дыхания (в мин)

Table 5

Dynamics of values of indicators in blood pressure (mm Hg), heart rate (beats per minute), respiratory rate (min)

Показатель		ЭГ1 (n = 25)	ЭГ2 (n = 39)
Систолическое АД	До лечения	(124,7±17,6)	(126,1±15,04)
	После лечения	(121,2±10,2)	(122,1±8,7)
	p-уровень	0,1	0,06
Диастолическое АД	До лечения	(76,4±9,5)	(80,3±9,1)
	После лечения	(75,4±8,7)	(77,1±6,1)
	p-уровень	0,5	0,02
Частота сердечных сокращений (пульс)	До лечения	(73,5±7,5)	(76,3±10,8)
	После лечения	(70,9±5,3)	(73,6±6,6)
	p-уровень	0,11	0,1
Частота дыхания	До лечения	(16,2±1,2)	(16,8±1,3)
	После лечения	16±1	(16,7±1,08)
	p-уровень	0,4	

## ВЫВОДЫ

1. Определены наиболее значимые категории МКФ, позволяющие дать объективную информацию о биопсихосоциальном состоянии пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой и тяжелой формах. Нами был выбран набор доменов из соответствующих категорий базового набора МКФ и сформирован в краткую таблицу МКФ с добавлением МКФ-определителя для удобства оценки проводимой реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

2. Определена методика кодирования специализированных категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Составляющие, классифицируемые в МКФ (функции организма, структура, активность и участие), измерялись с помощью единой шкалы. В зависимости от составляющей, наличие проблемы может означать нарушение, ограничение или ограниченное возможности, препятствие. Был составлен реабилитационный профиль пациента, что позволило сформулировать цель медицинской реабилитации и выбрать наиболее эффективные методы реабилитации для каждой группы больных.

3. Анализ результатов категории МКФ «Функции организма» свидетельствует о статистически значимом улучшении показателя функции дыхания (проба Штанге) в обеих группах: на 14,6 % в ЭГ2 (достоверность различий  $p = 0,002$ ) и на 4,1 % в ЭГ1 (достоверность различий  $p = 0,016$ ). Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы улучшилась в обеих группах, однако статистически значимая динамика наблюдалась в ЭГ2 по показателю ДАД – на 3,9% (достоверность различий  $p = 0,02$ ). Анализ результатов категории МКФ «Активность

и участие» выявил статистически значимое улучшение показателей двигательной пробы (6МШТ) в обеих группах (достоверность различий  $p = 0,0001$  в ЭГ2 и  $p = 0,0002$  в ЭГ1). Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии предложенной программы медицинской реабилитации пациентов, включающей в себя занятия дыхательной гимнастикой, занятия ЛФК с акцентом на тренировку силовой выносливости мышц, скандинавскую ходьбу, физиотерапевтические процедуры.

4. Данная методика оценки реабилитационного профиля позволит уменьшить временные затраты на заполнение таблицы МКФ в стандартной медицинской практике, тем самым повысить доступность МКФ для медицинских работников, принимающих участие в реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update, 14 February 2020. ECDC. Stockholm. 2020. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/outbreak-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-sars-cov-2-increased> (дата обращения: 03.05.2020).
2. Boldrini, P., Bernetti, A., Fiore, P. *SIMFER Executive Committee, and SIMFER Committee for international affairs.* Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIM-FER) // *European Journal of Physical Rehabilitation Medicine.* Doi: 10.23736/S1973-9087.20.06256-5.
3. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper / E. Clini., M. Vitacca, M. Carone, M. Paneroni. 2020. URL: [link:https://ers.app.box.com/s/825awayvkl7hh670yxbmzfcw5medm1d](https://ers.app.box.com/s/825awayvkl7hh670yxbmzfcw5medm1d) (дата обращения: 03.05.2020).
4. Фесюн А. Д., Лобанов А. А., Рачин А. П. и др. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения Covid-19 // *Вестн. восстановит. медицины.* – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 3–13. Doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13.
5. Иванова Г. Е., Баландина И. Н., Бахтина И. С. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Физ. и реабилитац. медицина, мед. реабилитация.* – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 140–189. Doi: 10.36425/rehab34231.
6. Разумов А. Н., Пономаренко Г. Н., Бадтиева В. А. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.* – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 5–13. Doi: 10.17116/kurort2020970315.
7. Thomas P., Baldwin C., Bissett B. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations // *J. Physiother.* – 2020. – Vol. 66, № 2. – P. 73–82. Doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011.
8. Бодрова Р. А., Кирьянова В. Р., Цыкунов М. Б. и др. Возможности физической реабилитации при пневмонии // *Вестн. восстанов. медицины.* – 2020. – Т. 97, № 3. С. 31–39. Doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-31-39.
9. Зингер М. Д., Зеленцова Т. И., Шураева Е. В. Реабилитация пациентов после перенесенных пневмоний и при заболеваниях дыхательных путей // *Главный врач юга России.* – 2020. – Т. 74, № 4. – С. 40.
10. Richardson C. R., Franklin B., Moy M. L. et al. Advances in rehabilitation for chronic diseases: improving health outcomes and function // *BMJ.* – 2019. – Vol. 365. – P. 12191. Doi: 10.1136/bmj.l2191.
11. Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Мельникова Е. В. и др. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России // *Вестн. восстанов. медицины.* – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 14–21. Doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21.
12. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / ВОЗ. – Женева, 2001.
13. Иванова Г. Е., Мельникова Е. В., Шамалов Н. А. и др. Использование МКФ и оценочных шкал в медицинской реабилитации // *Вестн. восстанов. медицины.* – 2018. – № 3. – С. 14–20.
14. Harriet I. Kemp, Eve Corner, Lesley A. Colvin. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation *British Journal of Anaesthesia.* Available online 31 May 2020.

## REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China - fourth update, 14 February 2020. ECDC. Stockholm. 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/outbreak-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-sars-cov-2-increased> (accessed: 03.05.2020).
2. Boldrini, P., Bernetti, A., Fiore, P., & SIMFER Executive Committee, and SIMFER Committee for international affairs. (2020). Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIM-FER). *European Journal of Physical Rehabilitation Medicine.* Doi: 10.23736/S1973-9087.20.06256-5.
3. Clini E. Vitacca M., Carone M., Paneroni M. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. 2020. Available at: [link:https://ers.app.box.com/s/825awayvkl7hh670yxbmzfcw5medm1d](https://ers.app.box.com/s/825awayvkl7hh670yxbmzfcw5medm1d) (accessed: 03.05.2020).
4. Fesyun A. D., Lobanov A. A., Rachin A. P., Yakovlev M. Yu., Andronov S. V., Konchugova T. V., Gilmutdinova I. R., Barashkov G. N., Mitroshkina E. E., Bogdanova E. N., Lebedev Ya. O., Nikitina a.m. challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with Covid-19 complications // *Bulletin of restorative medicine.* 2020;97(3):3–13. Doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13. (In Russ.).
5. Ivanova G. E., Balandina I. N., Bakhtina I. S., Belkin A. A., Belyaev A. F., Bodrova R. A., Buylova T. V., Grechko A. V., Didur M. D., Kalinina S. A., Kiryanova V. V., Laishva O. A., Maltseva M. N., Melnikova E. V., Mishina I. E., Petrova M. V., Pryanikov I. V., Postnikova L. B., Suvorov A. Yu., Solovyova L. N., Tsykunov M. B., Shmonin A. A. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19) // *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2020;2(2):140–189. Doi: 10.36425/rehab34231. (In Russ.).
6. Razumov A. N., Ponomarenko G. N., Badtieva V. A. Medical rehabilitation of patients with pneumonia associated with the new coronavirus infection COVID-19. Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. 2020;97(3):5–13. Doi: 10.17116/kurort2020970315. (In Russ.).
7. Thomas P/, Baldwin C/, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations // *J Physiother.* 2020;66(2): 73–82. Doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011.
8. Bodrova R. A., Kiryanova V. R., Tsykunov M. B., Delyan A. M., Sadykov I. F., Savina A. I., Khusainova E. R. possibilities of physical rehabilitation in pneumonia // *Bulletin of restorative medicine.* 2020;97(3):31–39. Doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-31-39. (In Russ.).
9. Singer M. D., Zelentsova T. I., Shuraeva E. V. Rehabilitation of patients after pneumonia and respiratory diseases // *Chief Physician of the South of Russia.* 2020; 4(74):40. (In Russ.).
10. Richardson C. R, Franklin B., Moy M. L, et al. Advances in rehabilitation for chronic diseases: improving health outcomes and function // *BMJ.* 2019;(365):12191. Doi: 10.1136/bmj.l2191.
11. Shmonin A. A., Maltseva M. N., Melnikova E. V., Mishina I. E., Ivanova G. E. Medical rehabilitation in coronavirus infection: new challenges for physical and rehabilitation medicine in Russia // *Bulletin of restorative medicine.* 2020;97(3):14–21. Doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21. (In Russ.).
12. International classification of functioning, disability and health / WHO. Geneva, 2001.

13. Ivanova G. E., Melnikova E. V., Shamalov N. A., Bodrova R. A., Shmonin A. A., Suvorov A. Yu., Nyrkov G. V., Tulupov D. O. The use of ICF and evaluation scales in medical rehabilitation // Bulletin of Restorative Medicine. 2018;(3):14–20. (In Russ.).

14. Harriet I., Kemp, EveCorner, Lesley A., Colvin. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation British Journal of Anaesthesia. Available online 31 May 2020.

### Информация об авторах

**Афанасьева Виктория Владимировна**, руководитель отделения физических методов лечения и реабилитации клиники Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4225-1356; **Потапчук Алла Аскольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Черныш Наталья Владимировна**, доцент кафедры медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7207-0620.

### Information about authors

**Afanasyeva Victoria V.**, Head of the Department of Physical Methods of Treatment and Rehabilitation of the Clinic of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4225-1356; **Potapchuk Alla A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Culture, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Chernysh Natalia V.**, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Culture, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7207-0620.



© CC BY Коллектив авторов, 2020  
УДК 612.119-089.843-06 : 616.146.4-007.272]-08  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-62-70

**М. М. Канунников, Ж. З. Рахманова, М. В. Барабанщикова\*, Н. В. Левковский,  
А. И. Вафина, О. В. Паина, Т. А. Быкова, Е. В. Семенова, О. В. Голощاپов,  
Е. В. Морозова, И. С. Моисеев, Л. С. Зубаровская**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕФИБРОТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКЦИИ СИНУСОИДОВ/ ВЕНООККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Поступила в редакцию 03.09.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

**Введение.** Синдром обструкции синусоидов (СОС)/веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) — одно из фатальных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

**Целью** исследования является оценка факторов риска и эффективности применения Дефибротида при СОС/ВОБ у детей и взрослых после аллоТГСК.

**Методы и материалы.** В исследование включены 76 пациентов НИИДОГИТ им. Р. М. Горбачёвой после аллоТГСК, у которых в период с 2001 по 2019 г. было выявлено развитие СОС/ВОБ печени. В возрасте до 18 лет наблюдали 25 (32,9 %) пациентов, 51 (68,1 %) пациент — 18 лет и старше. Из них 17 пациентов получили Дефибротид в дозе 25 мг/кг в сутки, медиана длительности терапии составила 21 день.

**Результаты.** Однолетняя общая выживаемость (ОВ) была значимо выше при достижении частичного и полного ответа на терапию — 45 %, чем при отсутствии ответа — 0 % в общей группе ( $p=0,001$ ). По результатам многофакторного анализа аллоТГСК от неродственного донора ОР 2,040 (95 % ДИ 1,112–3,744,  $p=0,021$ ), наличие острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) ОР 0,496 (95 % ДИ 0,272–0,903,  $p=0,022$ ), степень СОС/ВОБ ОР 2,423 (95 % ДИ 1,298–4,524,  $p=0,005$ ) статистически значимо влияли на 1-летнюю ОВ. При применении Дефибротида и сопроводительной терапии 1-летняя ОВ не различалась в группе взрослых и детей ( $n=76$ ) и составила 53 и 54 % соответственно ( $P=0,86$ ). В многофакторном анализе аллоТГСК от неродственного донора — ОР 8,172 (95 % ДИ 2,176–30,696,  $p=0,002$ ) и СОС/ВОБ 2–3-й степени — ОР 9,077 (95 % ДИ 2,425–33,978,  $p=0,001$ ) — статистически значимо влияли на 1-летнюю ОВ в педиатрической группе.

**Заключение.** Обнаружение неблагоприятных факторов риска позволит сделать диагностику СОС/ВОБ более своевременной и безотлагательно начать терапию, что имеет ключевое значение для эффективного лечения данного осложнения аллоТГСК.

**Ключевые слова:** синдром обструкции синусоидов/веноокклюзионная болезнь печени, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, Дефибротид

**Для цитирования:** Канунников М. М., Рахманова Ж. З., Барабанщикова М. В., Левковский Н. В., Вафина А. И., Паина О. В., Быкова Т. А., Семенова Е. В., Голощاپов О. В., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С. Анализ факторов риска и эффективности Дефибротида для лечения синдрома обструкции синусоидов/веноокклюзионной болезни печени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(4):62–70. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-62-70.

\* **Автор для связи:** Мария Владимировна Барабанщикова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com.

Mikhail M. Kanunnikov, Jemal Z. Rakhmanova, Maria V. Barabanshikova\*,  
Nikita V. Levkovsky, Alia I. Wafina, Olesya V. Paina, Tatjana A. Bykova,  
Elena V. Semenova, Oleg V. Goloshapov, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev,  
Ludmila S. Zubarovskaya

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## RISK FACTORS ANALYSIS AND DEFIBROTIDE EFFICACY IN THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADULTS WITH SINUSOIDAL OBSTRUCTIVE SYNDROME/VENO-OCCLUSIVE LIVER DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 03.09.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

**Introduction.** Sinusoidal obstructive syndrome (SOS)/veno-occlusive liver disease (VOD) is one of the most dangerous complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT).

**The objective** of our study was to analyze risk factors associated with SOS/VOD in children and adults after alloHSCT.

**Methods and materials.** The study included 76 patients who were diagnosed with the development of SOS/VOD after alloHSCT performed in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation between 2001 and 2019. 25 patients (32.9 %) were younger than 18 years, 51 patients (68.1 %) – 18 years and older. Among them, 17 patients were treated with defibrotide at a dose of 25 mg/kg per day, median therapy duration – 21 day.

**Results.** One-year overall survival (OS) was significantly higher when partial and complete response to the therapy was achieved – 45%, than when there was no response – 0% in the general group ( $p=0.001$ ). According to the results of multivariate analysis of unrelated alloHSCT HR 2.040 (95% CI 1.112 – 3.744,  $p=0.021$ ), acute GVHD HR 0.496 (95% CI 0.272 – 0.903,  $p=0.022$ ), moderate/severe SOS/VOD HR 2.423 (95% CI 1.298 – 4.524,  $p=0.005$ ) statistically significantly influenced the 1-year OS. Defibrotide and accompanying therapy did not significantly influence the 1-year OS in children and adults ( $n=76$ ) – 53% and 54% ( $p=0.86$ ), respectively. In a multivariate analysis, unrelated alloHSCT HR 8.172 (95% CI 2.176 – 30.696,  $p=0.002$ ) and moderate and severe SOS/VOD HR 9.077 (95% CI 2.425 – 33.978,  $p=0.001$ ) significantly influenced the 1-year OS in the pediatric group.

**Conclusion.** The understanding of risk factors of adverse prognosis in patients SOS/VOD facilitates selection of patients who will benefit the most from therapy with defibrotide. Early administration of defibrotide in the course of VOD/SOS is crucial to achieve response.

