



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ  
ФМБА РОССИИ

# клиническая практика

2023

Том 14 №3

ISSN 2618-8627 (Online)  
ISSN 2220-3095 (Print)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



**ARS-COV-2  
новые варианты,  
этиотропное лечение**

New variants, etiotropic therapy

**Регуляторные Т-клетки  
при ишемическом  
инсульте**

Regulatory T cells in ischemic stroke

**Трансартериальная  
химиоэмболизация  
в лечении опухолей печени**

Transarterial chemoembolization  
in the treatment of liver cancer



**JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE**

**Volume 14 Issue 3**

<https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

# клиническая практика

ISSN 2618-8627 (Online)  
ISSN 2220-3095 (Print)

2023, Том 14, № 3

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издаётся с 2009 г. Выходит четыре раза в год

## УЧРЕДИТЕЛЬ

ФНКЦ специализированных видов  
медицинской помощи и медицинских  
технологий ФМБА России.  
Адрес: 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28.  
<https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»  
Адрес: 191186, Санкт-Петербург,  
Аптекарский пер., д. 3, литера А, 1Н  
E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com); WEB: <https://eco-vector.com>

## РЕДАКЦИЯ

Заведующая редакцией: *У.Г. Пугачёва*  
E-mail: [urugacheva@yandex.ru](mailto:urugacheva@yandex.ru)  
Адрес: 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28

## ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:  
• [www.journals.eco-vector.com](http://www.journals.eco-vector.com)  
• [www.akc.ru](http://www.akc.ru). Подписной индекс: Э83336

## ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

В электронном виде журнал распространяется  
бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

## ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Russian Science Citation Index (RSCI)  
на платформе Web of Science
- CrossRef
- Scopus
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory
- WorldCat

Журнал включён в перечень периодических изданий ВАК,  
в которых рекомендована публикация работ соискателей  
учёных степеней кандидата и доктора наук.

## ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».  
Литературный редактор: *М.Н. Шошина*  
Корректор: *М.Н. Шошина*  
Вёрстка: *Е.А. Труханова*  
Выпускающий редактор: *Е.Л. Лебедева*

Сдано в набор 16.09.2023.  
Подписано в печать 30.09.2023.

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная.  
Печ. л. 15,5. Усл. печ. л. 14,4. Уч.-изд. л. 8,5.  
Цена свободная. Тираж 1000 экз. Заказ 3-8814-IV.

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».  
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.  
Тел.: (812) 646-33-77

## Главный редактор:

**Троицкий А.В.**, д.м.н., профессор,  
Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий (Москва, Россия);  
ORCID: 0000-0003-2143-8696

## Заместитель главного редактора:

**Баклаушев В.П.**, д.м.н., доцент,  
Федеральный центр мозга и нейротехнологий  
(Москва, Россия);  
ORCID: 0000-0003-1039-4245

## Научный редактор:

**Смирнов А.В.**, к.м.н., доцент,  
Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий (Москва, Россия);  
ORCID: 0000-0003-3897-8306

## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- **Клиническая медицина** (хирургический профиль,  
терапевтический профиль, диагностика)
- **Фундаментальная медицина** (молекулярная  
медицина, биохимия, нейронауки)

## ТЕМЫ НОМЕРА:

- SARS-COV-2 — новые варианты, этиотропное лечение
- Регуляторные Т-клетки при ишемическом инсульте
- Трансартериальная химиоэмболизация в лечении  
опухолей печени

Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации ПИ №ФС77-38032  
от 11 ноября 2009 г.

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.

Точка зрения автора может не совпадать с мнением редакции.

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу  
и предоставляют журналу право первой публикации  
работы на условиях лицензии Creative Commons  
Attribution License (CC BY-NC-SA 4.0), которая позволяет  
другим распространять данную работу с обязательным  
сохранением ссылок на авторов оригинальной работы  
и оригинальную публикацию в этом журнале.

## Фото на обложке:

Слева: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России О.А. Козловская выполняет МРТ  
пациенту. Справа: совмещённое ПЭТ/МРТ изображение  
головного мозга (фото из статьи И.А. Знаменского и соавт.,  
с. 80–94 данного выпуска). Изображение любезно  
предоставлено зав. отд. рентгенологических  
и радионуклидных методов диагностики  
ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России М.Б. Долгушиным.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Клиническая медицина

**Абакиров М.Д.**, д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5842-5904

**Аверьянов А.В.**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1031-6933

**Акимкин В.Г.**, д.м.н., проф., академик РАН, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4228-9044

**Алексеев Л.П.**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия)

**Алтынник Н.А.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
Scopus Author ID: 57192084869

**Ахпашев А.А.**, к.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2938-5173

**Белопасов В.В.**, д.м.н., проф., Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)  
ORCID: 0000-0003-0458-0703

**Бойко А.Н.**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2975-4151

**Войтенков В.Б.**, к.м.н., проф., Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (Санкт-Петербург, Россия)  
ORCID: 0000-0003-0448-7402

**Даминов В.Д.**, д.м.н., Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-7141-6052

**Дундуа Д.П.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-7345-0385

**Екушева Е.В.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-3638-6094

**Забозлаев Ф.Г.**, д.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7445-8319

**Зотов А.С.**, к.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2385-7456

**Зыков К.А.**, д.м.н., чл.-корр. РАН, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-3385-2632

**Иванов Ю.В.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6209-4194

**Иванова Г.Е.**, д.м.н., проф., Федеральный центр мозга и нейротехнологий; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-3180-5525

**Ищенко Р.В.**, д.м.н., Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7999-8955

**Кедрова А.Г.**, д.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1031-9376

**Клыпа Т.В.**, д.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2732-967X

**Копецкий И.С.**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-4723-6067

**Лазко Ф.Л.**, д.м.н., Городская клиническая больница имени В.М. Буянова (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-5292-7930

**Лесняк В.Н.**, к.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2739-0649

**Мамошин А.В.**, д.м.н., проф., Орловская областная клиническая больница, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева (Орел, Россия)  
ORCID: 0000-0002-1799-6778

**Мартынов М.Ю.**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Федеральный центр мозга и нейротехнологий (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2797-7877

**Медведев М.В.**, д.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
Scopus Author ID: 57192084583

**Овечкин И.Г.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА  
ORCID ID: 0000-0003-3996-1012

**Олесов Е.Е.**, д.м.н., Клинический центр стоматологии ФМБА России (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9165-2554

**Олесова В.Н.**, д.м.н., проф., Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Орехов П.Ю.**, к.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
Scopus Author ID: 400834

**Панченков Д.Н.**, д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; Государственный научный центр лазерной медицины (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-8539-4392

**Писарев В.М.**, д.м.н., проф., Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5729-9846

**Полунина Е.Г.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 000-0002-8551-0661

**Решетов И.В.**, д.м.н., проф., академик РАН, Сеченовский Университет (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-0909-6278

**Скворцов Д.В.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2794-4912

**Соодаева С.К.**, д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6453-0017

**Стручков П.В.**, д.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2218-7529

**Трубилин В.Н.**, д.м.н., Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9123-909X

**Турусбекова С.Т.**, д.м.н., Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)  
ORCID: 0000-0002-4593-3053

**Хабазов Р.И.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6801-6568

**Чернова А.А.**, д.м.н., доцент, Федеральный сибирский научно-клинический центр (Красноярск, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Чупин А.В.**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5216-9970

**Ширшова Е.В.**, д.м.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9193-0534

**Mally Ju.**, Dr. Habilis, PhD, Professor, Institute of neurorehabilitation (Шопрон, Венгрия)  
ORCID: 0000-0001-7299-2692

**Wang Guowen**, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospita (Тяньжин, Китай)  
ORCID: 0000-0001-6549-1144