**Keywords:** sinusoidal obstructive syndrome/veno-occlusive liver disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, defibrotide

**For citation:** Kanunnikov M. M., Rakhmanova J. Z., Barabanshikova M. V., Levkovsky N. V., Wafina A. I., Paina O. V., Bykova T. A., Semenova E. V., Goloshapov O. V., Morozova E. V., Moiseev I. S., Zubarovskaya L. S. Risk factors analysis and defibrotide efficacy in the treatment of children and adults with sinusoidal obstructive syndrome/veno-occlusive liver disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):62–70. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-62-70.

\* **Corresponding author:** Maria V. Barabanshikova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com.

### ВВЕДЕНИЕ

За последние 50 лет трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) доказала свою эффективность в качестве терапии злокачественных заболеваний системы крови [1]. В связи с ростом общего числа трансплантаций и доли аллогенной ТГСК (аллоТГСК) наблюдается увеличение частоты одного из наиболее опасных осложнений – синдрома обструкции синусоидов (СОС), обозначаемого, в том числе, как веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) [2].

СОС/ВОБ печени относится к группе микрососудистых осложнений ТГСК, в основе которых лежит прогрессирующая дисфункция эндотелия вследствие активации эндотелиальных клеток синусоидов и токсического повреждения печени после режима кондиционирования (химиотерапия, лучевая терапия) перед ТГСК. К активации эндотелия приводит несколько факторов – выброс провоспалительных цитокинов, продуцируемых

поврежденными тканями, присоединение инфекции, ряд лекарственных препаратов, приживление гемопоэтических стловых клеток (костного мозга, периферических стволовых клеток крови) донора. Поврежденные эндотелиальные клетки синусоидов округляются, создавая разрывы в синусоидальном барьере печени, происходит микротромбирование. Вследствие этого в пространстве Диссе под эндотелиальными клетками накапливается клеточный дебрис, что также приводит к эмболизации и синусоидальному обструктивному синдрому, дисфункции гепатоцитов. Сложный путь, ведущий к синусоидальному обструктивному синдрому, в конечном итоге, может вызвать гепатоцеллюлярный некроз, фиброз, окклюзию сосудов с печеночной недостаточностью, гепаторенальный синдром, полиорганную дисфункцию и летальный исход.

Клинические проявления СОС/ВОБ печени представлены болевым синдромом в правом подреберье на фоне быстрого развития гепатомегалии, повы-

шением билирубина более 2 мг/дл, прибавкой веса более 5 %, асцитом, у детей (дополнительно) – рефрактерность к трансфузиями тромбоцитарной взвеси. Критерии верификации СОС/ВОБ основаны на классификациях Baltimore, Seattle и EBMT, имеющих равнозначное диагностическое значение [2].

Частота развития СОС/ВОБ различна у детей и взрослых – 20–60 % и до 10 % соответственно. К факторам риска развития СОС/ВОБ относятся гепатит в анамнезе, повторная аллотГСК с миелоаблативным кондиционированием, особенно на основе лучевой терапии, а также использование Бусульфана, применение моноклональных антител (Гемтузумаб озогомицин, Инотозумаб озогомицин) до аллотГСК, у детей – младенческий возраст (до 1 года), профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с помощью Сиrolимуса [3–5].

Несмотря на то, что СОС/ВОБ печени является ранним осложнением аллотГСК, обычно возникающим в первые 35–40 дней после трансплантации [6], у 20 % детей возможна более поздняя манифестация [7]. Совершенствование технологии проведения аллотГСК не уменьшило опасности СОС/ВОБ печени для жизни реципиентов. Так, риск летальности к Д+100 после аллотГСК увеличивается до 80 % при развитии тяжелой формы СОС/ВОБ печени, сопровождающейся полиорганной недостаточностью [8].

Единственным одобренным в странах Европы и США на данный момент препаратом для лечения и профилактики СОС/ВОБ является Дефибротид [9]. Дефибротид показан для лечения при развитии тяжелой СОС/ВОБ у взрослых и детей старше 1 месяца. Препарат представляет собой полидисперсный олигонуклеотид, который оказывает протективное действие на клетки эндотелия [10], препятствует тромбообразованию [11] и усиливает фибринолиз [12], не вызывая выраженного системного антикоагулянтного эффекта [13]. Также Дефибротид уменьшает токсическое действие химиопрепаратов на эндотелиоциты при сохранении противоопухолевой активности [14]. Кроме того, отмечена способность Дефибротида подавлять активацию эндотелия и уменьшать его повреждение вследствие аллотГСК [15]. Благодаря этим свойствам Дефибротид используется для лечения СОС/ВОБ, ассоциированной с аллотГСК [16].

**Цель** исследования – изучение факторов риска, влияющих на выживаемость пациентов с СОС/ВОБ после аллотГСК, а также оценка эффективности применения Дефибротида для лечения данного осложнения.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включены 76 пациентов, которым в период с 2001 по 2019 г. была выполнена аллотГСК от доноров с различной степенью совместимости (родственный, неродственный, гапло-

идентичный) и у которых было выявлено развитие СОС/ВОБ печени. В возрасте до 18 лет наблюдали 25 (32,9 %) пациентов, 51 (68,1 %) пациент – 18 лет и старше (таблица). Медиана возраста составила 24 года (<1–60). Соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 1(38):1(38). У 32 (42,1 %) пациентов основным заболеванием являлся острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), 26 (34,2 %) пациентов имели острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), 6 (7,9 %) пациентов – лимфому Ходжкина (ЛХ), 3 (3,9 %) пациента – хронический миелолейкоз (ХМЛ), 2 (2,6 %) пациента – неходжкинскую лимфому (НХЛ), 1(1,3 %) пациент – миелодиспластический синдром (МДС), у 6 (8 %) пациентов – другие миелопролиферативные заболевания. АллотГСК от гаплоидентичного донора выполнили 23 (30,3 %) пациентам, от неродственного донора – 38 (50 %) пациентам, 15 (19,7 %) пациентам – от родственного донора. Повторная аллотГСК потребовалась 17 (22,4 %) пациентам. Источником гемопоэтических стволовых клеток для 40 (52,6 %) пациентов послужил костный мозг (КМ), для 34 (44,7 %) – периферические стволовые клетки крови (ПСКК) и для 2 (2,7 %) – комбинация КМ+ПСКК. АллотГСК с использованием режима кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) провели 38 (50 %) пациентам, 38 (50 %) – с использованием миелоаблативного режима (МАК), включавшего в себя Бусульфан 12–16 мг/кг в комбинации с Цифклофосфамидом 120 мг/кг или Флударабином 150–180 мг/м<sup>2</sup>. Все пациенты для профилактики тромбоза центрального венозного катетера получали гепарин 100 Ед/кг до момента перевода на пероральную гидратацию. Диагноз СОС/ВОБ у пациентов 18 лет и старше устанавливали согласно модифицированным Seattle критериям [2], моложе 18 лет – согласно критериям S. Corbacioglu et al. [7], степень тяжести ВОБ – согласно критериям M. Mohty et al. [17]. Медиана времени до постановки ВОБ составила 14 (0–85) дней. У 32 (42,1 %) пациентов диагностировали СОС/ВОБ легкой степени тяжести, у 26 (34,2 %) пациентов – СОС/ВОБ средней степени тяжести и у 18 (23,7 %) пациентов – тяжелой степени. Дефибротид назначали 17 пациентам в дозе 25 мг/кг в сутки на основании заключения врачебной комиссии по жизненным показаниям согласно приказу Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 г. № 494. Медиана длительности терапии составила 21 день (таблица).

Остальные 59 пациентов для коррекции СОС/ВОБ получали симптоматическую терапию (гепарин, мочегонные препараты). Ответ на терапию оценивали согласно критериям, предложенным P. G. Richardson et al. [18].

Медиана времени наблюдения составила 99 (1–365) дней.

Для статистического анализа была использована программа «IBM SPSS Statistics». Построение графиков 1-летней общей выживаемости (ОВ)

**Характеристика пациентов**  
**Characteristics of patients**

Показатель	Значение
Всего пациентов, n	76
Возраст медиана, лет	24 (<1 – 60)
Дети (<18), n (%)	25 (32,9)
Взрослые (≥18), n (%)	51 (67,1)
Пол, n (%): мужской женский	38 (50) 38 (50)
Диагноз, n (%): ОЛЛ ОМЛ ЛХ ХМЛ НХЛ МДС	32 (42,1) 26 (34,2) 6 (7,9) 3 (3,9) 2 (2,6) 1 (1,3)
Другие миелопролиферативные заболевания, n (%)	6 (8)
Донор, n (%): родственный неродственный гаплоидентичный	15 (19,7) 38 (50) 23 (30,3)
Повторная трансплантация, n (%)	17 (22,4)
Источник ГСК, n (%): костный мозг (КМ) периферические стволовые клетки (ПСК) комбинация КМ и ПСК	40 (52,6) 34 (44,7) 2 (2,7)
Режим кондиционирования, n (%): миелоаблативный со сниженной интенсивностью	38 (50) 38 (50)
Тяжесть ВОБ, n (%): легкая средняя тяжелая	32 (42,1) 26 (34,2) 18 (23,7)
Дефибротид был назначен 17 пациентам	
Медиана длительности терапии, дни	21
Медиана времени до постановки ВОБ, дни	14 (0 – 85)
Медиана времени наблюдения, дни	99 (1 – 365)

выполняли с помощью метода Каплана – Мейера. Статистическая значимость различий кривых Каплан – Мейера оценивалась с помощью логрангового теста с порогом значимости  $p < 0,05$ . Многофакторный анализ выполняли с помощью регрессии Кокса. Финальной точкой оценки эффективности Дефибротида был день + 100 после трансплантации.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Общая выживаемость в зависимости от ответа на терапию в общей группе пациентов (взрослые, дети).* Полного ответа в общей группе достигли 47 (61 %) пациентов, из них 30 (64 %) имели легкую степень СОС/ВОБ, 15 (32 %) – среднюю степень тяжести, 2 (4 %) – тяжелую степень. Медиана времени до достижения полного ответа составила 12 (0 – 193) дней.

При сравнении 1-летней общей выживаемость была значимо выше при достижении частичного

и полного ответа – 45 %, чем при отсутствии ответа – 0 % ( $p = 0,001$ ). Статистически значимые различия в ОВ наблюдали в зависимости от степени тяжести: при легкой – 39 %, средней – 29 %, тяжелой – 6 % ( $p = 0,001$ ). Факт применения Дефибротида несколько увеличивал 1-летнюю ОВ пациентов, однако не оказал статистически значимого влияния при однофакторном сравнении ( $p = 0,32$ ) (рис. 1).

Однолетняя ОВ была выше при наличии острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – 33 % против 24 % ( $p = 0,083$ ), ремиссии заболевания на момент аллотГСК – 37 % против 23 % ( $p = 0,114$ ), однако эти различия были статистически незначимыми. В то время как при аллотГСК от неродственного донора 1-летняя ОВ составила 17 % против 47 % от родственного донора ( $p = 0,005$ ).

По результатам многофакторного анализа тип донора, наличие острой РТПХ, степень СОС/ВОБ статистически значимо влияли на 1-летнюю ОВ (рис. 2).

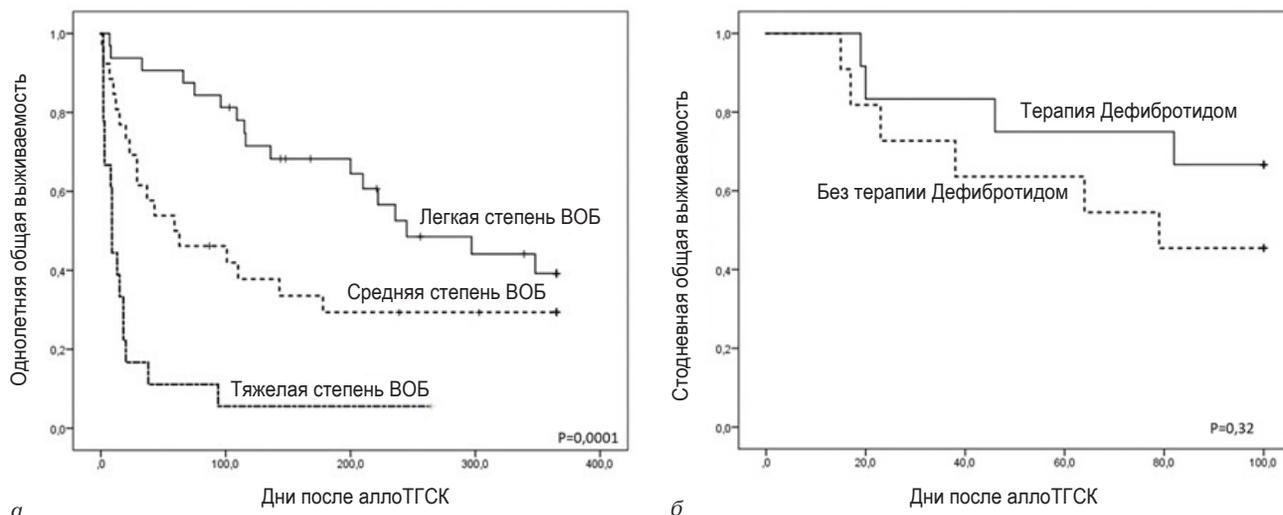


Рис. 1. Однолетняя общая выживаемость в зависимости от степени тяжести ВОБ у взрослых и детей (а); 100-дневная общая выживаемость в зависимости от наличия терапии Дефибротидом (б)  
 Fig. 1. One-year overall survival according to VOD severity in adults and children (a); 100-day overall survival according to defibrotide therapy (b)

**Применение Дефибротига.** В 1-е сутки от момента постановки диагноза СОС/ВОБ терапия Дефибротидом была начата 3 (17 %) пациентам, 11 (65 %) пациентов получили Дефибротид после 3 суток от момента постановки диагноза. Превентивно Дефибротид назначали 3 (17 %) пациентам.

Из них у 8 (47 %) пациентов наблюдали легкую степень СОС/ВОБ, у 2 (12 %) пациентов — среднюю степень тяжести, у 7 (41 %) пациентов — тяжелую степень. На фоне назначения Дефибротига 10 (59 %) пациентов достигли полного ответа.

При применении Дефибротига и без этого препарата не было обнаружено значимых различий в 1-летней ОВ — 53 % против 54 % ( $P=0,86$ ), а также скорости достижения частичного ответа — медиана 20 (7–38) дней против 8 (0–193) дней ( $p=0,38$ ), полного ответа — медиана 26 (11–25) дней против 11 (0–193) ( $p=0,17$ ) соответственно.

При этом, в зависимости от сроков, назначение Дефибротига в течение первых 3 суток от момента постановки диагноза СОС/ВОБ приводило к статистически недостоверному увеличению 100-дневной ОВ — 75 против 35 % ( $p=0,127$ ). При применении Дефибротига до 3 суток от момента постановки диагноза СОС/ВОБ 1-летняя ОВ составила 66 и 27 % при более позднем назначении Дефибротига или применении сопроводительной терапии. Однако различия были статистически не значимыми ( $p=0,466$ ). Факт отсутствия достоверного положительного влияния, вероятно, определяется крайне небольшим размером и разнородностью выборки таких пациентов.

Применение Дефибротига достоверно не влияло на частоту развития острой РТПХ и на степень ее тяжести ( $p=0,57$ ). Так, острая РТПХ наблюдалась у 29 (49 %) пациентов из 59, с Дефибротидом — у 7/17 (41,2 %) ( $p=0,568$ ). Частота острой РТПХ

3–4-й степени без Дефибротига составила 17/29 (58,6 %), с Дефибротидом — 5/7 (71,4 %) ( $p=0,962$ ).

**Результаты терапии в педиатрической группе.** Общая выживаемость в течение 100 дней составила 68 % в группе, получавшей Дефибротид ( $n=12$ ), и 46 % в группе стандартной терапии ( $n=13$ ) ( $p=0,32$ ) (рис. 1, б).