**Xin Wang**, PhD, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Тяньжин, Китай)  
ORCID: 0000-0001-9325-3194

**Zhang Chao**, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Тяньжин, Китай)  
ORCID: 0000-0001-7096-8488

### Фундаментальная медицина

**Белоусов В.В.**, д.б.н., чл.-корр. РАН, Федеральный центр мозга и нейротехнологий (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6637-8098

**Гурина О.И.**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-1066-5423

**Девиченский В.М.**, д.б.н., проф., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4642-2295

**Затейщиков Д.А.**, д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-7065-2045

**Киноплинников М.А.**, к.б.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1180-2343

**Кочубей А.В.**, д.м.н., ФГБУ ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7438-7477

**Луцкий Д.Л.**, д.м.н., доцент, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)  
ORCID: 0000-0002-1412-3322

**Павлова Г.В.**, д.б.н., проф. РАН, Институт биологии гена РАН, Сеченовский Университет, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-6885-6601

**Савина М.И.**, д.б.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
Scopus Author ID: 000000000049

**Хайтов М.Р.**, д.м.н., чл.-корр. РАН, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4961-9640

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.С. Зотов, Е.С. Горбачева, И.А. Мандель, Э.Р. Сахаров, О.О. Шелест, А.В. Троицкий, Р.И. Хабазов**  
КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ ТЕСТ КАК КОМПОНЕНТ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ..... 7
- А.А. Ахпашев, Д.В. Скворцов**  
НЕСТАБИЛЬНОСТЬ КОЛЕННОГО СУСТАВА ДО И ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ  
КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ ПО ДАННЫМ АНКЕТИРОВАНИЯ ..... 20
- Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, С.Э. Красильников, Т.А. Греян, Д.Н. Панченков,  
Ю.А. Степанова**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО НАСЫЩАЕМЫМИ  
МИКРОСФЕРАМИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ И ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ ..... 27

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- О.А. Жукова, Д.А. Чудакова, В.В. Белопасов, Е.В. Ширшова, В.П. Баклашев, Г.М. Юсубалиева**  
РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: МАЛЕНЬКИЙ КЛЮЧ  
ОТ БОЛЬШОЙ «МУЗЫКАЛЬНОЙ ШКАТУЛКИ» ..... 36
- С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, А.М. Сарана, С.В. Макаренко**  
ВАРИАНТ ОМІСRON КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 И ЕГО РАЗНОВИДНОСТИ / СУБВАРИАНТЫ ..... 50
- Т.И. Рахматуллин, М. Джайн, Л.М. Самоходская, В.А. Животов**  
ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ПЛАЗМЫ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК  
КАК СПОСОБ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... 69
- И.А. Знаменский, М.Б. Долгушин, А.А. Юрченко, Т.М. Ростовцева, М.А. Каралкина**  
ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ: ОТ ИСТОКОВ ДО ГИБРИДНОГО МЕТОДА ПЭТ/МРТ ..... 80
- Е.А. Сеницын, Е.В. Смолякова, С.С. Камышанов, К.А. Зыков**  
COVID-19: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ..... 95
- Е.А. Епифанцев, В.Ю. Грицун, А.А. Кешвединова, А.В. Смирнов, Ю.В. Иванов**  
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА I И II СТАДИИ ..... 103

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- А.В. Старостина, А.В. Сидорова, К.С. Бурлаков, М.Р. Хабазова**  
ГЛАУКОМА ПРИ СИНДРОМЕ АКСЕНФЕЛЬДА–РИГЕРА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ..... 112
- Е.А. Ахтанин, А.А. Гоев, К.У. Шукуров, П.В. Марков**  
СОЧЕТАНИЕ МУКОЦЕЛЕ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА И ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЁЗНОГО  
ХОЛЕЦИСТИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ..... 119

# journal of clinical practice

multidisciplinary peer-review medical journal

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 14, N 3 (2023)

Published since 2009. Issued quarterly

## FOUNDERS

FRCC FMBA of the Federal Medical Biological Agency  
Address: 28 Orekhovy blvd, 115682 Moscow, Russia  
WEB: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

## PUBLISHER

Eco-Vector  
Address: 3 liter A, 1H,  
Aptekarsky pereulok, 191186  
Saint Petersburg, Russia  
E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## EDITORIAL OFFICE

Executive editor: *Ulyana G. Pugacheva*  
E-mail: [upugacheva@yandex.ru](mailto:upugacheva@yandex.ru)

## SUBSCRIPTION

For print version:  
[www.journals.eco-vector.com](http://www.journals.eco-vector.com)

## OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory  
for all published articles

## PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

## INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Scopus
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory
- WorldCat

## TYPESET

complete in Eco-Vector  
Copyeditor: *M.N. Shoshina*  
Proofreader: *M.N. Shoshina*  
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*  
Managing Editor: *E.L. Lebedeva*

## Editor-in-Chief:

**Troitsky A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor,  
FRCC FMBA (Moscow, Russia);  
ORCID: 0000-0003-2143-8696

## Deputy Editor-in-Chief:

**Baklaushev V.P.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor  
Federal Center of Brain Research  
and Neurotechnologies (Moscow, Russia);  
ORCID: 0000-0003-1039-4245

## Scientific Editor:

**Smirnov A.V.**, M.D., Ph.D.,  
FRCC FMBA (Moscow, Russia);  
ORCID: 0000-0003-3897-8306

## SCIENCE SCOPE:

- **Medicine** (miscellaneous)
- **Basic Medical Science** (Molecular medicine/  
Biochemistry/Neuroscience)

## TOPICS OF THE ISSUE:

- SARS-COV-2 — new variants, etiotropic therapy
- Regulatory T cells in ischemic stroke
- Transarterial chemoembolization in the treatment  
of liver cancer

The journal is registered with Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass Media  
and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural  
Heritage Protection Law PI № FS77-38032 November, 11, 2009.

The editors are not responsible for the content of advertising  
materials.

The point of view of the authors may not coincide  
with the opinion of the editors.

Open Access, under the Creative Commons  
Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International  
License (CC BY-NC-ND 4.0).

## Cover photo:

On the left: radiologist of the Radiology department of the  
FRCC FMBA of Russia O.A. Kozlovskaya performs an MRI to  
a patient. On the right: combined PET/MRI image of the brain  
(photo from the article by I.A. Znamensky et al., pp. 80–94).  
The image was kindly provided by M.B. Dolgushin,  
Head of the Department of Radiological  
and Radionuclide Diagnostic Methods  
of the FRCC FMBA of Russia.

## EDITORIAL BOARD

### Medicine (miscellaneous)

**Abakirov M.D.**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; FRCC FMBA; Petrovsky National Research Centre of Surgery (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5842-5904

**Akimkin V.G.**, Full member of Russian Academy of Sciences, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4228-9044

**Akhpashev A.A.**, M.D., Ph.D., FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2938-5173

**Alekseev L.P.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Institute of Immunology (Moscow, Russia)

**Altynnik N.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID: 57192084869

**Averyanov A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Pulmonology Scientific Research Institute (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1031-6933

**Belopasov V.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)  
ORCID: 0000-0003-0458-0703

**Boyko A.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2975-4151

**Chernova A.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Krasnoyarsk, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Chupin A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5216-9970

**Daminov V.D.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-7141-6052

**Dundua D.P.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-7345-0385

**Ekusheva E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-3638-6094

**Ishchenko R.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7999-8955

**Ivanov Yu.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6209-4194

**Ivanova G.E.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; Federal center of brain research and neurotechnologies (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3180-5525

**Kedrova A.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1031-9376

**Khabazov R.I.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6801-6568

**Klypa T.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2732-967X

**Kopetskiy I.S.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-4723-6067

**Lazko F.L.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Buyanov City Clinical Hospital (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-5292-7930

**Lesnyak V.N.**, M.D., Ph.D., FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2739-0649

**Mally Ju.**, Dr. Habilis, Ph.D., Professor, Institute of neurorehabilitation (Sopron, Hungary)  
ORCID: 0000-0001-7299-2692

**Mamoshin A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of neurorehabilitation (Orel, Russia)  
ORCID: 0000-0002-1799-6778

**Martynov M.Y.**, Corresponding Member of the RAS, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal center of brain research and neurotechnologies (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2797-7877

**Medvedev M.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID: 57192084583

**Olesov E.E.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Clinical Center of Dentistry (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9165-2554

**Olesova V.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Orekhov P.Y.**, M.D., Ph.D., FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID 400834

**Ovechkin I.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3996-1012

**Panchenkov D.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-8539-4392

**Pisarev V.M.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research and Clinical Center for Critical Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5729-9846

**Polunina E.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-8551-0661

**Reshetov I.V.**, Full member of Russian Academy of Sciences, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov University (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-0909-6278

**Shirshova E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9193-0534

**Skvortsov D.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2794-4912

**Struchkov P.V.**, MD, PhD, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2218-7529

**Soodaeva S.K.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Pulmonology Scientific Research Institute (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6453-0017

**Trubilin V.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9123-909X

**Turuspekova S.T.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, (Almaty, Kazakhstan)  
ORCID: 0000-0002-4593-3053

**Voytenkov V.B.**, M.D., Ph.D., Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia)  
ORCID: 0000-0003-0448-7402

**Wang Guowen**, Ph.D., M.D., Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Tianjin, China)  
ORCID: 0000-0001-6549-1144

**Xin Wang**, Ph.D., First Affiliated Hospital, Army Medical University (Tianjin, China)  
ORCID: 0000-0001-9325-3194

**Zabozlaev F.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7445-8319

**Zhang Chao**, Ph.D., M.D., Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Tianjin, China)  
ORCID: 0000-0001-7096-8488

**Zotov A.S.**, M.D., Ph.D., FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2385-7456

**Zykov K.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Pulmonology Scientific Research Institute (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3385-2632

### Basic Medical Science (Molecular medicine/ Biochemistry/Neuroscience)

**Belousov V.V.**, Corresponding Member of the RAS, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Federal center of brain research and neurotechnologies (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6637-8098

**Gurina O.I.**, Corresponding Member of the RAS, Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-1066-5423

**Devichenskiy V.M.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4642-2295

**Khaitov M.R.**, Corresponding Member of the RAS, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Institute of Immunology (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4961-9640

**Kochubey A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7438-7477

**Konoplyannikov M.A.**, M.D., Ph.D., FRCC FMBA (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1180-2343

**Lutskiy D.L.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)  
ORCID: 0000-0002-1412-3322

**Pavlova G.V.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Institute of Gene Biology; Sechenov University; Burdenko Neurosurgical Institute (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-6885-6601

**Savina M.I.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID: 000000000049

**Zateyshchikov D.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Central state medical academy of department of presidential affairs (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-7065-2045

# CONTENTS

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

- A.S. Zotov, E.S. Gorbacheva, I.A. Mandel, E.R. Sakharov, O.O. Shelest, A.V. Troitsky, R.I. Khabazov**  
CARDIOPULMONARY TEST AS A COMPONENT IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION ..... 7
- A.A. Akhpashev, D.V. Skvortsov**  
INSTABILITY OF THE KNEE JOINT BEFORE AND AFTER RECONSTRUCTION OF THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT ACCORDING TO THE QUESTIONNAIRE ..... 20
- E.A. Zvezdkina, A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, S.E. Krasilnikov, T.A. Greyan, D.N. Panchenkov, Yu.A. Stepanova**  
EFFICIENCY OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION WITH DRUG-ELUTING MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF METASTATIC AND PRIMARY LIVER TUMORS ..... 27

## REVIEWS

- O.A. Zhukova, D.A. Chudakova, V.V. Belopasov, E.V. Shirshova, V.P. Baklaushev, G.M. Yusubaliev**  
Treg CELLS IN ISCHEMIC STROKE: A SMALL KEY TO A GREAT ORCHESTRION..... 36
- S.G. Shcherbak, D.A. Vologzhanin, A.S. Golota, A.M. Sarana, S.V. Makarenko**  
THE OMICRON STRAIN OF THE SARS-COV-2 CORONAVIRUS AND ITS VARIANTS..... 50
- T.I. Rakhmatullin, M. Jain, L.M. Samokhodskaya, V.A. Zhitov**  
LIQUID BIOPSY AS A METHOD FOR MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSIS OF THYROID CANCER..... 69
- I.A. Znamenskiy, M.B. Dolgushin, A.A. Yurchenko, T.M. Rostovtseva, M.A. Karalkina**  
DIAGNOSIS OF EPILEPSY: FROM THE BEGINNING TO THE NEW HYBRID PET/MR TECHNIQUE..... 80
- E.A. Sinitsyn, E.V. Smolyakova, S.S. Kamyshanov, K.A. Zykov**  
COVID-19: AN UPDATE ON THE MODERN ETIOTROPIC THERAPY METHODS FOR THE NEW CORONAVIRUS INFECTION..... 95
- E.A. Epifantsev, V.Yu. Gritsun, A.A. Keshvedinova, A.V. Smirnov, Yu.V. Ivanov**  
SURGICAL TREATMENT OF STAGE I AND II THYMUS EPITHELIAL TUMORS..... 103

## CASE REPORTS

- A.V. Starostina, A.V. Sidorova, K.S. Burlakov, M.R. Khabazova**  
GLAUCOMA IN AXENFELD–RIEGER SYNDROME. A CLINICAL CASE ..... 112
- E.A. Akhtanin, A.A. Goev, K.U. Shukurov, P.V. Markov**  
A COMBINATION OF MUCOCELE OF THE APPENDIX AND CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS: CASE REPORT ..... 119

# CARDIOPULMONARY TEST AS A COMPONENT IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

A.S. Zotov<sup>1</sup>, E.S. Gorbacheva<sup>1</sup>, I.A. Mandel<sup>1, 2</sup>, E.R. Sakharov<sup>1</sup>, O.O. Shelest<sup>1</sup>, A.V. Troitsky<sup>1</sup>, R.I. Khabazov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** Patients with heart failure with preserved ejection fraction account for more than half of all hospitalizations because of heart failure. On the other hand, atrial fibrillation and heart failure are quite often diagnosed together and one disease influences the development of the other. Timely and accurate diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction is the basis for effective treatment of this category of patients. In 2019, the HFA-PEFF algorithm of diagnosis heart failure with preserved ejection fraction (including patients with atrial fibrillation) was proposed. However, the algorithm implies cardiac catheterization in patients at intermediate risk, which involves certain difficulties and cannot be used in routine practice. As an alternative to cardiac catheterization in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction, we proposed a noninvasive diagnostic method — cardiopulmonary test. However, the value of cardiopulmonary test technique has not been conclusively studied, especially in patients with a combination of chronic heart failure and atrial fibrillation. **Aim:** The aim of the study was to evaluate the role of the cardiopulmonary test in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with atrial fibrillation. **Methods:** 138 patients with atrial fibrillation were included in our study. Using HFA-PEFF algorithm (algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction) all patients were initially divided into 3 groups: low probability of heart failure — 23 patients, intermediate probability — 96 and high probability — 19 patients. The stress-test allowed to precisely assess of patients at intermediate risk and finally form the groups: Group 1 without heart failure, 85 patients (61.6%); Group 2 patients with heart failure and preserved ejection fraction, 53 patients (38.4%). The next diagnostic stage was cardiopulmonary test. **Results:** During cardiopulmonary test, the anaerobic exercise threshold was 6.8 and 4.85 METs for the first and second groups, respectively ( $p < 0.001$ ), reflecting lower exercise tolerance in the second group of patients. Analysis of variance (ANOVA) demonstrated a statistically significant increase in pro-BNP levels with a decrease in peak  $VO_2$  ( $p < 0.001$ ). Also, analysis of variance demonstrated a significant statistical difference with respect to systolic pulmonary artery pressure in the subgroups with severely, moderately reduced oxygen consumption and in the group with normal peak  $VO_2$  ( $p = 0.01$ ). ROC analysis determined a peak  $VO_2$  of 20 ml/kg/min, above which the HFA-PEFF algorithm was unlikely to detect heart failure (AUC 0.73; confidence interval 0.65–0.82;  $p = 0.043$ ; sensitivity 85%; specificity 51%). **Conclusion:** The cardiopulmonary test is a reliable instrumental non-invasive method in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction.