Достижение частичного и полного ответа на терапию, как в общей группе у детей (70 против 0 %,  $p=0,001$ ), так и в группе Дефибротига (77 против 0 %,  $p=0,001$ ), было ассоциировано с более высоким показателем 1-летней и 100-дневной ОВ по сравнению с отсутствием ответа. Статистически значимое влияние на 1-летнюю ОВ после аллоТГСК при наличии у пациента СОС/ВОБ оказали тип донора (от неродственного — 0 %, родственного — 60 % ( $p=0,009$ )) и степень тяжести СОС/ВОБ (при легкой — 71 %, средней — 25 %, тяжелой — 14 % ( $p=0,006$ )).

Острая РТПХ у детей не оказывала статистически значимого влияния на 1-летнюю ОВ — 54 против 43 % ( $p=0,4$ ) при развитии СОС/ВОБ.

Однако применение Дефибротига позднее 3-х суток от момента постановки диагноза СОС/ВОБ было ассоциировано со снижением 100-дневной ОВ — 40 против 85 % при раннем назначении, но различия были статистически не значимыми ( $p=0,096$ ).

В группе Дефибротига 100-дневная ОВ статистически значимо не зависела от применения Бу-сульфана — 71 против 60 % ( $P=0,77$ ), выполнения повторной аллоТГСК — 66 против 66 % ( $P=0,9$ ). Применение Дефибротига достоверно не влияло на частоту развития острой РТПХ и на степень ее тяжести ( $p=0,58$ ). Так, острая РТПХ наблюдалась у 5 (39 %) из 13 пациентов в группе без Дефибротига, с Дефибротидом — у 6 (50 %) из 12. Частота острой

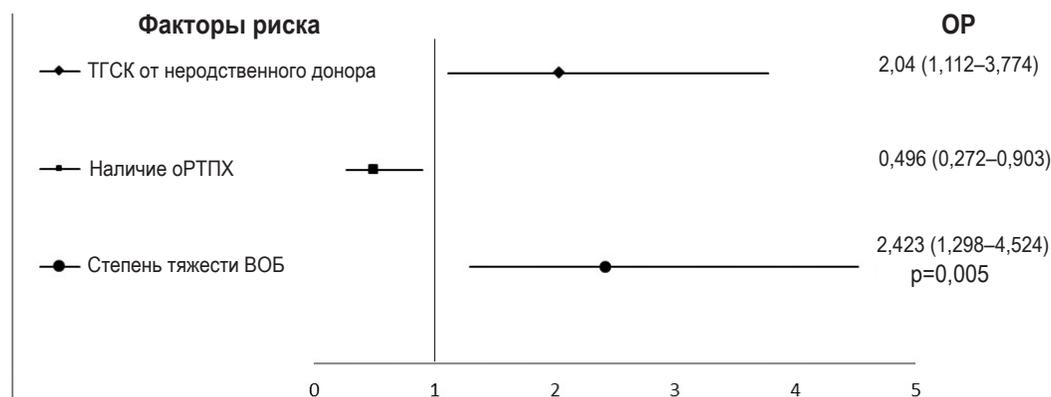


Рис. 2. Факторы риска, влияющие на 1-летнюю общую выживаемость

Fig. 2. Risk factors influenced the 1-year overall survival

РТПХ 3–4-й степени в группе без Дефибриотида составила 2/5 (40%), с Дефибриотидом – 4/6 (67%).

В многофакторном анализе у детей аллотГСК от неродственного донора отношение рисков (ОР) 8,172 (95% ДИ 2,176 – 30,696,  $p=0,002$ ) и СОС/ВОБ 2–3-й степени ОР 9,077 (95% ДИ 2,425 – 33,978,  $p=0,001$ ) статистически значимо влияли на 1-летнюю ОБ у детей.

В настоящем исследовании были проанализированы результаты терапии СОС/ВОБ различной степени тяжести у взрослых и детей после аллотГСК. Однолетняя ОБ существенно зависела от степени тяжести СОС/ВОБ, при наличии тяжелой степени 1-летняя ОБ составила всего 6% даже при проведении лечения. Это соответствует данным предыдущих исследований, где летальность при тяжелой форме СОС/ВОБ составляет более 80% [19].

Существуют различные факторы риска развития СОС/ВОБ, которые могут быть ассоциированы с пациентом и его заболеванием или с самой процедурой аллотГСК [20]. В настоящем исследовании трансплантация от неродственного донора, отсутствие ремиссии заболевания были ассоциированы с более низким значением 1-летней ОБ. Мы не наблюдали статистически значимых различий в 1-летней ОБ у пациентов с миелоаблативным и немиелоаблативным режимом кондиционирования. Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании применялись режимы с более низкой дозой Бусульфана в миелоаблативном кондиционировании – 12–14 мг/кг в комбинации с Флударабином.

Факторы риска СОС/ВОБ необходимо принимать во внимание, поскольку это поможет поставить данный диагноз на более раннем этапе и вовремя начать лечение. Так, в настоящем исследовании начало лечения СОС/ВОБ не позднее 3 суток от момента постановки диагноза улучшало 100-дневную ОБ – 85 против 40%. Различия были статистически не значимыми, однако наблюдалась тенденция к более высокому уровню 100-дневной ОБ. Кроме того, достижение полного ответа на терапию сопровождалось значительно более

высоким уровнем 1-летней ОБ. В исследовании N. A. Kernan et al. [21] раннее назначение Дефибриотида также соответствовало более высокому уровню 100-дневной ОБ.

Применение Дефибриотида было ассоциировано с более высокой 100-дневной ОБ – 75 против 35% ( $p=0,127$ ). В исследовании C. Strouse et al. [22] применение Дефибриотида по сравнению с сопроводительной терапией также сопровождалось увеличением 100-дневной ОБ – 39 против 30,9%. Частота разрешения СОС/ВОБ на день + 100 была также выше в группе Дефибриотида – 51,2 против 29,1%.

В нашем исследовании оценивали результаты терапии СОС/ВОБ у детей. Следует отметить, что клиническое течение СОС/ВОБ у детей имеет свои особенности. Так, для детей характерна более высокая частота СОС/ВОБ, чем для взрослых, – до 60 против 10%. СОС/ВОБ у детей чаще возникает в более поздние сроки, как правило, после 21-го дня. В 30% случаев у детей СОС/ВОБ может протекать без повышения уровня билирубина, что редко наблюдается у взрослых пациентов. В связи с этими особенностями для детей были разработаны специальные диагностические критерии СОС/ВОБ [7], которые и применялись в настоящем исследовании.

При анализе результатов терапии СОС/ВОБ в педиатрической группе применение Дефибриотида было ассоциировано с более высокой 100-дневной ОБ, хотя различия были статистически не значимыми. По данным S. Corbacioglu et al. [23], для детей характерна более высокая 100-дневная ОБ, чем для взрослых, на фоне терапии Дефибриотидом – 65 против 46%.

Возможно, по этой причине мы не получили существенных различий в 100-дневной летальности в общей группе взрослых и детей. Согласно рекомендациям BCSH/BSBMT [24], Дефибриотид может применяться у детей в группе высокого риска СОС/ВОБ в качестве превентивной терапии или профилактики.

В рандомизированном исследовании S. Corbacioglu et al. [23] частота СОС/ВОБ была ниже в

группе детей, получавших Дефибротид в качестве профилактики, – 12 против 20 %. Также при применении Дефибротида наблюдалась более низкая частота острой РТПХ в Д + 30 (34 против 52 %) и в Д + 100 (47 против 65 %). В настоящем исследовании не отмечалось статистически значимых различий в частоте острой РТПХ в зависимости от применения Дефибротида. Следует отметить, что у нашего исследования есть ограничения, поскольку оно было ретроспективным, а также объем выборки был небольшим, что связано с низкой частотой СОС/ВОБ как осложнения после аллотГСК в нашей клинике, что требует, в свою очередь, дополнительного анализа с целью выявления факторов, имеющих благоприятный характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром обструкции синусоидов/веноокклюзионная болезнь печени – осложнение аллотГСК с неблагоприятным прогнозом, поскольку 1-летняя ОВ, в особенности при тяжелой степени, является крайне низкой. Обнаружение неблагоприятных факторов риска позволит сделать диагностику СОС/ВОБ более своевременной и безотлагательно начать терапию. Анализ ограниченной группы пациентов, получавших Дефибротид, показал наиболее благоприятные результаты в группе раннего назначения препарата у детей и взрослых, в то время как целесообразность позднего назначения требует уточнения.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Duell T., Van Lint M. T., Ljungman P. et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation // *Annals of Internal Medicine*. – 1997. – Vol. 3, №126. – P. 184–192. Doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00002.
2. McDonald G. B., Sharma P., Matthews D. E. et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors //

*Hepatology*. – 1984. – Vol. 4. – P. 116–122. Doi: 10.1002/hep.1840040121.

3. McDonald G. B., Hinds M. S., Fisher L. D. et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients // *Annals of Internal Medicine*. – 1993. – Vol. 4, № 118. – P. 255–267. Doi: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.

4. Baker C. C., Butzner J. D., Anderson R. A. et al. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplantation*. 2003. – Vol. 1, № 32. – P. 79–87. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704069.

5. McKoy J. M., Angelotta C., Bennett C. L. et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project // *Leukemia Research*. – 2007. – Vol. 5, № 31. – P. 599–604. Doi: 10.1016/j.leukres.2006.07.005.

6. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation // *British Journal of Haematology*. – 2015. – Vol. 4, № 168. – P. 481–491. Doi: 10.1111/bjh.13215.

7. Corbacioglu S., Carreras E., Ansari M. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. – 2018. – Vol. 2, № 53. – P. 138–145. Doi: 10.1038/bmt.2017.161.

8. Coppell J. A., Richardson P. G., Soiffer R. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation // *Incidence, Clinical Course, and Outcome. Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2010. – Vol. 2, № 16. – P. 157–168. Doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

9. Baker D. E., Kendra D. Formulary Drug Reviews Defibrotide // *Hosp Pharm*. – 2016. – Vol. 10, № 51. – P. 847–854. Doi: 10.1310/hpj5110-847.

10. Possible role of defibrotide in endothelial cell protection / M. Corsi, M. Parise, G. Gaja, M. E. Ferrero // *Int J Tissue React*. – 1993. – Vol. 4, № 15. – P. 157–161. PMID: 8188455.

11. Bracht F., Schror K. Isolation and identification of aptamers from defibrotide that act as thrombin antagonists *in vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1994. – Vol. 2, № 200. – P. 933–937. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1539.

12. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells / A. Falanga, A. Vignoli, M. Marchetti, T. Barbui // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 8, № 17. – P. 1636–1642. Doi: 10.1038/sj.leu.2403004.

13. Palmer K. J., Goa K. L. Defibrotide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Vascular Disorders // *Drugs*. – 1993. – Vol. 2, № 45. – P. 259–294. Doi: 10.2165/00003495-199345020-00007.

14. Eissner G., Multhoff G., Gerbitz A. et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: Protective effect of defibrotide // *Blood*. – 2002. – Vol. 1, № 100. – P. 334–340. Doi: 10.1182/blood.v100.1.334.

15. Palomo M., Diaz-Ricart M., Rovira M., et al. Defibrotide Prevents the Activation of Macrovascular and Microvascular Endothelia Caused by Soluble Factors Released to Blood by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2011. – Vol. 4, № 17. – P. 497–506. Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.141.

16. Richardson P. G., Carreras E., Iacobelli M. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation // *Blood Advances*. 2018. – Vol. 2, № 12. – P. 1495–1509. Doi: 10.1182/bloodadvances.2018023168.

17. Mohty M., Malard F., Abecasis M. et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group // *Bone Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 3, № 55. – P. 485–495. Doi: 10.1038/s41409-019-0705-z

18. Richardson P. G., Riches M. L., Kernan N. et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure // *Blood*. – 2016. – Vol. 13, № 127. – P. 1656–1665. Doi: 10.1182/blood-2015-10-676924.

19. Richardson P. G., Ho V. T., Cutler C. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Novel Insights to Pathogenesis, Current Status of Treatment, and Future Directions // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2013. – Vol. 1, № 19. – P. 2012–2014. Doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.023.

20. Corbacioglu S., Jabbour E. J., Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 7, № 25. – P. 1271–1280. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018.

21. Kernan N. A., Grupp S., Smith A. R. et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome // *British Journal of Haematology*. – 2018. – Vol. 163, № 1. – P. 816–827. Doi: 10.1111/bjh.15267.

22. Strouse C., Richardson P., Prentice G. et al. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 7, № 22. – P. 1306–1312. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.011

23. Corbacioglu S., Carreras E., Mohty M. et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 10, № 22. – P. 1874–1882. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001

24. Dignan F. L., Wynn R. F., Hadzic N. et al. BCSH/BSBMT guideline. – Diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation // *British Journal of Haematology*. – 2013. – Vol. 4, № 163. – P. 444–457. Doi: 10.1111/bjh.12558.

## REFERENCES

1. Duell T., Van Lint M. T., Ljungman P. et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation // *Annals of Internal Medicine*. 1997;3(126):184–192. Doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00002.

2. McDonald G. B., Sharma P., Matthews D. E. et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors // *Hepatology*. 1984;4:116–122. Doi: 10.1002/hep.1840040121.

3. McDonald G. B., Hinds M. S., Fisher L. D. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients // *Annals of Internal Medicine*. 1993;4(118):255–267. Doi: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.

4. Baker C. C., Butzner J. D., Anderson R. A. et al. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplantation*. 2003;1(32):79–87. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704069.

5. McKoy J. M., Angelotta C., Bennett C. L. et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug

events and reports (RADAR) project // *Leukemia Research*. 2007;5(31):599–604. Doi: 10.1016/j.leukres.2006.07.005.

6. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation // *British Journal of Haematology*. 2015;4(168):481–491. Doi: 10.1111/bjh.13215.

7. Corbacioglu S., Carreras E., Ansari M. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. 2018;2(53):138–145. Doi: 10.1038/bmt.2017.161.

8. Coppel J. A., Richardson P. G., Soiffer R. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation // Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;2(16):157–168. Doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

9. Baker D. E., Kendra D. Formulary Drug Reviews Defibrotide // *Hosp Pharm*. 2016;10(51):847–854. Doi: 10.1310/hpj5110-847.

10. Possible role of defibrotide in endothelial cell protection / M. Corsi, M. Parise, G. Gaja, M. E. Ferrero // *Int J Tissue React*. 1993;4(15):157–161. PMID: 8188455.

11. Bracht F., Schror K. Isolation and identification of aptamers from defibrotide that act as thrombin antagonists in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994;2(200):933–937. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1539.

12. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells / A. Falanga, A. Vignoli, M. Marchetti, T. Barbui // *Leukemia*. 2003;8(17):1636–1642. Doi: 10.1038/sj.leu.2403004.

13. Palmer K. J., Goa K. L. Defibrotide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Vascular Disorders // *Drugs*. 1993;2(45):259–294. Doi: 10.2165/00003495-199345020-00007.

14. Eissner G., Multhoff G., Gerbitz A. et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: Protective effect of defibrotide // *Blood*. 2002;1(100):334–340. Doi: 10.1182/blood.v100.1.334.

15. Palomo M., Diaz-Ricart M., Rovira M., et al. Defibrotide Prevents the Activation of Macrovascular and Microvascular Endothelia Caused by Soluble Factors Released to Blood by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;4(17):497–506. Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.141.

16. Richardson P. G., Carreras E., Iacobelli M. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation // *Blood Advances*. 2018;2(12):1495–1509. Doi: 10.1182/bloodadvances.2018023168.

17. Mohty M., Malard F., Abecasis M. et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group // *Bone Marrow Transplantation*. 2020;3(55):485–495. Doi: 10.1038/s41409-019-0705-z.