**Keywords:** atrial fibrillation; chronic heart failure; cardiopulmonary test; ergospirometry.

## For citation:

Zotov AS, Gorbacheva ES, Mandel IA, Sakharov ER, Shelest OO, Troitsky AV, Khabazov RI. Cardiopulmonary Test As A Component in the Diagnostic Algorithm for Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):7–19. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112301>

Submitted 02.11.2022

Revised 01.12.2022

Published 07.06.2023



# КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ ТЕСТ КАК КОМПОНЕНТ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.С. Зотов<sup>1</sup>, Е.С. Горбачева<sup>1</sup>, И.А. Мандель<sup>1,2</sup>, Э.Р. Сахаров<sup>1</sup>, О.О. Шелест<sup>1</sup>, А.В. Троицкий<sup>1</sup>, Р.И. Хабазов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научный центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** На долю пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса приходится более половины всех госпитализаций по поводу сердечной недостаточности как таковой. С другой стороны, фибрилляцию предсердий и сердечную недостаточность часто диагностируют совместно, и одно заболевание влияет на развитие другого. Своевременная и точная диагностика сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса является основой эффективного лечения этой категории пациентов. В 2019 году Европейской ассоциацией кардиологов был предложен алгоритм HFA-PEFF по диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, в том числе у пациентов с фибрилляцией предсердий. Алгоритм подразумевает также катетеризацию сердца у пациентов промежуточного риска, что сопряжено с определенными трудностями и не может использоваться в рутинной практике. В качестве альтернативы катетеризации сердца при диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса нами был предложен неинвазивный метод диагностики — кардиопульмональный тест, однако ценность методики окончательно не изучена, тем более у пациентов с фибрилляцией предсердий. **Цель исследования** — оценить роль кардиопульмонального тестирования в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий. **Методы.** В исследование включено 138 пациентов с фибрилляцией предсердий. Используя алгоритм HFA-PEFF (алгоритм диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка), все пациенты изначально были разделены на 3 группы: с низкой ( $n=23$ ), умеренной ( $n=96$ ) и высокой ( $n=19$ ) вероятностью сердечной недостаточности. Проведение стресс-теста позволило прецизионно оценить пациентов с промежуточным риском и окончательно сформировать группы: 1-я группа — пациенты без сердечной недостаточности ( $n=85$ ; 61,6%); 2-я группа — пациенты с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса ( $n=53$ ; 38,4%). Следующим диагностическим этапом было проведение кардиопульмонального тестирования. **Результаты.** При проведении кардиопульмонального теста порог анаэробной нагрузки составил 6,8 и 4,85 METs для 1-й и 2-й группы соответственно ( $p < 0,001$ ), что отражает более низкую толерантность к физической нагрузке во 2-й группе больных. Дисперсионный анализ (ANOVA) продемонстрировал статистически значимое повышение уровня pro-BNP при снижении пикового значения  $VO_2$  ( $p < 0,001$ ). Было также показано значимое статистическое различие в отношении систолического давления в легочной артерии в подгруппах с выраженным, умеренно сниженным потреблением кислорода и в группе с нормальным пиковым  $VO_2$  ( $p=0,01$ ). Проведенный ROC-анализ определил значение пикового  $VO_2$  — 20 мл/кг в минуту, выше которого вероятность постановки диагноза сердечной недостаточности с использованием алгоритма HFA-PEFF будет маловероятной (AUC 0,73; доверительный интервал 0,65–0,82;  $p=0,043$ ; чувствительность 85%; специфичность 51%). **Заключение.** Кардиопульмональный тест является надежным неинвазивным инструментальным методом диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность; кардиопульмональный тест; эргоспирометрия.

**Для цитирования:**

Зотов А.С., Горбачева Е.С., Мандель И.А., Сахаров Э.Р., Шелест О.О., Троицкий А.В., Хабазов Р.И. Кардиопульмональный тест как компонент в диагностическом алгоритме определения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Клиническая практика*. 2023;14(3):7–19.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112301>

Поступила 02.11.2022

Принята 01.12.2022

Опубликована 07.06.2023

## BACKGROUND

More than half of heart failure (HF) hospitalizations are due to patients with preserved ejection fraction [1]. Atrial fibrillation (AF) and CH are often diagnosed together, and one disease can influence the development of the other [2–4].

A timely and accurate diagnosis of HF with preserved ejection fraction is crucial for effective treatment of this patient population. In 2019, the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA/ESC) proposed an algorithm for diagnosing HF, which is also applicable to patients with AF [5].

The use of the “new” diagnostic algorithm, rather than the H2FPEF algorithm [6], enables accurate diagnosis of HF with preserved ejection fraction. However, the algorithm requires cardiac catheterization in intermediate-risk patients, which presents certain challenges and is unsuitable for routine use. As an alternative to cardiac catheterization for diagnosing HF with preserved ejection fraction, we propose cardiopulmonary testing (ergospirometry), a noninvasive diagnostic method.

Ergospirometry, also called cardiopulmonary test, is a stress test that evaluates the reaction and interaction of the cardiovascular and respiratory systems and the metabolic response of the body to physical exercise. Gas exchange parameters, such as oxygen consumption, carbon dioxide release, and minute ventilation, are monitored during the test. Additionally, the patient’s well-being, blood pressure, and electrocardiogram (ECG) are monitored [7]. The 2019 ESC guidelines state that a decrease in peak oxygen consumption ( $VO_2$ )  $<20$  mL/kg per minute and/or an increase in minute ventilation to volume of  $CO_2$  extracted ( $VE/VCO_2$ )  $>30$  are predictors of high risk and confirm HF [5].

The value of the cardiopulmonary test has not been definitively studied [5, 8], especially in patients with HF combined with AF. In our study, we evaluated the

cardiopulmonary test as a component in the diagnostic algorithm for determining HF with preserved ejection fraction in patients with AF and its prognostic role in cardiac surgery practice.

**This study aimed** to evaluate the role of cardiopulmonary testing in the diagnosis of HF with preserved left ventricular ejection fraction in patients with AF.

## METHODS

### Study design

A nonrandomized, uncontrolled, single-center pilot study was conducted prospectively.

### Eligibility criteria

*The inclusion criteria* were an AF diagnosis, patient age over 18 years, normal serum thyroid hormone levels, and preserved left ventricular ejection fraction.

*The inclusion criteria* excluded patients who refused to participate, were under 18 years old, had a reduced left ventricular ejection fraction according to ECHO-CG, had systemic inflammatory diseases of connective tissue (such as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus), had a malignant oncological process, or had musculoskeletal diseases that impaired their self-care.

*The exclusion criteria* included chronic infectious processes, contraindications to anticoagulant therapy, thyroid disease accompanied by hypo- or hyperthyroidism, and thrombosis of the left atrial appendage.

### Settings

The study involved 138 patients with persistent AF and preserved left ventricular ejection fraction. All participants provided written consent to participate in the study. This study was conducted at the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia.

### Duration of the study

The study was conducted from 2021 to 2022.

### Description of the medical intervention

Table 1 presents demographic characteristics. Patients diagnosed with HF were older than those in group 1. The other demographic characteristics were comparable between the groups.

Table 2 shows the clinical characteristics of the patients. All patients were diagnosed with AF.

Upon admission to the hospital, all patients underwent laboratory and instrumental investigations, including general and biochemical blood tests, N-terminal brain pro-hormone natriuretic peptide (NT pro-BNP), chest X-ray, electrocardiogram (ECG), transthoracic echocardiography (Table 3), and cardiopulmonary testing. If required, transesophageal echocardiography, coronarography, and other investigative methods were performed.

The next step in the diagnosis was cardiopulmonary exercise testing. A treadmill was used with changes in running speed and a track incline according to the Bruce protocol (Table 4) [9]. Criteria for discontinuing exercise testing include angina or chest pain, ischemia or arrhythmia on ECG, systolic blood pressure >250 mm Hg or diastolic blood pressure >120 mm Hg, decrease in blood pressure >20 mmHg from the highest value during testing, oxygen desaturation <80%, weakness, dizziness, impaired consciousness, or signs of respiratory failure [11, 11].

### Ethical review

The study received approval from the local ethical committee of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia, as evidenced by extracts from protocols no. 9, 2021, and no. 8, 2022.

Table 1

#### Demographic characteristics of patients

Index	Group 1 (n=85)	Group 2 (n=53)	p
Age, years	<b>59</b> (55; 65)	<b>65</b> (62; 69.3)	<b>&lt;0.01</b>
Gender, male/female*	67 (78.8%) / 18 (21.2%)	37 (69.8%) / 16 (30.2%)	>0.05
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	30 (27.5; 33)	29 (28; 32)	>0.05
Body surface area, m <sup>2</sup>	2.08 (1.93; 2.23)	2.04 (1.86; 2.18)	>0.05

**Note:** Quantitative data are presented as Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), where Me is median, Q<sub>1</sub> and Q<sub>3</sub> are lower and upper quartiles, respectively; \* data are presented as absolute values (percentages). In tables 1–3, 5, indicators are highlighted in bold, when comparing which a statistically significant difference was determined.

Table 2

#### Clinical characteristics of patients

Index	Group 1 (n=85)	Group 2 (n=53)	p
History of arrhythmia, years	4 (2; 7.75)*	6 (2.75; 10)*	>0.05
Arterial hypertension, n (%)	65 (76.5)	44 (83)	>0.05
Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	7 (8.2)	8 (15.1)	>0.05
History of percutaneous coronary intervention, n (%)	7 (8.2)	8 (15.1)	>0.05
Acute cerebral circulatory disorder Transient ischemic attack, n (%)	6 (7)	10 (18.7)	>0.05
History of thromboembolic complications, n (%)	-	1 (1.9)	>0.05
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	2 (2.3)	4 (7.5)	>0.05
Brachiocephalic artery atherosclerosis, n (%)	13 (15.3)	9 (17)	>0.05
Atherosclerosis of the lower limb arteries, n (%)	3 (3.5)	6 (11.3)	>0.05
Diabetes mellitus, n (%)	10 (11.8)	10 (18.7)	>0.05
Kidney pathology, n (%)	27 (31.8)	14 (26.4)	>0.05
History of catheter ablation, n (%)	<b>36 (42.3)</b>	<b>8 (15.1)</b>	<b>&lt;0.05</b>

End of Table 2

Index	Group 1 (n=85)	Group 2 (n=53)	p
Atrial fibrillation form, n (%)			
• Paroxysmal	<b>78 (92.8)</b>	<b>36 (67.9)</b>	<b>&lt;0.05</b>
• Persistent	7 (8.2)	5 (9.4)	>0.05
• Long persistent	-	<b>12 (22.6)</b>	<b>&lt;0.05</b>
EHRA index, n (%)			
• I	<b>49 (57.6)</b>	<b>20 (37.7)</b>	<b>&lt;0.05</b>
• II	<b>27 (31.8)</b>	<b>26 (49.1)</b>	<b>&lt;0.05</b>
• III	9 (10.6)	7 (13.2)	>0.05
NYHA functional class, n (%)			
• NYHA 0	<b>22 (25.9)</b>	<b>5 (9.4)</b>	<b>&lt;0.05</b>
• NYHA I	23 (27)	15 (28.3)	>0.05
• NYHA II	39 (45.9)	32 (60.4)	>0.05
• NYHA III	1 (1.2)	1 (1.9)	>0.05

**Note:** Data are presented as absolute values (percentages), p value was calculated by Mann–Whitney or  $\chi^2$  method and Fisher exact test depending on data type; \* quantitative data are presented as Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), where Me — median, Q<sub>1</sub> and Q<sub>3</sub> — lower and upper quartiles, respectively. EHRA — European Heart Rhythm Association atrial fibrillation symptom rating scale; NYHA — New York classification of functional class of heart failure.

Table 3

## Data of instrumental and laboratory examination methods

Echocardiography and NT-proBNP	Group 1 (n=85)	Group 2 (n=53)	p
LV ejection fraction, %	60 (56.5; 63)	60 (57; 63)	>0.05
LA Indexed volume, mL/m <sup>2</sup>	<b>31 (26; 34)</b>	<b>40 (34.8; 46.6)</b>	<b>&lt;0.001</b>
LV end-diastolic volume, mL	104 (90; 121)	100.5 (85.8; 121.8)	>0.05
LV end-systolic volume, mL	37 (32; 45)	36.5 (31.8; 49.5)	>0.05
LV end-diastolic dimension, cm	5 (4.7; 5.3)	5 (4.6; 5.23)	>0.05
LV end-systolic dimension, cm	3.2 (2.8; 3.45)	3.4 (2.9; 3.6)	>0.05
LV myocardial mass index, g/m <sup>2</sup>	79 (66.5; 92.5)	80 (66; 90)	>0.05
Pressure in the pulmonary arteries, mmHg	<b>25 (20; 29.5)</b>	<b>34 (26.8; 43.3)</b>	<b>&lt;0.001</b>
E/e', cm/sec	9.5 (8; 11.9)	10 (8.5; 14)	>0.05
Indexed right atrial volume, mL/m <sup>2</sup>	<b>22 (19; 26)</b>	<b>29.5 (23; 36.6)</b>	<b>&lt;0.001</b>
TAPSE, cm	<b>2 (1.8; 2.1)</b>	<b>1.78 (1.6; 2)</b>	<b>0.027</b>
NT-proBNP, pg/mL	<b>102.6 (68.12; 208.6)</b>	<b>483 (264.8; 794.1)</b>	<b>&lt;0.001</b>

**Note:** Quantitative data are presented as Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), where Me is the median, Q<sub>1</sub> and Q<sub>3</sub> are the lower and upper quartiles, respectively; p-value between groups calculated by the Mann–Whitney method. LV — left ventricle; LA — left atrium; E/e' — ratio of peak velocities of early transmitral blood flow and early diastolic movement of the mitral ring; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion; NT-proBNP — N-terminal brain prohormone natriuretic peptide.