18. Richardson P. G., Riches M. L., Kernan N. et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure // *Blood*. 2016;13(127):1656–1665. Doi: 10.1182/blood-2015-10-676924.

19. Richardson P. G., Ho V. T., Cutler C. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Novel Insights to Pathogenesis, Current Status of Treatment, and Future Directions // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;1(19):2012–2014. Doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.023.

20. Corbacioglu S., Jabbour E. J., Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive

Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;7(25):1271–1280. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018.

21. Kernan N. A., Grupp S., Smith A. R. et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome // *British Journal of Haematology*. 2018;1.6(181):816–827. Doi: 10.1111/bjh.15267.

22. Strouse C., Richardson P., Prentice G. et al. Defibrotide for Treatment of Severe Venous Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant

Research // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;7(22):1306–1312. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.011

23. Corbacioglu S., Carreras E., Mohty M. et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;10(22):1874–1882. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001.

24. Dignan F. L., Wynn R. F., Hadzic N. et al. BCSH/BSBMT guideline. – Diagnosis and management of venous occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation // *British Journal of Haematology*. 2013;4(163):444–457. Doi: 10.1111/bjh.12558.

### Информация об авторах

**Канунников Михаил Михайлович**, врач-гематолог, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Рахманова Жемал Зарифовна**, врач-педиатр, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Барабанщикова Мария Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5273-5581; **Левковский Никита Вячеславович**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Вафина Алия Ильсуровна**, студентка, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Паина Олеся Владимировна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Быкова Татьяна Александровна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями клиники НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Семенова Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, декан Педиатрического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Голощанов Олег Валерьевич**, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии клиники НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Морозова Елена Владиславовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, зам. директора по научной работе, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

### Information about authors

**Kanunnikov Mikhail M.**, Hematologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Rakhmanova Jemal Z.**, Pediatrician, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Barabanshikova Maria V.**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5273-5581; **Levkovsky Nikita V.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Wafina Alia I.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Paina Olesya V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Bykova Tatjana A.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children with Orphan Diseases, of the Clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Semenova Elena V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Dean of the Faculty of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Goloshapov Oleg V.**, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the Clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Morozova Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Moiseev Ivan S.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Scientific Work, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Zubarovskaya Ludmila S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).



© CC А. В. Камаев, 2020  
УДК 616.248 + 616.24]-092 : 57  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79

**А. В. Камаев\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПЕРИОСТИН КАК ПРЕДИКТОР НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ АСТМЫ И СНИЖЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

**Введение.** Неконтролируемая бронхиальная астма (БА) повышает риск госпитализаций, будущих обострений и снижает качество жизни; факторы, определяющие вероятность достижения контроля, активно изучаются.

**Методы и материалы.** В открытое проспективное исследование включили 104 пациента трех групп: дети (6–11 лет, n = 38), подростки (14–17 лет, n = 35), взрослые (25–50 лет, n = 31). Критерии включения: стаж диагноза БА ≥12 месяцев, неконтролируемая астма, ≥14 дней без острой респираторной инфекции. На визите 1 выполняли сбор анамнеза, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), взятие сыворотки крови и назального браш-биоптата для исследования периостина. Корректировали базисную терапию и возможные факторы риска неконтролируемой БА. С интервалом 6 месяцев проводили еще 2 визита. Статистическая обработка включала в себя ANOVA (критерий Краскела – Уоллиса) и коэффициент Пирсона. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Контроля БА достигли 75 % пациентов группы «Дети», 70,6 % из группы «Подростки» и 53,6 % из группы «Взрослые». Факторы риска недостижения контроля: ожирение, неатолический фенотип, объем формированного выдоха за 1 с (ОФВ1) <65 % от нормы. Концентрация периостина сыворотки значимо выше у пациентов, не достигших контроля БА, Me [Q25; Q75] = 32,9 [28,6; 39,1] нг/мл. Назальные концентрации периостина были максимальными в группе «Подростки»: 9,8 [4,8; 11,2] нг/мл. Уровень назального периостина и низкий ОФВ1 имеют умеренную обратную корреляцию ( $r = -0,61$ ).

**Заключение.** Содержание периостина в сыворотке и в назальном эпителии может использоваться для оценки эффективности лечения и долгосрочных рисков потери контроля БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль, периостин, возрастные группы, прогноз течения

**Для цитирования:** Камаев А. В. Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(4):71–79. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79.

\* **Автор для связи:** Андрей Вячеславович Камаев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, СанктПетербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: andykkam@mail.ru.

**Andrey V. Kamaev\***

Pavlov University, St Petersburg, Russia

## PERIOSTIN AS A PREDICTOR OF UNCONTROLLED ASTHMA AND LUNG FUNCTION DECREASE IN PATIENT OF DIFFERENT AGE GROUPS

Received 20.11.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

**Introduction.** Uncontrolled bronchial asthma (BA) increases risk of hospitalizations, future exacerbations and decreases quality of life; factors improving the probability to achieve BA control are under study.

**Methods and materials.** The open prospective study included 104 patients of three groups: children (6–11 years, n=38), adolescents (14–17 years, n=35) and adults (25–50 years, n=31). Inclusion criteria: BA duration  $\geq 12$  month, uncontrolled asthma, absence of acute respiratory infection for 14 days. Clinical history, respiratory function and sampling (serum and nasal brushings) for periostin assay were performed on Visit 1. Maintenance therapy correction and triggers avoiding recommendations were made. Two further visits 6 months apart were done. Statistical processing included ANOVA (Kruskall – Wallis test) and Pearson correlation test. Differences were considered significant when  $p < 0.05$ .

**Results.** 75 % of «Children» group, 70.6 % of «Adolescents» and 53.6 % of «Adults» had achieved BA control. Obesity, non-atopic phenotype, FEV1 <65 % of predicted were risk factors of uncontrolled BA. Serum periostin levels were highest in uncontrolled BA subgroup, Me [Q25; Q75] = 32.9 [28.6; 39.1] ng/ml. Nasal periostin levels were highest in «Adolescent» group: 9.8 [4.8; 11.2] ng/ml. Nasal periostin and low FEV1 had moderate reverse correlation ( $r = -0.61$ ).

**Conclusion.** Serum and nasal periostin levels could indicate treatment efficacy and prognose future risks of BA control loss.

**Keywords:** bronchial asthma, control, periostin, age groups, future risks assessment

**For citation:** Kamaev A. V. Periostin as a predictor of uncontrolled asthma and lung function decrease in patient of different age groups. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):71–79. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79.

\* **Corresponding author:** Andrey V. Kamaev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: andydkkam@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) относится к широко распространенным (5–7 % популяции) хроническим пульмонологическим заболеваниям и, по современным представлениям, неизлечима [1, 2]. Возраст дебюта заболевания и возрастная эволюция симптомов БА являются предметом активной научной дискуссии [3, 4]; в том числе, эти параметры рассматриваются как один из факторов гетерогенности БА [5]. Наиболее изученным и наиболее распространенным фенотипом и, вероятно, эндотипом БА является атопическая астма как частный случай более широкой группы Т2-астмы [2, 6]. При этом клинко-патогенетическом варианте течения БА характерным является дебют в молодом возрасте, чаще в детстве, а основными триггерами обострений выступают контакты с аэроаллергенами (хотя приступы, связанные с респираторными инфекциями, — также не редкость) [7–9].

Характеристики тяжести и контроля БА тесно взаимосвязаны. При первой постановке диагноза астмы, до начала противовоспалительной терапии, возможна оценка тяжести БА на основании клинических признаков. В дальнейшем, на фоне использования препаратов базисной терапии, сначала фиксируют достижение контролируемого течения БА, а затем определяют минимальный объем фармакологической поддержки, который позволяет его удерживать [1, 2, 8]. В реальной клинической практике, как свидетельствуют и международные, и российские исследования, полного контроля БА достигают не более 25 % пациентов, а в некоторых выборках (подростки и молодые взрослые) доля пациентов с неконтролируемым течением БА может превышать 45 % [10, 11]. Интересно, что независимо от степени тяжести, в том числе и при тяжелом течении, длительное контролируемое течение БА достижимо не менее чем у 85 % пациентов любого возраста, но только в условиях контролируемых клинических исследований [9]. Факторами, определяющими возможность достижения контроля БА, являются соответствие объема противовоспалительной терапии клиническим проявлениям астмы, приверженность пациентов

и их семей выполнению назначений и предупреждение нежелательных явлений, связанных с терапией [2, 8].

Прогнозирование ожидаемой эффективности базисной терапии БА, оценка вероятности будущих обострений в настоящее время являются приоритетом в ведении пациентов с астмой любой степени тяжести [1, 2, 8]. При этом доля пациентов, не отвечающих или не полностью отвечающих на проводимую терапию, остается довольно значимой (от 5 до 30 % в подгруппах разного возраста и разной степени тяжести БА) [12]. На практике прогнозирование риска будущих обострений БА осуществляется на основе показателей функции внешнего дыхания и анамнестических критериев [1, 2, 8]. Такой подход в большей степени оценивает морфологические последствия воспалительных изменений (ремоделирование бронхиальной стенки), чем иммунологическую активность. Добавление биологического маркера (маркеров) в комплексную оценку текущего состояния пациентов с БА и, в особенности, прогнозирование будущих рисков обострений может быть высокоэффективным [13]. Среди различных молекул, описанных в литературе как потенциальные биомаркеры Т2-воспаления, особое внимание привлекает периостин.

Периостин — это белок внеклеточного матрикса, который эпителиальные клетки человека используют для адгезии и миграции; кроме эпителия, он активно секретируется клетками мезенхимального ряда (в частности, фибробластами). Показано, что у пациентов, страдающих БА, уровень периостина существенно выше, чем показатели концентрации этого белка у лиц, не страдающих астмой, в различных биоматериалах (кровь, мокрота, бронхиальные биоптаты и жидкость бронхоальвеолярного лаважа) [14]. В патогенезе астмы периостин участвует в острой фазе, выступая как провоспалительный белок, стимулятор продукции и секреции эозинофилами таких медиаторов, как ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующих факторов роста бета-1 и -2, цистениловых лейкотриенов и простагландина E2, а также выброса эозинофилами супероксидного

Таблица 1

## Демографические характеристики и детали анамнеза включенных в исследование пациентов

Table 1

## Demographic features and clinical history marks of included patients

Показатель	Группа		
	«Дети»	«Подростки»	«Взрослые»
Возрастной интервал, лет	6 – 11	14 – 17	25 – 49
Число пациентов, n	38	35	31
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	8,3 [6,8; 9,9]	16,5 [15,1; 17,3]	33,7 [27,7; 34,7]
Доля мужчин, n (%)	27 (71)	21 (60)	14 (45,2)
Давность постановки диагноза БА, лет, Me [Q25; Q75]	1,9 [1,2; 2,3]	4,7 [3,5; 5,1]	8,6 [5,9; 17,4]
Сопутствующий аллергический ринит, n (%)	35 (92,1)	29 (82,8)	20 (64,5)
Сопутствующий атопический дерматит, n (%)	11 (28,9)	6 (17,1)	4 (12,9)

аниона [15]. Кроме активного вовлечения в воспаление второго типа, периостин непосредственно накапливается в базальной мембране бронхов, провоцируя ее утолщение и ремоделирование [16]. Важной отличительной особенностью этого белка как потенциального биомаркера при БА является стабильность концентрации, независимо от времени года, периода заболевания или времени суток [16].

Классическим биологическим материалом для оценки иммунологических изменений при астме выступает сыворотка крови. В то же время актуальные публикации обращают внимание на важность оценки локальных факторов, в частности, медиаторов, вырабатываемых эпителиальными клетками бронхов. Оптимальным биоматериалом для таких исследований могут служить биоптаты бронхиальной стенки или жидкость БАЛ, однако их получение затруднительно в амбулаторной практике, а степень инвазивности исследования накладывает и существенные возрастные и этические ограничения. В современной аллергологии активно обсуждается и находит множество клинических подтверждений концепция «единых дыхательных путей», предложенная Жаном Бюске, предполагающая, что молекулярные воспалительные изменения, характерные для бронхиальной стенки при астме, находят свое отражение и в воспалительных изменениях назального эпителия [17]. Это позволяет рассматривать браш-биоптаты стенки носа как возможную альтернативу оценки молекулярного пейзажа бронхиальной стенки, менее инвазивную, более доступную в рамках амбулаторной практики и более щадящую в отношении педиатрических пациентов [18].

**Целью** исследования стала оценка показателей концентрации периостина в сыворотке крови и назальном секрете у пациентов разных возрастных групп (дети 6 – 11 лет, подростки 14 – 18 лет и взрослые 25 – 50 лет) с неконтролируемой БА на момент включения с последующим проспективным наблюдением в течение 12 месяцев.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В период с сентября 2018 г. по февраль 2019 г. в исследование включены 104 пациента. Критериями включения были диагноз бронхиальной астмы, установленный не менее 1 года к моменту включения, и отсутствие контроля над заболеванием согласно критериям GINA и данным АСТ- (или сАСТ) теста, отсутствие признаков острой респираторной инфекции (ОРИ) в течение 14 дней от даты включения. Оценивали данные анамнеза и амбулаторной карты, антропометрические показатели (индекс массы тела, ИМТ) выполняли спирометрию с тестом с сальбутамолом (200 мкг пациентам до 12 лет и 400 мкг), результаты оценивали относительно возрастных и ростовых нормативов по Quanier (GLI-ERS, 2012), выражали в процентах [19].

Возрастные и демографические характеристики, а также отдельные данные аллергологического анамнеза в группах пациентов приведены в табл. 1.

На первом визите заполняли формализованную историю болезни, содержащую сведения анамнеза о дате постановки диагноза астмы, сопутствующих аллергическом рините (АР) и атопическом дерматите (АтД), триггерах обострений БА (аллергены, респираторные инфекции, физическая нагрузка, стресс или контакт с табачным дымом), объеме базисной терапии. «Неспецифической гиперреактивностью бронхов» обозначали группу пациентов, развивавших обострения в ответ на контакт с резкими запахами (в том числе табачный дым), холодным воздухом или после выполнения физической нагрузки. «Отсутствием элиминации» обозначали группу пациентов, сохранявших домашнее животное, либо контактировавших с плесенью, несмотря на выявленную к этим аллергенам сенсибилизацию.

Кроме формализованной истории болезни, пациенты (и их родители при возрасте менее 12 лет) без участия врача заполняли вопросник по контролю астмы за предшествовавшие 4 недели (АСТ/сАСТ, <https://www.asthmacontroltest.com/ru-ru/welcome/>).

Таблица 2

## Фенотипические маркеры и основные триггеры обострений астмы по группам

Table 2

## Phenotype markers and main asthma exacerbation triggers by groups

Показатель	Группа			Значимые различия
	«Дети»	«Подростки»	«Взрослые»	
Атопия, n (%)	36 (94,7)	32 (91,4)	25 (80,6)	p(1-3) = 0,02
Избыточная масса тела, n (%)	6 (15,8)	5 (14,3)	5 (16,1)	Нет
Ожирение любой степени, n (%)	1 (2,6)	5 (14,3)	7 (22,6)	p(1-2) = 0,01; p(1-3) = 0,001
Исходный ОФВ <sub>1</sub> менее 65 % от нормы, n (%)	0	3 (8,6)	6 (19,4)	p(1-2) = 0,001; p(1-3) = 0,001; p(2-3) = 0,015
Отсутствие элиминации, n (%)	12 (31,6)	7 (20)	10 (32,3)	p(1-2) = 0,001; p(2-3) = 0,001
Среднее число обострений БА за предшествовавший год (M±σ)	(3,8±1,3)	(2,9±0,8)	(3,2±1,4)	Нет
Неспецифическая гиперреактивность бронхов, n (%)	15 (39,5)	13 (37,1)	12 (38,7)	Нет

Всем включенным в исследование пациентам выполняли взятие образца венозной крови, который затем центрифугировали (10 мин, 1500 об./мин), полученную сыворотку замораживали. Также стерильным цитологическим зондом выполняли взятие образца эпителия слизистой нижнего носового хода по методу И. Н. Григорьевой [20], который затем помещали в 1 мл стерильного физиологического раствора, центрифугировали (10 мин, 1500 об./мин), надосадочную жидкость замораживали.