Table 4

## Bruce protocol for cardiopulmonary testing

Step, no.	Speed, km/h	Lift angle, %	Duration, min
1	2.7	10	3
2	4.0	12	3
3	5.5	14	3
4	6.8	16	3
5	8.0	18	3
6	8.9	20	3
7	9.7	22	3

### Statistical analysis

The SPSS 28.0.0.0 software package (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) was used for data analysis. Quantitative data were presented as median (Me) and quartiles (25%; 75%), and categorical data were presented as absolute number (n) and proportion (%). Analysis of variance (ANOVA) was performed. The Mann–Whitney U test was used to compare two independent groups, whereas the Kruskal–Wallis test was used for three independent groups. For categorical features, the  $\chi^2$  test with Yates correction and Fisher's exact test were used. The discriminatory ability and reliability of peak oxygen consumption in determining HF, as well as the sensitivity and specificity of this factor, was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis. Statistical significance was established at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

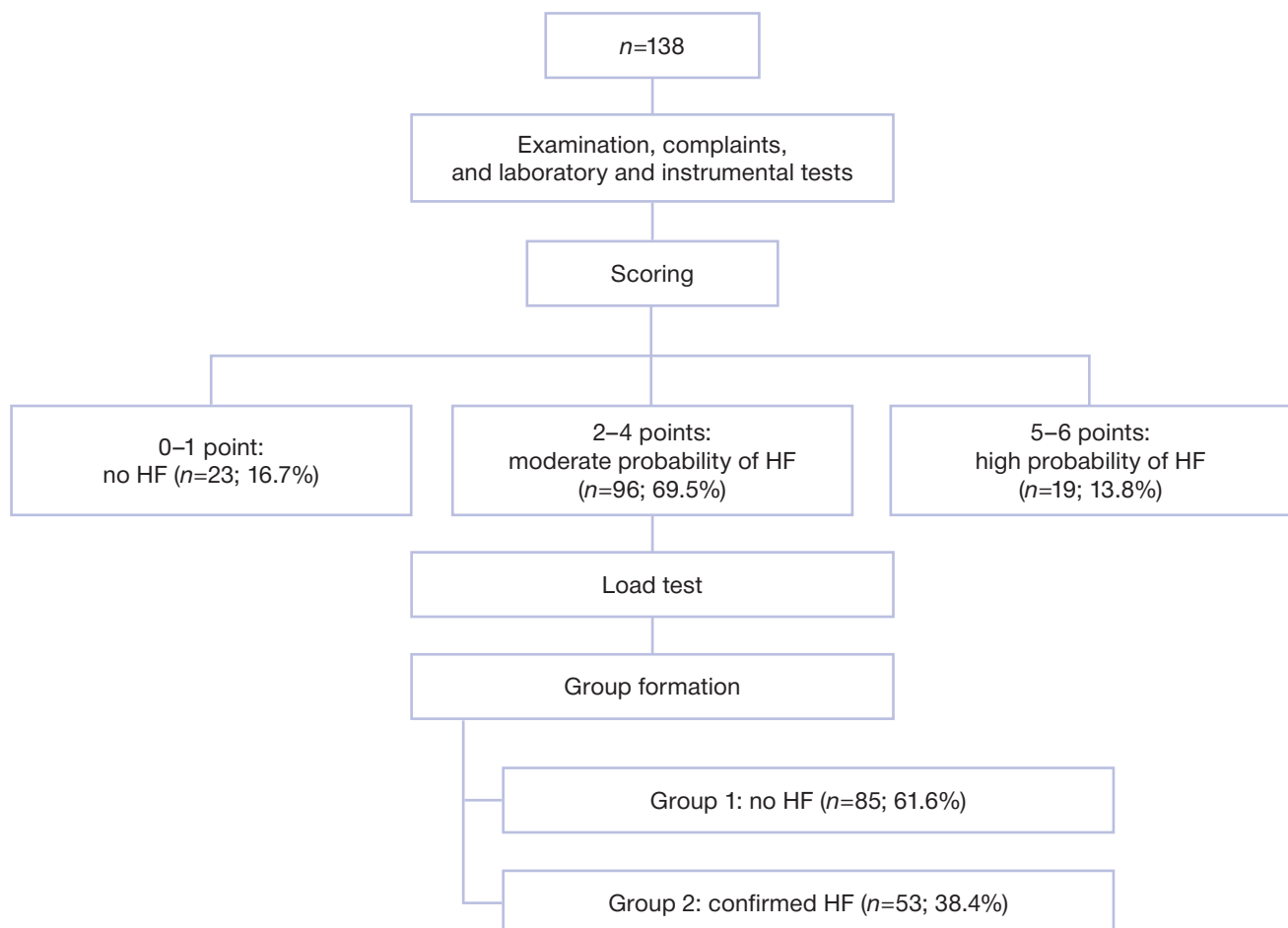
### Objects (participants) of the study

The study included 138 patients with AF who received FMBA treatment in 2021. The majority of patients had

a history of surgical intervention at our clinic and underwent repeated postoperative examination and health monitoring. All patients were diagnosed with AF and had a normal left ventricular ejection fraction. The HFA-PEFF algorithm (Heart Failure Association Pretest assessment, Echocardiography and natriuretic peptide, Functional testing, Final etiology) was used to initially divide the patients into three groups based on their probability of developing HF: low ( $n=23$ ), moderate ( $n=96$ ), and high ( $n=19$ ). An additional stress test was conducted to accurately evaluate patients with intermediate risk (2–4 points) and finalize the groups. Group 1 comprised 85 patients without HF (61.6%), and group 2 involved 53 patients with HF and preserved ejection fraction (38.4%) (Fig. 1).

### Main results of the study

Clinical data analysis showed that patients in group 2 (with HF) were generally older than those in group 1. Additionally, this group had a higher number of patients with persistent and long-term persistent AF, a longer history of AF, and a higher frequency of



**Fig. 1.** Diagnostic algorithm of heart failure with preserved ejection fraction in patients with atrial fibrillation. HF — heart failure.

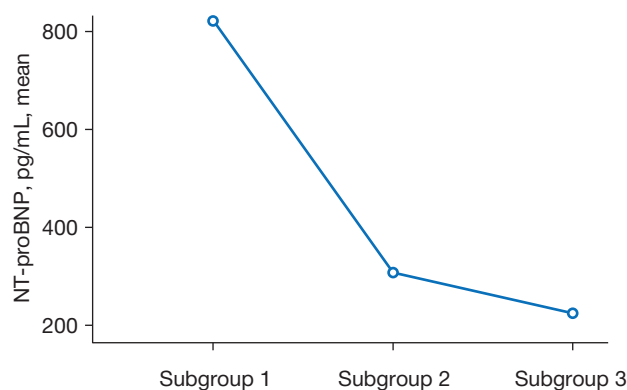
dyspnea complaints during minimal and moderate physical activity (79.2% vs. 43.5% in group 1,  $p < 0.05$ ).

When evaluating laboratory and instrumental investigations, most patients in group 2 were found to have atriomegaly of various degrees of severity and pulmonary hypertension.

Furthermore, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), which indirectly indicates right ventricular contractility, was diagnosed below 1.7 in 11.8% and 24.5% of patients in groups 1 and 2, respectively ( $p < 0.05$ ). Additionally, the NT-proBNP level was significantly higher in group 2 with a median of 483 pg/mL compared with 102.6 pg/mL in group 1.

Table 5 shows statistically significant differences between the groups for each indicator of the cardiopulmonary test. Remarkably, group 2 reached the maximum threshold of anaerobic load at a lower load than group 1: 4.85 vs. 6.8 METs (metabolic equivalents), respectively ( $p < 0.001$ ), indicating a lower exercise tolerance.

Moreover, several calculations were performed on the entire patient sample. The patients were divided into three subgroups based on their peak oxygen consumption using ANOVA. Group 1 consisted of patients with peak  $VO_2$  levels  $< 17$  mL/kg /min, group 2 included patients with levels between 17 and 20 mL/kg /min, and group 3 included patients with



**Fig. 2.** Relationship between peak oxygen consumption and NT-proBNP levels (mean values) ( $p < 0.001$ ). NT-proBNP — N-terminal brain prohormone natriuretic peptide;  $VO_2$  — oxygen consumption.

levels  $> 20$  mL/kg /min, which is considered normal (Table 6). We analyzed the works of our foreign colleagues [8] and adopted their division into ranks, while considering the presence of AF in all patients.