После завершения включения в исследование пациентов образцы сыворотки и назального эпителия размораживали и исследовали концентрацию периостина (нг/мл) с помощью лабораторного набора Invitrogen periostin human ELISA kit (кат. № Q15063, ThermoScientific, США) с калибровкой и внутритестовым контролем в соответствии с рекомендациями производителя набора, диапазон измерения — 0,08–60 нг/мл, погрешность измерения — не более 0,5 нг/мл.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями, по результатам осмотра и функционального обследования пациенты получали рекомендации по коррекции базисной терапии, лечению сопутствующих заболеваний и образу жизни. Дальнейшее наблюдение в течение года состояло из 2 визитов с интервалом 6 месяцев ( $\pm 2$  недели), на которых оценивали объем базисной терапии БА, степень контроля заболевания, заполняли вопросник АСТ/сАСТ и проводили спирометрию с тестом с сальбутамолом.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета «Statistica for Windows 10.0» (Statsoft Inc., USA). Проверяли нормальность распределения полученных результатов по критерию Шапиро; данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадра-

тичного отклонения ( $\pm SD$ ); данные с другим типом распределения — в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. При сравнении количественных показателей между группами использовали ANOVA критерий Краскела — Уоллиса, затем критерий Уилкоксона (w-test). Доли (частоту признака в группах) сравнивали с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Силу корреляционных связей оценивали с помощью коэффициента Пирсона (r).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все включенные в исследование пациенты завершили запланированные процедуры исследования на визите 1 (включения), по завершении 1,5 года наблюдения в группе «Дети» выбыли 2 ребенка, в группе «Подростки» — 1 ребенок и в группе «Взрослые» — 3 пациента. Пациенты, не завершившие протокол, выбывали только по немедицинским причинам (переезд, невозможность проведения визита в установленные сроки), выбываний в связи с нежелательными явлениями не было.

На визите 1 частоты встречаемости отдельных фенотипических характеристик БА и основных триггеров обострений различались между группами (табл. 2). Отметим, что у большинства пациентов наблюдалась комбинация фенотипических характеристик (атопия + ожирение, ожирение + снижение объема сформированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и т. п.).

Как видно из данных табл. 2, снижение частоты клинически значимой сенсibilизации в группе «Взрослых» пациентов с БА достигло статистической значимости различий с группой «Дети». Доля пациентов с ожирением любой степени тяжести увеличивается с возрастом, различия

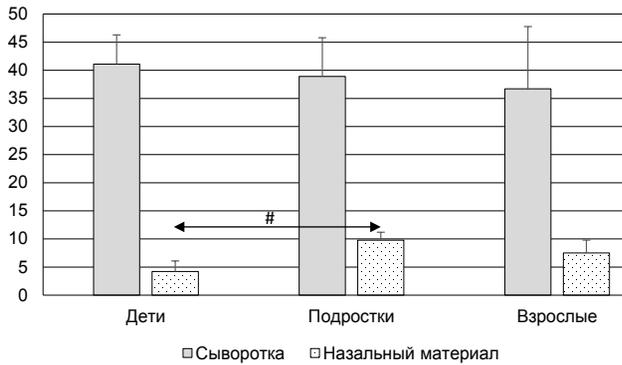


Рис. 1. Медианная концентрация периостина в сыворотке крови и назальных браш-биоптатах по группам, нг/мл: # –  $p=0,08$

Fig. 1. Serum and nasal brushings periostin median levels, by groups, ng/ml: # – for  $p=0.08$

статистически значимы между всеми тремя возрастными группами. Пациенты с критическим снижением показателя ОФВ1 не встречались в группе детей и были единичными в группе подростков, различия с группой пациентов старше 25 лет статистически значимы. В проведенном исследовании установлено, что среди группы подростков контакт с причинно-значимым аллергеном в быту встречается значимо реже других возрастных групп. Поскольку все включенные в настоящее исследование пациенты исходно имели неконтролируемое течение астмы, статистически значимых различий между группами по частоте обострений за прошедший год и доле пациентов с признаками неспецифической гиперреактивности бронхов не получено.

При исследовании концентраций периостина в сыворотке крови не получено зависимости результатов от возрастной группы, различия показателей не достигли статистической значимости. Медианы концентрации периостина и значения крайних квартилей в сыворотке крови составили для группы детей 41,1 [26,4; 46,3] нг/мл, для группы подростков – 38,9 [29,4; 45,8] нг/мл, для группы взрослых пациентов – 36,7 [24,9; 47,8] нг/мл. В назальном материале (браш-биоптатах назального эпителия) концентрации периостина были ниже сывороточных, но случаев полного отсутствия маркера не наблюдалось. Медианы концентраций периостина и значения крайних квартилей в назальном материале составили для группы детей 4,2 [2,9; 6,1] нг/мл, для группы подростков – 9,8 [4,8; 11,2] нг/мл, для группы взрослых пациентов – 7,5 [5,3; 9,8] нг/мл. Статистической значимости достигло различие между группами «Дети» и «Подростки»,  $p_{1-2} = 0,008$ . Как видно из рис. 1, распределение результатов было крайне неоднородным; внутри каждой возрастной подгруппы выделялись пациенты с высоким уровнем периостина сыворотки и (или) назального секрета. Это пациенты с наиболее низкими значениями ОФВ1, минималь-

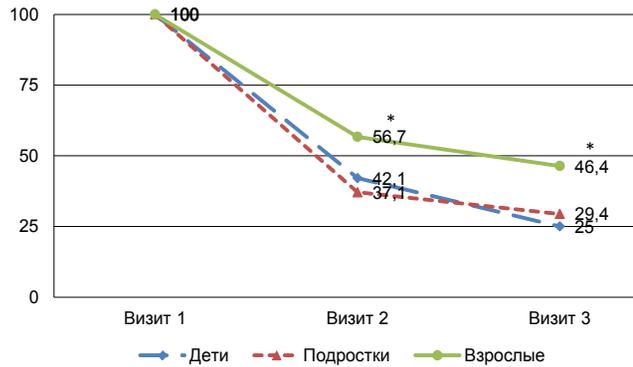


Рис. 2. Доли пациентов с неконтролируемой астмой в группах по визитам: \* – различия между группой 3 и группами 1, 2 статистически значимы

Fig. 2. Uncontrolled asthma shares in groups by visits: \* – statistically significant difference between group 3 and groups 1, 2

ными результатами вопросника АСТ/сАСТ, более частыми обострениями астмы, нередко – с сохраняющимся контактом с причинным аллергеном.

Наиболее частыми рекомендациями по коррекции терапии для достижения контроля БА были увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов (иГКС), добавление тиотропия и назначение интраназальных ГКС. На фоне коррекции терапии, выполнения элиминационных рекомендаций, оптимизации физической нагрузки значительная часть пациентов достигли и удерживали контролируемое течение астмы по критериям GINA и по данным вопросника АСТ/сАСТ. Пациентов, требовавших использования пероральных ГКС как компонента базисной терапии БА, в исследовании не было. Не достигших в ходе исследования контроля астмы пациентов расценивали как кандидатов на терапию моноклональными антителами, даны рекомендации. Динамика доли пациентов с неконтролируемой БА по визитам в группах показана на рис. 2.

При этом, независимо от возрастного интервала, в объединенной группе пациентов, не достигших контроля БА к визиту 3, медиана сывороточной концентрации периостина была статистически значимо выше, чем в объединенной группе пациентов с контролируемым к визиту 3 течением БА: 32,9 [28,6; 39,1] против 22,3 нг/мл [16,4; 25,8] ( $p=0,0029$ ).

Как видно из рис. 2, полного контроля БА не удалось достичь всем пациентам ни одной из групп. Доля пациентов в возрасте 6–11 лет с неконтролируемой астмой к завершающему визиту оказалась минимальной, доля пациентов в возрасте 25–50 лет – максимальной. К визиту 2 доля пациентов, не контролирующей БА, была минимальной в группе «Подростки» и более высокой в группах «Дети» и «Взрослые» (различия достигли статистической значимости,  $p_{1-3} = 0,047$  и  $p_{2-3} = 0,029$ ). В ходе наблюдения группы «Дети» и «Подростки» поменялись местами, но результаты обеих групп также значимо отличались от группы «Взрослые»

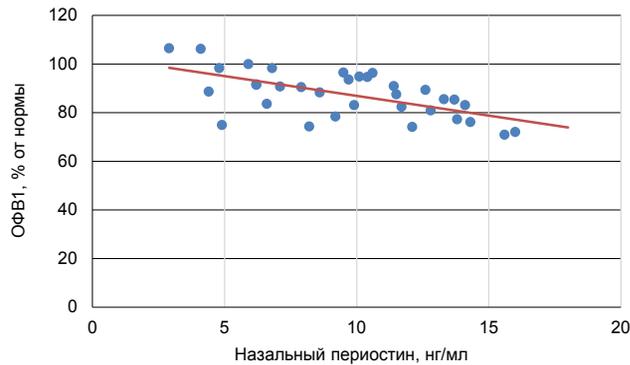


Рис. 3. Обратная умеренная корреляция между показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (% от нормы) и назальной концентрацией периостина (нг/мл) в группе «Подростки» ( $r = -0,61$ )

Fig. 3. Reverse moderate correlation between forced expiratory volume in 1 sec (% of predicted) and nasal periostin levels (ng/ml) in the group «Teenagers» ( $r = -0.61$ )

(для визита 3  $p_{1-3} = 0,018$  и  $p_{2-3} = 0,035$ ). На протяжении всего исследования сохранялась тенденция к сокращению числа пациентов с неконтролируемым течением БА.

К визиту 3 среди пациентов, не достигших контроля над течением БА, преобладали пациенты с избыточной массой тела или ожирением разной степени (от 55,5 до 46,1 %), пациенты с низкими исходно значениями ОФВ1 на визите 1 (кроме группы «Дети», где таких пациентов не было). Также значительная часть пациентов без признаков атопического фенотипа не достигли контроля астмы к завершающему визиту протокола (по 2 пациента в группах «Дети» и «Подростки» и 4 пациента в группе «Взрослые»).

Для группы «Подростки» обнаружена умеренная обратная корреляция ( $r = -0,61$ ) между концентрацией назального периостина на визите 1 и средним значением ОФВ1 на визитах 1–4 в % от должного (рис. 3). Отличительной особенностью пациентов группы «Дети» были более высокие значения показателей функции внешнего дыхания, даже в ситуации клинического неблагополучия по данным объективного осмотра (жесткое дыхание, единичные свистящие хрипы при форсировании), анамнеза (потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА), реакции на нагрузку) и снижения показателей сАСТ. В группе «Дети» умеренная обратная корреляция ( $r = -0,44$ ) выявлена только для подгруппы пациентов, не достигших контроля БА к визиту 3 (9 детей), между концентрацией периостина назального образца и результатами сАСТ. В группе взрослых пациентов клинически значимых корреляций концентрации периостина в нашем исследовании не обнаружено.

Представленные результаты иллюстрируют значительное преобладание атопического фенотипа БА, особенно в популяциях младших возрастных групп («Дети» и «Подростки»), что согласуется

с литературными данными [8, 21]. В то же время именно подгруппа пациентов с неатопическим фенотипом БА, несмотря на малочисленность, оказалась наиболее устойчивой в отношении неконтролируемого или частично контролируемого течения астмы. Также показана значительная частота ассоциаций отдельных фенотипических характеристик астмы и возможность отнесения одного пациента сразу к нескольким фенотипам, по данным нашего исследования.

Неожиданной находкой оказалась наиболее низкая частота контакта с причинно-значимыми аллергенами как фактор нестабильного течения БА в группе «Подростки». В то же время это подтверждает относительно большее значение неспецифических триггеров в генезе обострений астмы у этой возрастной группы, описанное в литературе [22].

Показатели периостина сыворотки крови не различались между возрастными группами, что может объясняться неконтролируемым течением и стажем астмы к моменту взятия биоматериала как критериями включения в исследование. При проведенном литературном анализе не обнаружено ранее опубликованных работ по прямому сравнению концентрации периостина сыворотки у пациентов разного возраста. В то же время, исходя из биологической роли этого белка и возможных данных о генетической предрасположенности отдельных пациентов к его избыточному синтезу, сывороточный периостин можно рассматривать как один из маркеров более тяжелого, трудно контролируемого течения астмы и, возможно, включать в программы отбора пациентов на биологическую терапию [23]. Повышенное содержание периостина сыворотки крови как фактор риска неконтролируемого течения БА описано в литературе ранее [27], однако для российской популяции разных возрастных групп наши данные представлены впервые.

В доступной литературе исследования, изучавшие концентрацию периостина в назальном материале, мы не встретили. В то же время эпителиальные клетки, полученные из верхних дыхательных путей пациентов с БА, культивируются и используются для моделирования реакций бронхиального эпителия и исследования различных биомаркеров [23, 24]. В силу биологических механизмов синтеза периостина, исходной гипотезой была более выраженная лабильность концентрации этого маркера в эпителии дыхательных путей, чем в сыворотке крови [25]. Эти предположения подтвердились полученными результатами отчасти, в первую очередь, для особой возрастной группы пациентов с БА — подростков. Полученная значимая обратная корреляционная связь между показателями назального периостина и проходимости дыхательных путей (среднее значение ОФВ1 по данным годового наблюдения) представляет интерес в перспективе прогнозирования возрастной эволюции

астмы и рисков будущих обострений. Указания на выраженную обратную связь концентрации периостина и показателей функции легких были опубликованы и ранее, но только для сывороточной концентрации и для другой возрастной группы пациентов с БА [27].

Долгосрочное динамическое наблюдение пациентов с трудно контролируемой астмой по стандартизованным алгоритмам позволяет выявить три наиболее распространенные группы причин потери контроля БА: отсутствие терапии (не выставлен диагноз БА, либо выписанные препараты недоступны, либо пациент не выполняет назначения); дополнительные отягощающие факторы (коморбидность, воздействие аллергена); терапевтическая резистентность к адекватно назначенной терапии БА [2, 8, 11]. Индивидуализация терапии, регулярная стимуляция пациента и его семьи на создание условий гипоаллергенного быта могут не только возвращать контроль над течением астмы, но и в некоторых случаях снижать объем лекарственной нагрузки [8]. Согласно результатам, полученным в ходе настоящего исследования, контролируемое течение астмы достижимо в 75 % случаев для пациентов младшего возраста, более 70 % подростков и более половины случаев исходно неконтролируемой БА у пациентов в возрастном диапазоне 25 – 50 лет. Учитывая относительную редкость визитов наблюдения (1 раз в полгода, что сопоставимо с доступностью консультации амбулаторного пульмонолога/аллерголога в реальной клинической практике), этот результат можно считать удовлетворительным. Более того, он превышает данные, полученные в эпидемиологических исследованиях распространенности контролируемого течения БА в разных странах Европы и мира [10].

По результатам комплексного долгосрочного динамического анализа клинико-anamнестических данных, валидизированных вопросников, функциональных показателей и учета отдельных биомаркеров (периостин сыворотки, назальных браш-биоптатов), можно рекомендовать усиление базисной терапии БА отдельным пациентам препаратами таргетной терапии, прогнозировать риск будущей потери функционального резерва легких и обосновывать целесообразность элиминационных мероприятий и изменения образа жизни (отказ от домашних животных, мероприятия по снижению веса). Это позволит добиваться более стабильного контролируемого течения БА у большинства пациентов амбулаторных диспансерных групп в реальной клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время бронхиальная астма относится к хроническим неизлечимым заболеваниям с высокой и растущей распространенностью в популяции. Основой целью регулярной противовоспа-

лительной терапии является не только подавление текущей симптоматики, но и обеспечение долгосрочного бесприступного (контролируемого) течения заболевания. Для персонализации базисной терапии (как в отношении дозировок, так и в отношении комбинаций лекарственных средств) необходимо учитывать систематизированные лонгитудинальные данные функциональных показателей легких и сведения о биологических маркерах активности воспаления бронхиальной стенки. Представленный малоинвазивный метод исследования аллергического воспаления при БА (концентрация периостина назальных браш-биоптатов) особенно актуален для пациентов педиатрической практики или в ситуации, когда необходим регулярный повторный контроль показателя, например, на фоне терапии моноклональными антителами.

## Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Все пациенты и (или) их законные представители заполняли информированное согласие на использование личных и медицинских данных. Протокол исследования (3029GP48APP7) прошел экспертизу Этического комитета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (заседание от 21.11.2017 г.) и получил одобрение.

## Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information. All patients and (or) their healthcare proxies filled out an informed consent to the use of personal and medical data. The study protocol (3029GP48APP7) passed the expert review of the Ethics Committee of the Pavlov University (meeting of 21.11.2017) and was approved.

## Благодарности

Автор благодарит профессора, доктора медицинских наук Наталию Леонидовну Шапорову (зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за неоценимую консультативную помощь в разработке концепции исследования, сотрудников ПСПбГМУ им. И. П. Павлова — кандидатов медицинских наук, доцентов Ольгу Валерьевну Трусову и Ирину Александровну Камаеву, а также доктора Светлану Андреевну Кривскую — за направление пациентов для включения в настоящее исследование.

## Acknowledgements

To Professor, Dr. of Sci. (Med.) Natalia L. Shaporova (Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) of the Pavlov University) for the invaluable consulta-

tions on study concept development, the staff of the Pavlov University Cand. of Sci. (Med.), associate Professors, Olga V. Trusova and Irina A. Kamaeva, and Dr. Svetlana A. Krivskaya for directing patients for inclusion in this work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: ПРО, 2019. 97 с.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (дата обращения: 30.08.2020).
3. Castro-Rodriguez J. A., Saglani S., Rodriguez-Martinez C. E. et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: A systematic review // *Pediatr Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 6. – P. 824–835. Doi: 10.1002/ppul.23968.
4. Papi A., Brightling C., Pedersen S. E. Asthma // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10122. – P. 783–800. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
5. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 976–97. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
6. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? // *Physiol. Rev.* – 2020. – Vol. 100, № 3. – P. 983–1017. Doi: 10.1152/physrev.00023.2019.
7. Многоликая бронхиальная астма. диагностика, лечение и профилактика / под ред. Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петровой. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – С. 343.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017. – С. 160.
9. Камаев А. В., Макарова И. В., Трусова О. В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы // *Педиатрия: Журнал им. Г. Н. Сперанского.* – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 61–67.
10. Rabe K. F., Adachi M., Lai C. K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults. – the global asthma insights and reality surveys // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 114, № 1. – P. 40–7.
11. Камаев А. В., Макарова И. В., Пащенко Н. А. и др. Контроль над тяжелым течением бронхиальной астмы у детей: изменения за последние 5 лет // *Педиатр.* – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 49–53.
12. Hekking P. P., Wener R. R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. 896–902. Doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
13. Arron J. R., Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a ‘gold standard’? // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70, № 2. – P. 105–107. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.
14. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74. – P. 2116e28.
15. Noguchi T., Nakagome K., Kobayashi T. et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1449–14452.
16. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities // *Respiratory Investigation.* Doi: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.
17. Bousquet J., Hellings P. W., Agache I. et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life

cycle // *Clin. Transl. Allergy.* – 2016. – Vol. 6. – P. 47. Doi: 10.1186/s13601-016-0137-4.

18. Holgate S. T., Wenzel S., Postma D. S. et al. Asthma // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 15025. Doi: 10.1038/nrdp.2015.25.

19. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry / P. H. Quanjer, D. J. Brazzale, P. W. Boros, J. J. Pretto // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 1046–1054. Doi: 10.1183/09031936.00195512.

20. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – М.: Оригинал-макет, 2015. – С. 80.

21. Chippes B. E., Haselkorn T., Paknis B. et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma. The Epidemiology and Natural History of Asthma. – Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2018. – Vol. 141, № 5. – P. 1590–1597. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.014.

22. Bitsko M. J., Everhart R. S., Rubin B. C. The Adolescent with Asthma. *Paediatr // Respir. Rev.* – 2013. Doi: 10.1016/j.prrv.2013.07.003.

23. Burgess J. K., Jonker M. R., Berg M. et al. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? // *Eur. Respir. J.* – 2020. – P. 2001286. Doi: 10.1183/13993003.01286-2020. PMID: 32907887.

24. Stokes A. B., Kieninger E., Schögler A. et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects // *Experimental lung research.* – 2014. – Vol. 40, № 7. – P. 327–332. Doi: 10.3109/01902148.2014.925987.

25. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests / M. Raulf-Heimsoth, C. Wirtz, F. Papenfuss, X. Baur // *Clinical and experimental allergy // Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* – 2000. – Vol. 30, № 1. – P. 110–121. Doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00690.x.

26. Nejman-Gryz P., Górska K., Paplińska-Goryca M. et al. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases // *Journal of clinical medicine.* – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 3667. Doi: 10.3390/jcm9113667.

27. James A., Janson C., Malinovschi A. et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population based cohort Swedish GA(2)LEN // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72. – P. 1753e60.

## REFERENCES

1. Federal clinical recommendations on bronchial asthma. Moscow, RRS, 2019:97. (In Russ.).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (accessed: 30.08.2020).
3. Castro-Rodriguez J. A., Saglani S., Rodriguez-Martinez C. E., Oyarzun M. A., Fleming L., Bush A. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: A systematic review // *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(6):824–835. Doi: 10.1002/ppul.23968.
4. Papi A., Brightling C., Pedersen S. E., Reddel H. K. Asthma // *Lancet.* 2018;391(10122):783–800. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
5. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H., Custovic A., Gern J., Lemanske R. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy.* 2012;(67):976–997. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
6. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A., Gauthier M., Wenzel S. E. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Pre-

cision Medicine in Asthma? // *Physiol Rev.* 2020;100(3):983–1017. Doi: 10.1152/physrev.00023.2019.

7. Edited by Fedoseev G. B., Trofimov V. I., Petrova M. A. Multiple faces of bronchial asthma: diagnostics, treatment and prevention. SPb., Nordmedizdat, 2011:343. (In Russ.).

8. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-e izd., pererab. i dop. Moscow, Original-maket, 2017:160. (In Russ.).

9. Kamaev A. V., Makarova I. V., Trusova O. V. Kriterii otbora pediatricheskix pacientov dlya bazisnoj terapii omalizumabom kak glavny'j faktor dolgosrochnogo podderzhaniya kontrolya tyazheloj bronhial'noj astmy' // *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2018;97(2):61–67. (In Russ.).

10. Rabe K. F., Adachi M., Lai C. K., Soriano J. B., Vermeire P. A., Weiss K. B., Weiss S. T. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // *J. Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):40–47.

11. Kamaev A. V., Makarova I. V., Pashhenko N. A., Trusova O. V., Korostovcev D. S. Kontrol' nad tyazhely'm techeniem bronhial'noj astmy' u detej: izmeneniya za poslednie 5 let // *Pediatr.* 2010;1(1):49–53. (In Russ.).

12. Hekking P. P., Wener R. R., Amelink M., Zwinderman A. H., Bouvy M. L., Bel, E. H. The prevalence of severe refractory asthma // *The Journal of allergy and clinical immunology/* 2015;135(4):896–902. Doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.

13. Arron J. R., Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a «gold standard» // *Thorax.* 2015;70(2):105–107. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.

14. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y., Ono J., Takai M., Kawaguchi A. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases // *Allergy.* 2019;(74):2116e28.

15. Noguchi T., Nakagome K., Kobayashi T., Uchida Y., Soma T., Nakamoto H., et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils // *J Allergy Clin Immunol.* 2016; (138):1449–14452.

16. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities // *Respiratory Investigation.* Doi: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.

17. Bousquet J., Hellings P. W., Agache I., Bedbrook A., Bachert C., Bergmann K. C. et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle // *Clin Transl Allergy.* 2016;30(6):47. Doi: 10.1186/s13601-016-0137-4.

18. Holgate S. T., Wenzel S., Postma D. S., Weiss S. T., Renz H., Sly P. D. Asthma // *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1(1):15025. Doi: 10.1038/nrdp.2015.25.

19. Quanjer P. H., Brazzale D. J., Boros P. W., Pretto J. J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry // *Eur. Respir. J.* 2013;42(4):1046–1054. Doi: 10.1183/09031936.00195512.

20. RADAR. Allergicheskij rinit u detej : rekomendacii i algoritm pri detskom allergicheskom rinite. Moscow, Original-maket, 2015:80. (In Russ.).

21. Chipps B. E., Haselkorn T., Paknis B., Ortiz B., Bleeker E. R., Kianifard, F., et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(5):1590–1597.e9. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.014 .

22. Bitsko M. J., Everhart R. S., Rubin B. C. The Adolescent with Asthma // *Paediatr. Respir. Rev.* 2013. Doi: 10.1016/j.prrv.2013.07.003

23. Burgess J. K., Jonker M. R., Berg M., Ten Hacken N. T. H., Meyer K. B., van den Berge M., Nawijn M. C., Heijink I. H. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? // *Eur Respir J.* 2020:2001286. Doi: 10.1183/13993003.01286–2020. Epub ahead of print. PMID: 32907887.

24. Stokes A. B., Kieninger E., Schögler A., Kopf B. S., Casaulta C., Geiser T., Regamey N., Alves M. P. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects // *Experimental lung research.* 2014;40(7):327–332. Doi: 10.3109/01902148.2014.925987

25. Raulf-Heimsoth M., Wirtz C., Papenfuss F., Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2000;30(1):110–121. Doi: 10.1046/j.1365–2222.2000.00690.x

26. Nejman-Gryz P., Górska K., Papińska-Goryca M., Proboszcz M., Krenke R. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin – Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases // *Journal of clinical medicine,* 2020;9(11):3667. Doi: 10.3390/jcm9113667.

27. James A., Janson C., Malinovschi A., Holweg C., Alving K., Ono J. et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population based cohort Swedish GA(2)LEN // *Allergy.* 2017; (72):1753e60.

### Информация об авторе

**Камаев Андрей Вячеславович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9654-3429.

### Information about author

**Kamaev Andrey V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9654-3429.



© СС © Коллектив авторов, 2020  
УДК 616-006.446-036.11-06 : 616.831-002.828  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-80-87

Ю. А. Рогачева<sup>1\*</sup>, М. О. Попова<sup>1</sup>, И. В. Маркова<sup>1</sup>, О. В. Паина<sup>1</sup>, Д. И. Шмидт<sup>1</sup>,  
О. Н. Пинегина<sup>1</sup>, И. Ю. Николаев<sup>1</sup>, Л. С. Зубаровская<sup>1</sup>, Н. Н. Клишко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РЕДКИМИ ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ *MALASSEZIA SPP.*, У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Поступила в редакцию 21.08.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

*Malassezia spp.* — дрожжевые грибы, которые представлены в составе нормальной микрофлоры кожи человека и как симбионт препятствуют развитию инфекций, обусловленных опасными патогенами. Однако *Malassezia spp.* также может стать причиной тяжелого инвазивного микоза и привести к летальному исходу. Данные литературы ограничены, представлены преимущественно публикациями об инфекциях у новорожденных и недоношенных детей, что, в первую очередь, связывают с известным фактором риска — применение парентерального питания, включающего в себя жировую эмульсию, с использованием центрального венозного катетера. Мы представляем клинические случаи инфекции центральной нервной системы, обусловленной редкими возбудителями, дрожжевыми грибами рода *Malassezia*, у детей с острым лейкозом.

**Ключевые слова:** инвазивный микоз, *Malassezia spp.*, острый лейкоз, менингоэнцефалит

**Для цитирования:** Рогачева Ю. А., Попова М. О., Маркова И. В., Паина О. В., Шмидт Д. И., Пинегина О. Н., Николаев И. Ю., Зубаровская Л. С., Клишко Н. Н. Инвазивный микоз с поражением центральной нервной системы, обусловленный редкими дрожжевыми грибами *Malassezia spp.*, у пациентов с острым лейкозом: описание клинических случаев и обзор литературы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(4):80–87. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-80-87.

\* Автор для связи: Юлия Александровна Рогачева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: juli\_rogacheva@mail.ru.

Yuliya A. Rogacheva<sup>1\*</sup>, Marina O. Popova<sup>1</sup>, Inna V. Markova<sup>1</sup>, Olesya V. Paina<sup>1</sup>,  
Daniil I. Shmidt<sup>1</sup>, Olga N. Pinegina<sup>1</sup>, Iliya Yu. Nikolaev<sup>1</sup>, Ludmila S. Zubarovskaya<sup>1</sup>,  
Nikolay N. Klimko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## INVASIVE FUNGAL INFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM CAUSED BY RARE YEAST PATHOGEN *MALASSEZIA SPP.* IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Received 21.08.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

*Malassezia spp.* is a commensal yeast that represents normal microflora in humans and some animals. However, *Malassezia spp.* can cause life-threatening invasive mycosis. Evidence on *Malassezia spp.* infections is limited mostly to a case reports describing

disease in newborns and premature infants, because lipid infusions (total parenteral nutrition) given through central venous catheter is a major risk factor. Here, we report two cases of CNS infection caused by *Malassezia* species in non-neonates with acute leukemia.

**Keywords:** invasive mycosis, invasive fungal disease, *Malassezia spp.*, acute leukemia, meningoencephalitis

**For citation:** Rogacheva Yu. A., Popova M. O., Markova I. V., Paina O. V., Shmidt D. I., Pinegina O. N., Nikolaev I. Yu., Zubarovskaya L. S., Klimko N. N. Invasive fungal infection of the central nervous system caused by rare yeast pathogen *Malassezia spp.* in patients with acute leukemia: case reports and literature review. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):80–87. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-80-87.

\* **Corresponding author:** Yuliya A. Rogacheva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: juli\_rogacheva@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленных дрожжевых грибов *Malassezia* является уникальным родом, представляющим нормальную микрофлору кожи человека, которые в большинстве случаев играют положительную роль, препятствуя развитию других опасных патогенов. Несмотря на это, грибы рода *Malassezia* способны вызывать тяжелые поражения, которые недостаточно изучены и представлены в литературе описанием немногочисленных клинических случаев [1]. *Malassezia furfur*, не имея возможности синтезировать длинноцепочечные жирные кислоты, растет в роговом слое кожи, где, благодаря сальным железам, выделяются жирные кислоты, необходимые для роста гриба [2]. Основная категория пациентов, по данным литературы, — новорожденные дети, получающие жировую эмульсию в составе парентерального питания через центральный венозный катетер (ЦВК), что и является одним из главных факторов риска развития инвазивного микоза, обусловленного *Malassezia spp.* [3]. Грибы рода *Malassezia* ассоциированы с широким спектром клинических состояний: от доброкачественных поражений кожи, таких как отрубевидный лишай (*Tenia versicolor*) и фолликулит, до фунгемии у иммунокомпрометированных пациентов [4–6]. В клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой (СIC725) за период с 2010 по 2020 г. инвазивные микозы, обусловленные столь редким патогеном *Malassezia spp.*, развились в 2 случаях, у детей с рефрактерным течением острого лейкоза.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Случай 1.* Ребенок Ф., 11 лет, в августе 2012 г. установлен диагноз «Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), пре-B-клеточный (B-III) тип, CD13+CD33+, TEL/AML1+». С ноября 2012 г. проводилась терапия по протоколу MB-2008 для группы стандартного риска, достигнута первая клиничко-гематологическая ремиссия, МОБ-негативный статус. Поздний костномозговой рецидив зафиксирован в апреле 2014 г. В соответствии с рекомендациями, вновь проведена терапия по протоколу MB-2008 с достижением второй клиничко-гематологической ремиссии и МОБ-негативного статуса. Одновременно с проведением терапии второй линии был инициирован поиск донора для проведения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК). Непосредственно перед

проведением алло-ТГСК был зафиксирован второй костномозговой рецидив.