Figure 2 shows that the level of NT-proBNP significantly increases as peak  $VO_2$  decreases ( $p < 0.001$ ). This means that the more pronounced the CH phenomena, the more severe the metabolic disorders in the patient's body and the greater the decrease in peak oxygen consumption. In contrast, the patients in the second group (oxygen consumption from 17 to

Table 5

**Results of the cardiopulmonary test in the studied groups**

Index	Group 1 (n=85)	Group 2 (n=53)	p
$VO_2$ peak, mL/kg / min	24.79 (21.72; 29.32)*	16.86 (14.81; 19.83)*	$< 0.001$
VE/ $VCO_2$	30.4 (27.9; 33)*	35.5 (31.1; 39.6)*	$< 0.001$
Anaerobic metabolic threshold: maximum anaerobic exercise limit, METs	6.8 (6.2; 7.95)*	4.85 (4.18; 5.6)*	$< 0.001$
Change in both indices in one patient ( $VO_2$ ; VE/ $VCO_2$ ), n (%)	5 (5.9)	37 (69.8)	$< 0.001$

**Note:** p-value between groups calculated by Mann–Whitney method or  $\chi^2$  and Fisher's exact test depending on the type of data; \* quantitative data are presented as Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), where Me is the median, Q<sub>1</sub> and Q<sub>3</sub> are the lower and upper quartiles, respectively;  $VO_2$  — oxygen consumption; VE/ $VCO_2$  — minute ventilation/carbon dioxide production.

Table 6

**Analysis of variance: Testing of significance differences between  $VO_2$  peak and pro-BNP**

$VO_2$ peak, mL/kg / min	Number of patients, n	pro-BNP, pg/mL		
		25th	50th (median)	75th
Subgroup 1 ( $< 17$ )	27	271.80	488.30*	1368.75
Subgroup 2 (17–20)	21	102.06	231.45	459.60
Subgroup 3 ( $> 20$ )	90	72.54	129.70	285.55

**Note:** \* With a decrease in  $O_2$  consumption (1 subgroup), the level of NT-proBNP was significantly increased in relation to 2 and 3 subgroups.  $VO_2$  — oxygen consumption; NT-proBNP — N-terminal brain prohormone natriuretic peptide.

Table 7

**Analysis of variance: testing the significance of differences between VO<sub>2</sub> peak and pulmonary artery pressure**

VO <sub>2</sub> peak, mL/kg / min	Number of patients, <i>n</i>	Pressure in the PA, mmHg		
		25th	50th (median)	75th
Subgroup 1 (<17)	27	29.0	34.0*	43.5
Subgroup 2 (17–20)	21	21.25	28.0	40.0
Subgroup 3 (>20)	90	20.0	25.5	30.0

**Note:** \* In the 1st subgroup the pressure in the pulmonary arteries was significantly higher in relation to the 2nd and 3rd subgroups of patients. VO<sub>2</sub> — oxygen consumption; PA — pulmonary arteries.

20 mL/kg per minute) showed a moderate increase in NT-proBNP (median 231.45 pg/mL). According to ESC recommendations, this level is acceptable for patients with AF and does not always indicate HF [12]. However, 13 patients with confirmed HF were included in this group of variance analysis (i.e., VO<sub>2</sub> peak value was 17–20 mL/kg /min).

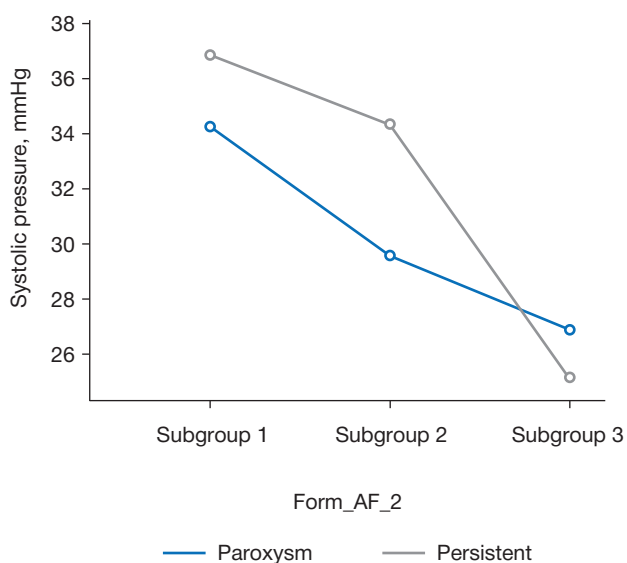
ANOVA showed a statistically significant difference ( $p=0.01$ ) in pulmonary artery systolic pressure between the groups with markedly and moderately reduced oxygen consumption and the group with normal peak VO<sub>2</sub> (Table 7). In the group with reduced peak oxygen consumption <17 mL/kg per minute, pulmonary artery pressure was significantly higher in both persistent and paroxysmal forms of AF (Fig. 3).

### DISCUSSION

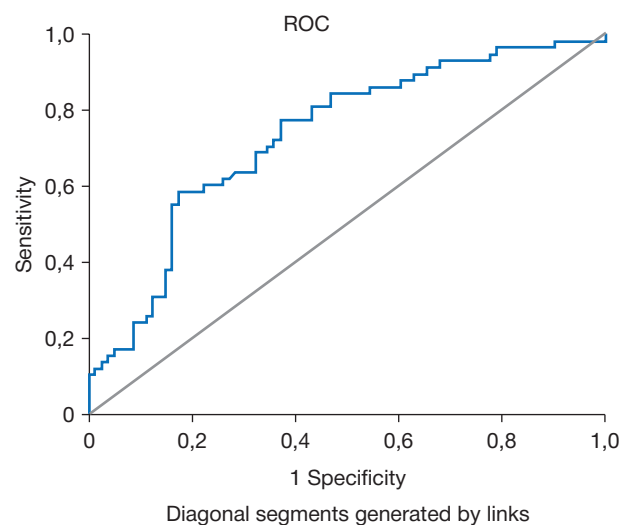
The ANOVA showed that peak oxygen consumption decreases as the NT-proBNP level and

pressure in the pulmonary artery system increase. The pathognomonic sign of diastolic dysfunction is an increase in pressure in the left atrium. As HF progresses, there is a decrease in tolerance to physical load, which is manifested by an increase in NT-proBNP levels in laboratory tests and an increase in pulmonary artery pressure in instrumental tests. This decrease in tolerance leads to unsatisfactory results in cardiopulmonary testing. The data obtained reveal that ergospirometry is a reliable diagnostic method for HF with preserved ejection fraction and are feasible in patients with AF.

ROC analysis showed that a peak VO<sub>2</sub> >20 mL/kg per minute would make a diagnosis of CH using the HFA-PEFF algorithm unlikely. Based on our calculations, the cutoff point for peak VO<sub>2</sub> was 20 mL/kg /min with an AUC of 0.73, a 95% confidence interval of 0.65–0.82, and a  $p$ -value of 0.043. The sensitivity was 85% and the specificity was 51% (Fig. 4).



**Fig. 3.** Relationship between peak oxygen consumption and pulmonary artery pressure ( $p=0.01$ , Scheffe test). AF — atrial fibrillation.



**Fig. 4.** Diagnosis of heart failure by peak oxygen consumption (VO<sub>2</sub>).

As stated in the 2019 ESC guidelines, confirmation of HF requires a reduction in peak oxygen consumption ( $VO_2$ ) of  $<20$  mL/kg /min [5].

Diagnosing HF with preserved ejection fraction can be challenging, as even recent large studies have recognized [13]. This is often because dyspnea, a common symptom of HF, may be mild and only triggered by significant exercise in patients with preserved ejection fraction and suspected HF. Additionally, dyspnea may be misattributed to other cardiovascular or pulmonary conditions or obscured by obesity [13]. Patients with HF and preserved ejection fraction have a very poor prognosis [14–16].