В феврале 2015 г. была проведена трансплантация от неродственного полностью совместимого по системе HLA донора. Режим кондиционирования включал в себя Бусульфан, Циклофосфамид, Цитарабин и Ломустин; режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» — посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦ), Такролимус, Микофенолат мофетил (ММФ) [8]. Спустя 3 месяца был зарегистрирован ранний посттрансплантационный костномозговой рецидив. В ноябре 2015 г. ребенок в рамках клинического исследования получил терапию анти-CD19 CAR-T клетками (PLAT-02 trial — NCT03186118) в США [9]. Заболевание оказалось рефрактерным к проводимой терапии. В качестве сдерживающей терапии проводилась химиотерапия (ХТ) по протоколу FLAG. Учитывая прогрессирование основного заболевания, терапия была продолжена в условиях НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой с мая 2016 г. с применением анти-CD19-биспецифического антитела — Блинатумомаб. Учитывая затруднение энтерального питания из-за эметического синдрома, гипоальбуминемии, ребенок длительное время получал парентеральное питание, содержащее, в том числе, жировую эмульсию. Противогрибковая профилактика во время терапии Блинатумомабом не проводилась.

На 12-й день от начала терапии Блинатумомабом и спустя 6 месяцев после CAR-T-клеточной терапии появилась выраженная головная боль, не купируемая нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) и наркотическими анальгетиками. Спустя день — развитие нестабильной гемодинамики на фоне лихорадки, ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Начата антибактериальная терапия — Меропенем. На момент развития симптоматики в гемограмме: гемоглобин — 91 г/л, тромбоциты —  $7 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты —  $0,1 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы —  $0 \cdot 10^9$ /л. Люмбальная пункция с введением цитостатиков с целью профилактики поражения центральной нервной системы (ЦНС) лейкозом выполнялась за 5 дней до появления выраженных головных болей, и, по данным исследования, цереброспинальной жидкости цитоз составлял 3/3, белок — 0,35 г/л (референсное значение: 0,15–0,45 г/л).

Объективно были выявлены положительные менингеальные знаки, ригидность затылочных

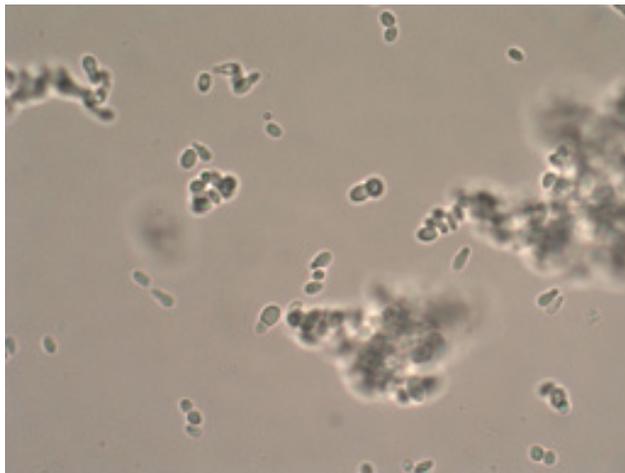


Рис. 1. Микроскопия чистой культуры *Malassezia spp.*, выделенной из цереброспинальной жидкости  
Fig. 1. Microscopy of pure culture of *Malassezia spp.* from cerebrospinal fluid



Рис. 2. Чистая культура *Malassezia spp.*, полученная при микологическом исследовании цереброспинальной жидкости  
Fig. 2. Pure culture of *Malassezia spp.* from cerebrospinal fluid

мышц. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга (ГМ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ, не было выявлено патологии. Спустя 2 дня от начала симптомов ребенку была выполнена диагностическая люмбальная пункция с бактериологическим, микологическим и вирусологическим исследованием ликвора. Для клинико-лабораторного исследования было предоставлено 0,8 мл цереброспинальной жидкости: цитоз составлял 11/3, белок — 1,03 г/л (референсное значение: 0,15–0,45 г/л), глюкоза — 4,05 ммоль/л (референсное значение: 2,2–3,9 ммоль/л). Были обнаружены 52 клетки: миелоциты — 3, метамиелоциты — 3, палочкоядерные — 19, сегментоядерные — 16, моноциты — 3, лимфоциты — 7, макрофаг — 1. ПЦР-исследование на цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна — Барр (ЭБВ), герпес-вирус, тип 6 (HHV-6), простой герпес, тип 1,2 (ВПГ-1,2), вирус полиомы ВК, вирус полиомы JC, токсоплазмоз, а также бактериологическое исследование — отрицательные.

Спустя 3 дня от появления головной боли наблюдалось стремительное ухудшение состояния: появление центрального пареза лицевого нерва слева, грубый левосторонний гемипарез, появление парциального судорожного синдрома. Несмотря на проводимую противосудорожную и противозPILEPTическую терапию — Диазепам, вальпроевая кислота, наблюдалось дальнейшее усугубление состояния.

На 5-й день — развитие генерализованных тонико-клонических судорог с последующим отеком ГМ, потребовавшим медикаментозной седации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Одновременно с критическим ухудшением состояния получено микологическое подтверждение роста *Malassezia spp.* из ликвора (рис. 1; 2). Был установлен диагноз «Менингоэнцефалит грибковой

этиологии». Опираясь на международные рекомендации и опубликованные случаи инвазивного микоза, обусловленные *Malassezia spp.*, начата противогрибковая терапия: липидный комплекс Амфотерицин В — 5 мг/кг в течение 5 дней внутривенно, в дальнейшем ребенок переведен на терапию — Вориконазол 400 мг/сутки.

Спустя 3 дня после перевода ребенка на ИВЛ выполнена постепенная отмена седации, несмотря на это, сохранялся глубокий сонор, подергивания по типу тремора, миоклоний. Наблюдалась медленная положительная динамика в отношении неврологических симптомов, с постепенным расширением двигательной активности. Стоит отметить, что когнитивного дефицита зафиксировано не было.

При повторной оценке цереброспинальной жидкости спустя 14 дней от начала терапии отмечалось нарастание цитоза — 273/3, по данным иммунофенотипирования, в 96,9% были выявлены Т-лимфоциты, популяция бластных клеток В-линейной природы не выявлялась; белок — 1,5 г/л (референсные значения: 0,15–0,45 г/л), глюкоза — 2,23 ммоль/л (референсное значение: 2,2–3,9 ммоль/л). При повторном микологическом исследовании не было получено роста *Malassezia spp.*

Благодаря противогрибковой терапии с инфекцией удалось справиться, проявления менингоэнцефалита были купированы, однако у ребенка сохранилась симптоматическая фокальная эпилепсия, сходящееся паралитическое косоглазие, а также парез III, VII и IX пар черепных нервов. Пациент умер спустя 3 месяца от прогрессирующей рефрактерной к терапии острой лейкезии.

Случай 2. Ребенок Б., 11 лет, диагноз «Острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ), t (9;22) BCR/ABL1 (p190)» установлен в декабре 2009 г. Первая клинико-гематологическая ремиссия была достигнута в результате программной ПХТ по протоколу

ALL-BFM-98 совместно с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) — Иматиниб. Спустя 3 месяца диагностирован первый ранний костномозговой рецидив, в сентябре 2010 г. была проведена терапия согласно протоколу EsPhALL. По данным контрольной аспирационной биопсии, ремиссия не была достигнута, ребенку в качестве терапии спасения в мае 2011 г. проведена гаплоидентичная ТГСК (гапло-ТГСК) от матери. Миелоаблативный режим кондиционирования включал в себя Бусульфан, Циклофосфамид, Цитарабин и Ломустин; режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — антиtimoцитарный глобулин (АТГ), Метотрексат (МТХ), ММФ. На Д+26 после алло-ТГСК было зафиксировано приживление и клинко-гематологическая ремиссия. С Д+23 развитие острой РТПХ (oРТПХ) кожи 2-й степени, проводилась местная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), с Д+32 — присоединение oРТПХ кишечника 2-й ст., начата системная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) — Циклоспорин А (ЦсА) и терапия системными ГКС — 1 мг/кг. В качестве первичной противогрибковой профилактики при терапии РТПХ использовали Вориконазол, в связи с развитием диареи и высокого риска неэффективностью применения Позаконазола в виде суспензии, обладающего непостоянной биодоступностью. Полный регресс проявлений oРТПХ был достигнут только к Д+83. Вторая волна oРТПХ с Д+96, к терапии вновь добавлены системные ГКС — 1 мг/кг, смена базовой ИСТ ЦсА на Сиролимус. Полностью отменить системную ИСТ удалось на Д+281 — февраль 2012 г. В целях профилактики посттрансплантационного рецидива проводилась иммуноадаптивная терапия по протоколу RIST. С апреля 2012 г. — развитие хронической РТПХ (хрРТПХ) кожи, проводилась комбинированная ИСТ, с конца августа 2013 г. начата терапия ИТК — Иматиниб — с целью профилактики рецидива основного заболевания и контроля хрРТПХ.

В октябре 2013 г. — появление уплотнения на тыле левой стопы, был диагностирован экстремедулярный рецидив ОБЛ в области клиновидной кости левой стопы, несмотря на наличие симптомов хрРТПХ. На момент экстремедулярного рецидива сохранялась костномозговая ремиссия, транскрипт BCR/ABL-1 (p190) не определялся. Пациент переведен с терапии Иматинибом на Дазатиниб, с целью купирования признаков хрРТПХ проводилась комбинированная ИСТ: системные ГКС, 2 курса фотофереза с положительной динамикой. В декабре 2014 г. зафиксирован впервые после трансплантации костномозговой рецидив, снижение донорского химеризма до 10 — 19%. Проводилась ПХТ по протоколу ALL-Rez-2002.

На 7-й день от начала ПХТ — развитие левосторонней пневмонии неясной этиологии, проводилась комбинированная антибактериальная терапия. На 16-й день от начала ПХТ — нарастание

плохо контролируемой тошноты и рвоты. Проводилась дифференциальная диагностика, на 19-й день выполнена диагностическая люмбальная пункция, по данным которой было исследовано 0,5 мл цереброспинальной жидкости: цитоз — 0/3, белок — 0,78 г/л (референсное значение: 0,15 — 0,45 г/л), глюкоза — 4,92 ммоль/л (референсное значение: 2,2 — 3,9 ммоль/л). ПЦР-исследование на ЦМВ, ЭБВ, HHV-6, ВПГ-1,2, вирус полиомы ВК, вирус полиомы JC, токсоплазмоз, а также бактериологическое исследование — отрицательные. По данным КТ ГМ, патологии обнаружено не было. На момент появления симптоматики в гемограмме: гемоглобин — 88 г/л, тромбоциты —  $33 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты —  $2,8 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы —  $1,7 \cdot 10^9$ /л. Ребенок получал парентеральное питание с применением жировой эмульсии через ЦВК.

Спустя 5 дней от начала симптомов — развитие судорожного синдрома, что потребовало перевода на ИВЛ. Проводилась противосудорожная и противоэпилептическая терапия — Диазепам, вальпроевая кислота. Одновременно с развитием симптомов было получено микологическое подтверждение грибкового поражения, обусловленного *Malassezia furfur*, *Candida spp.* Пациенту был установлен диагноз «Менингоэнцефалит грибковой этиологии», проводилась противогрибковая терапия — Вориконазол 400 мг/сутки внутривенно. Ухудшение состояния спустя 5 дней от начала терапии — появление менингеальных знаков, снижение чувствительности в нижней правой конечности. Сохранялся выраженный эметический синдром, несмотря на проводимую комбинированную терапию прокинетиками. При повторном исследовании ликвора в объеме 0,7 мл: цитоз — 29/3, из них сегментоядерные — 1, лимфоциты — 25, моноциты — 3, по данным ИФТ — бласты не определялись; белок — 2 г/л (референсное значение: 0,15 — 0,45 г/л), глюкоза — 3,55 ммоль/л (референсное значение: 2,2 — 3,9 ммоль/л). Повторно при микологическом исследовании был обнаружен рост *Malassezia furfur*, *Candida spp.* Противогрибковая терапия была продолжена в прежнем объеме — Вориконазол 400 мг/сутки. Спустя 30 дней от появления симптомов — полное восстановление неврологического статуса, без утраты когнитивных функций. На 34-й день от верификации диагноза получено отрицательное микологическое исследование ликвора.

Спустя месяц, несмотря на успешное лечение менингоэнцефалита, обусловленного *Malassezia furfur*, пациент умер от прогрессирования основного заболевания в связи с рефрактерным течением острого бифенотипического лейкоза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивные микозы и, особенно, инфекции ЦНС, вызванные грибами рода *Malassezia*, очень редки и могут быть сложны для диагностики по

**Обзор клинических случаев инфекции ЦНС *Malassezia spp.***  
**Review of case reports of CNS infection caused by *Malassezia spp.***

Автор	Возраст пациента	Факторы риска	Клинические особенности	Возбудитель	Лечение	Исход
Yo Ho Shek et al. [2]	Недоношенный новорожденный	Жировая эмульсия	Диссеминированная инфекция	<i>Malassezia furfur</i>	Без противогрибковой терапии	Смерть
S. Aoba et al. [17]	42 года	Отсутствуют	Болезненная офтальмоплегия	<i>Malassezia spp.</i>	Флуконазол, Флуцитозин	Выздоровление
H. J. Chang et al. [18]	Недоношенный новорожденный	Жировая эмульсия, недоношенность	Не упомянуто	<i>Malassezia pachydermatis</i>	Не упомянуто	Выздоровление
C. M. Rosales et al. [19]	Недоношенный новорожденный	Жировая эмульсия, недоношенность	Субдуральная эффузия парентерального питания	<i>Malassezia furfur</i>	Амфотерицин В	Смерть

причине отсутствия настороженности в отношении этого редкого патогена. Инфекция *Malassezia spp.* может проявляться следующими синдромами: фолликулит, катетер-ассоциированная фунгемиа и локализованные инфекции, включая менингит и инфекции урогенитального тракта [9]. Необходимо выделять группы пациентов повышенного риска развития инвазивной *Malassezia furfur*-инфекции для оценки этиологической значимости положительного микробиологического исследования.

В исследовании J. L. Aschner et al. [10] в 1987 г. на отделении интенсивной терапии новорожденных при микробиологическом исследовании жидкости, полученной при промывании просветов 25 катетеров физиологическими растворами, в 8 (32 %) случаях обнаруживали рост *M. furfur*. В то же время в 928 микробиологических исследованиях у 149 взрослых, получающих полное парентеральное питание, в месте вкола катетера не было обнаружено ни одного случая роста этого микроорганизма [11]. Эти исследования позволяют предполагать, что катетер-ассоциированные инфекции *M. furfur* более распространены у недоношенных детей по сравнению со взрослыми пациентами.

Также фактором риска развития этого инвазивного микоза является тяжелая иммуносупрессия. Случаи описаны в популяциях пациентов, которым проводилась ТГСК [12], пациентов с гематологическими опухолями, апластической анемией, тяжелым комбинированным иммунодефицитом и солидными опухолями [13]. В отличие от других оппортунистических инвазивных микозов, при инфекции *M. furfur* нейтропения и использование антибиотиков широкого спектра не были ассоциированы с повышением риска заболевания [12].

Диагностика инвазивных микозов, вызванных *Malassezia spp.*, основывается на гистологическом или цитологическом исследовании биоптата или микробиологическом исследовании материала из стерильных в норме сайтов. Сложность

диагностики заключается в том, что стандартные среды для культивирования грибов не пригодны для культивирования большинства *Malassezia spp.* Посев материала должен производиться на среду, содержащую липиды, так как 13 из 14 видов рода *Malassezia* нуждаются в источнике липидов для роста (за исключением *M. pachydermatis*). Для культивирования *Malassezia spp.* используются среда Сабуро с добавлением стерильного оливкового масла, модифицированная среда Диксона, среда Леминга – Нотмана. Видовая принадлежность может быть определена с помощью морфологии, биохимических и молекулярных тестов, а также с помощью MALDI-TOF-MS. Видовая принадлежность важна только для эпидемиологических целей, тогда как на уровне клинической диагностики конкретного пациента достаточно определение гриба до рода [14].

Основными компонентами лечения инвазивной инфекции *Malassezia spp.* являются удаление ЦВК, прекращение парентерального введения липидных эмульсий и системная противогрибковая терапия. Основными препаратами для лечения инвазивной инфекции *Malassezia spp.* являются Амфотерицин В и азолы (Флуконазол, Вориконазол, Итраконазол, Позаконазол); к эхинокандинам и Флуцитозину *Malassezia spp.* устойчивы [14]. На данный момент не существует исследований о необходимой продолжительности лечения, но обычно рекомендуется 14-дневный курс эффективной противогрибковой терапии после последнего положительного микологического исследования крови и удаления катетера, как и при лечении инвазивных инфекций *Candida spp.* [15].

Выбор противогрибковых препаратов в описанных нами случаях опирался на описанный опыт и данные о фармакокинетике противогрибковых препаратов. Известно, что Амфотерицин В, несмотря на то, что создает небольшие концентрации в ткани мозга [16], эффективен при инфекциях, вызванных *Malassezia spp.*, и при грибковых

инфекциях ЦНС, вызванных *Candida spp.* и *Cryptococcus neoformans* [17]. Вориконазол и Флуконазол хорошо проникают в ткани мозга и активны против *Malassezia spp.* [14, 16]. Итраконазол, несмотря на активность, обладает низкой липофильностью и создает очень низкие концентрации в ликворе. Позаконазол хорошо проникает в ЦНС только в условиях воспаления, но клинических данных о его применении для лечения инфекции *Malassezia spp.* крайне мало [16].

Менингиты и менингоэнцефалиты, вызванные грибами рода *Malassezia*, чрезвычайно редки. В литературе описано 4 подобных случая (таблица). Yo Ho Shek et al. [2] описывают 3 случая летальной диссеминированной инфекции *M. furfur* у недоношенных новорожденных детей, у 1 из которых развился грибковый менингоэнцефалит. Все дети получали полное парентеральное питание с применением жировых эмульсий с 1-го дня жизни. У пациента с менингоэнцефалитом на аутопсии оболочки ствола и полушарий мозга содержали экссудат, состоящий из нейтрофилов и макрофагов, некоторые сосуды субарахноидального пространства были эмболизированы септическими тромбами; перивентрикулярное белое вещество, кора большого мозга, базальные ганглии и ствол мозга содержали большое количество микроглиальных узелков и очаги некротизирующего энцефалита, содержащие дрожжи с характерной морфологией.

S. Aoba et al. [18] сообщают о необычном случае грибкового менингита, развившегося у здоровой 42-летней женщины и проявившегося болезненной офтальмоплегией. В ликворограмме наблюдался цитоз  $742/\text{мм}^3$ , из них нейтрофилов — 80 %; белок и глюкоза — в пределах референсных значений. Микробиологические исследования не смогли выявить роста микроорганизмов, что, вероятно, связано с использованием стандартных сред для культивирования грибов. Морфологическое исследование осадка ликвора выявило наличие дрожжевых грибов с характерной для *Malassezia* морфологией. Применение Флуконазола и Флуцитозина привело к значительному улучшению клинических и лабораторных признаков инфекции [18].

В исследовании H. J. Chang et al. [19] сообщается о вспышке заболеваемости *Malassezia pachydermatis*, вызванной колонизацией кожи работников от домашних собак. У 1 из 15 пациентов инфекция проявилась синдромом менингита. В ликворограмме у ребенка наблюдался цитоз  $89/\text{мм}^3$ , сниженный уровень глюкозы и повышенный уровень белка. При многофакторном анализе авторы выделили следующие факторы риска: вес менее 1300 г, более тяжелое сопутствующее состояние, катетеризация артерии в течение более чем 9 дней и контакт с конкретной медсестрой.

M. Cecilia M. Rosales et al. [20] описывают необычный случай менингита, вызванного *M. furfur*, связанного с субдуральной эффузией полного па-

рентерального питания, которое вводилось через катетер, установленный в вену скальпа. У недоношенного новорожденного, родившегося на 23-й неделе беременности, вес при рождении которого составлял 567 г, развилась системная инфекция *M. furfur*, купированная удалением катетера и применением Амфотерицина В. Параметры пунктата отличались при люмбальной пункции и пункции субдурального пространства: в субдуральном пространстве обнаруживалась хилезная жидкость, содержащая триглицериды с высоким лейкоцитозом и относительно низким содержанием глюкозы, в то время как при люмбальной пункции был получен ликвор с высоким содержанием глюкозы и лейкоцитов, но без триглицеридов. Пациенту был назначен Амфотерицин В, но после ухудшения состояния, развития гидроцефалии, по просьбе родителей, агрессивное лечение было прекращено.

Описанные нами случаи, а также данные литературы демонстрируют, что пути проникновения *Malassezia spp.* в ЦНС могут отличаться: это может быть первичная инфекция ЦНС или септические отсеви, связанные с системной инфекцией; также нельзя исключить развитие первичной инфекции ЦНС, связанной с частыми люмбальными пункциями. Мы впервые описали случаи инфекции ЦНС, вызванной грибами рода *Malassezia*, у детей не новорожденного возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В дифференциальную диагностику менингоэнцефалитов у иммунокомпрометированных пациентов следует включать инфекции, вызванные редкими дрожжевыми грибами. Настороженность в отношении инфекции *Malassezia spp.* требуется и от врачей-клиницистов, и от микробиологов, так как для культивирования грибов этого рода необходимо использование специальных сред, содержащих липиды. Наш опыт показывает, что лечение инфекций ЦНС, вызванных грибами рода *Malassezia*, может успешно проводиться Амфотерицином В и Вориконазолом, создающими достаточно высокие концентрации в ЦНС. Фактором неблагоприятного прогноза является неконтролируемое течение основного заболевания — рефрактерный острый лейкоз.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ruth H., Glyn Ashbee E., Evans V. Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 21.
2. Shek Y. H., Melissa C., Tucker M. D. et al. Malassezia furfur – Disseminated Infection in Premature Infants. American Journal of Clinical Pathology. – 1989. – Vol. 92, № 5. – P. 595–603.
3. Intensive Care Med. – 1994. – Vol. 20, № 7. – P. 496–499.
4. Crespo-Erchiga V., Florencio V. D. Malassezia yeasts and pityriasis versicolor // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 19. – P. 139.
5. Ben Salah S., Makni F., Marrakchi S. et al. Identification of Malassezia species from Tunisian patients with pityriasis versicolor and normal subjects // Mycoses. – 2005. – Vol. 48. – P. 242.
6. Jahagirdar B. N., Morrison V. A. Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients // Semin. Respir. Infect. – 2002. – Vol. 17. – P. 113.
7. Huang X. J., Chang Y. J., Unmanipulated H. L. A. Mismatched/haploidentical blood and marrow hematopoietic stem cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 17. – P. 197–204.
8. CD19 CAR–T PLAT–02 trial (USA). NCT03186118
9. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 706.
10. Percutaneous central venous catheter colonization with Malassezia furfur: incidence and clinical significance // J. L. Aschner, A. Jr. Punsalang, W. M. Maniscalco, M. A. Menegus // Pediatrics. – 1987. – Vol. 80. – P. 535.
11. A prospective survey for central line skin-site colonization by the pathogen Malassezia furfur among hospitalized adults receiving total parenteral nutrition / A. Jatoi, K. Hanjosten, E. Ross, JB. J. Mason // Parenter Enteral Nutr. – 1997. – Vol. 21. – P. 230.
12. Morrison V. A., Weisdorf D. J. The spectrum of Malassezia infections in the bone marrow transplant population // Bone Marrow Transplant. – 2000. – Vol. 26. – P. 645.
13. Barber G. R., Brown A. E., Kiehn T. E. et al. Catheter-related Malassezia furfur fungemia in immunocompromised patients // Am. J. Med. – 1993. – Vol. 95. – P. 365
14. Arendrup M. C., Boekhout T., Akova M. et al. and on behalf of the ESCMID EFISG study group and ECMM. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 76–98.
15. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G. et al. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment // Med. Mycol. – 2018. – Vol. 56. – P. 10.
16. Felton T., Troke P. F., Hope W. W. Tissue penetration of antifungal agents // Clin. Microbiol. Rev. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 68–88. Doi: 10.1128/CMR.00046–13.
17. Black K. E., Baden L. R. Fungal Infections of the CNS // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21, № 4. P. 293–318.
18. Aoba S., Komiyama A., Hasegawa O. Fungal meningitis caused by a Malassezia species masquerading as painful

ophthalmoplegia // Rinsho Shinkeigaku. – 1993. – Vol. 33, № 4. – P. 462–464.

19. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 706.

20. Rosales C. M., Jackson M. A., Zwick D. Malassezia furfur Meningitis Associated with Total Parenteral Nutrition Subdural Effusion .. Pediatric and Developmental Pathology. – 2004. – Vol. 7, № 1. – P. 86–90.

### REFERENCES

1. Ruth H., Glyn Ashbee E., Evans V. Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species // Clin. Microbiol. Rev. 2002;15(1):21.
2. Shek Y. H., Melissa C., Tucker M. D., Ana L., Viciana M. D., Manz H. J., Daniel H., Connor M. D. Malassezia furfur – Disseminated Infection in Premature Infants // American Journal of Clinical Pathology. 1989;92(5):595–603.
3. Intensive Care Med. 1994;20(7):496–499.
4. Crespo-Erchiga V., Florencio V. D. Malassezia yeasts and pityriasis versicolor // Curr Opin Infect Dis. 2006;(19):139.
5. Ben Salah S., Makni F., Marrakchi S. et al. Identification of Malassezia species from Tunisian patients with pityriasis versicolor and normal subjects. Mycoses 2005;48:242.
6. Jahagirdar B. N., Morrison V. A. Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients // Semin Respir Infect. 2002;(17):113.
7. Huang X. J., Chang Y. J. Unmanipulated HLA–mismatched/haploidentical blood and marrow hematopoietic stem cell transplantation // Biol Blood Marrow Transplant. 2011;(17):197–204.
8. CD19 CAR–T PLAT–02 trial (USA). NCT03186118.
9. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // N. Engl J. Med. 1998;(338):706.
10. Aschner J. L, Punsalang A. Jr, Maniscalco W. M, Menegus M. A. Percutaneous central venous catheter colonization with Malassezia furfur: incidence and clinical significance // Pediatrics. 1987;(80):535.
11. Jatoi A., Hanjosten K., Ross E., Mason J. B. A prospective survey for central line skin-site colonization by the pathogen Malassezia furfur among hospitalized adults receiving total parenteral nutrition // J Parenter Enteral Nutr. 1997;(2):230.
12. Morrison V. A., Weisdorf D. J. The spectrum of Malassezia infections in the bone marrow transplant population // Bone Marrow Transplant. 2000;(26):645.
13. Barber G. R., Brown A. E., Kiehn T. E. et al. Catheter-related Malassezia furfur fungemia in immunocompromised patients // Am J Med. 1993;(95):365.
14. Arendrup M. C., Boekhout T., Akova M. et al. And on behalf of the ESCMID EFISG study group and ECMM. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin Microbiol Infect. 2014;20(3):76–98.
15. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G. et al. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment // Med Mycol. 2018;(56):10.
16. Felton T., Troke P. F, Hope W. W. Tissue penetration of antifungal agents // Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):68–88. Doi: 10.1128/CMR.00046–13.
17. Black K. E., Baden L. R. Fungal Infections of the CNS // CNS Drugs. 2007;21(4):293–318.
18. Aoba S., Komiyama A., Hasegawa O. Fungal meningitis caused by a Malassezia species masquerading as painful ophthalmoplegia // Rinsho Shinkeigaku. 1993;33(4):462–464.

19. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // *N Engl J Med*. 1998;(338):706.

20. Rosales C. M., Jackson M. A., Zwick D. *Malassezia furfur* Meningitis Associated with Total Parenteral Nutrition Subdural Effusion // *Pediatric and Developmental Pathology*. 2004;7(1):86–90.

### Информация об авторах

**Рогачева Юлия Александровна**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8270-4535; **Попова Марина Олеговна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8536-5495; **Маркова Инна Викторовна**, зам. директора по педиатрии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5861-7319; **Паина Олеся Владимировна**, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Шмидт Даниил Игоревич**, студент VI курса, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4600-4309; **Пинегина Ольга Николаевна**, микробиолог, бактериологическая лаборатория, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1455-4728; **Николаев Илья Юрьевич**, врач-радиолог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8589-4618; **Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2594-7703; **Климко Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6095-7531.

### Information about authors

**Rogacheva Yuliya A.**, Hematologist, Department of Bone Marrow Transplantation for Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8270-4535; **Popova Marina O.**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8536-5495; **Markova Inna V.**, Deputy Director for Pediatrics, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5861-7319; **Paina Olesya V.**, Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Shmidt Daniil I.**, VI-year Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4600-4309; **Pinegina Olga N.**, Microbiologist, Bacteriological Laboratory, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1455-4728; **Nikolaev Iliya Yu.**, Radiologist, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8589-4618; **Zubarovskaya Ludmila S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2594-7703; **Klimko Nikolay N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6095-7531.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

### РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

### ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

### ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

#### I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

## II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

## III. Оформление рукописи

**1. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**2. Объем полного текста рукописи** должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

**3. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны строки — 2 см. Выделения в тексте должны приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

**4. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 – 200 слов (250 – 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

*Правила оформления списка литературы*

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

**НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:**

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

*Примеры оформления*

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54 — 58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54 — 58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, прилагаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисункочной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисункочные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

#### IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

### МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07  
факс: 8 (812) 338-66-77  
e-mail: nauka@spb-gmu.ru  
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор – академик РАН, профессор С. Ф. Багненко  
Зам. главного редактора – профессор Э. Э. Звартау  
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

## REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

### PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

### INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

### AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

#### I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 – 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

## II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

## III. Manuscript preparation

1. **Manuscript.** Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (\*.doc, \*.docx, \*.rtf.).

2. **The length of the full text** of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. **Manuscript formatting.** The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and **bold** formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. **The file with the text** of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stated before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.sciencedirect.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the OFFICIAL ENGLISH NAME of an INSTITUTION. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pagebypage footnotes);

– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

*Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E.* Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // *The Scientific Notes of Pavlov University*. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References (in English).**

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient

and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not be repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in \*.jpg, \*.bmp or \*.gif (\*.doc and \*.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (\*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

#### IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

**SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL**

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07  
Fax: 7 (812) 338-66-77  
e-mail: [nauka@spb-gmu.ru](mailto:nauka@spb-gmu.ru)

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS  
Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor  
Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

---

---

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!**

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц – 29248.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

*Адрес:* 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8  
*Телефон:* (812) 338-70-07  
*Факс:* (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. А. Черникова*

---

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.  
Подписано в печать 27.04.2021 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 12. Тираж 1000 экз. № 67/21.  
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2020