A recent meta-analysis found that patients with AF and reduced ejection fraction had significantly higher all-cause mortality than those with preserved myocardial contractility; however, the risk of stroke and rates of hospitalization for HF were similar in both groups [17]. Furthermore, the study showed that AF is common in patients with HF and is associated with higher mortality and repeated hospitalizations, including those for HF progression [18].

The challenge of diagnosing HF, coupled with the poor prognosis of the disease, requires an aggressive treatment approach, including surgery, for this patient population [19]. Therefore, the diagnosis of HF with preserved ejection fraction in patients with AF is a critical issue.

The HFA/ESC recommendations mention the use of ergospirometry as a method to objectively assess the decrease in physical performance and distinguish cardiac and noncardiac causes of dyspnea. However, the value of cardiopulmonary testing has not been definitively studied, especially in patients with a combination of HF and confirmed AF.

Our study found that cardiopulmonary test can diagnose HF with preserved ejection fraction in patients with AF. ANOVA revealed a significant decrease in peak  $VO_2$  as HF progressed, which was associated with increasing pro-BNP levels and pulmonary artery pressure.

ROC analysis showed that  $VO_2$  peak values above a certain threshold make the presence of CH in a patient unlikely. In our study, the value was 20 mL/kg /min with an AUC of 0.73, a confidence interval of 0.65–0.82, and a  $p$ -value of 0.043. The sensitivity was 85% and the specificity was 51%. Our foreign colleagues [5, 8] obtained similar results.

Based on the aforementioned information, we conclude that the cardiopulmonary test is a dependable

diagnostic tool for HF with preserved ejection fraction. Our study successfully demonstrated the effectiveness of this method in patients with both HF and AF, which had not been previously reported. Furthermore, the method can be applied in patients with intermediate risk using the new HF diagnostic algorithm, HFA-PEFF. Based on current recommendations, intermediate-risk patients are typically subjected to cardiac probing, which may not be practical in routine clinical practice. Performing cardiopulmonary testing in this patient population can help identify the presence of HF or rule out the diagnosis.

Ergospirometry may be useful in cardiac surgery. If a patient with AF and HF has a  $VO_2$  peak  $<20$  mL/kg /min, it may indicate a high-risk group and warrant an aggressive surgical approach.

Therefore, we recommend modifying the HFA-PEFF algorithm for diagnosing HF in patients with AF. If intermediate risk is present, cardiopulmonary testing is warranted (Fig. 5).

## CONCLUSIONS

Our study demonstrates that ergospirometry can be a reliable alternative to invasive testing and the 6-min walk test, providing valuable information for clinicians. Cardiopulmonary testing is a reliable aid in diagnosing HF in patients with preserved ejection fraction.

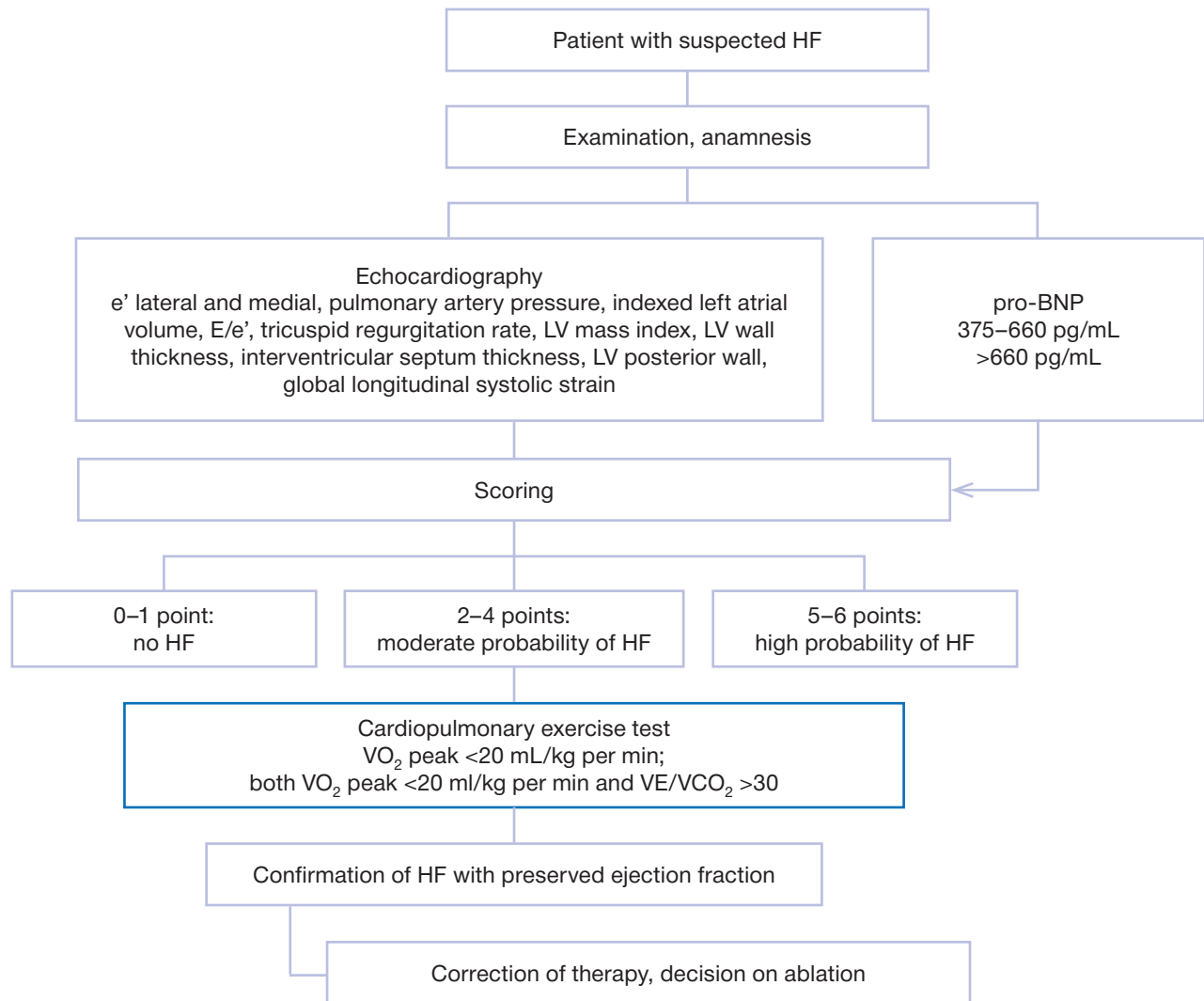
## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was funded by Federal Scientific and Clinical Centre of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** A.S. Zotov — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; E.S. Gorbacheva — performing cardiopulmonary testing, writing the text of the article; I.A. Mandel — methodological support, statistical processing; E.R. Sakharov, O.O. Shelest — search and analytical work; A.V. Troitsky, R.I. Khabazov — discussion of the results of the study, general management. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.





**Fig. 5.** Algorithm for diagnosing heart failure [5]: Use of cardiopulmonary testing to confirm heart failure in patients with atrial fibrillation. HF — heart failure; LV — left ventricle; e' — early diastolic speed of the mitral ring; E/e' — ratio of peak velocities of early transmitral blood flow and early diastolic movement of the mitral ring; pro-BNP — brain natriuretic peptide;  $VO_2$  — oxygen consumption;  $VE/VCO_2$  — minute ventilation/carbon dioxide production.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А.С. Зотов — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Е.С. Горбачева — проведение кардиопульмонального тестирования, написание текста

статьи; И.А. Мандель — методологическое обеспечение, статистическая обработка; Э.Р. Сахаров, О.О. Шелест — поисково-аналитическая работа; А.В. Троицкий, Р.И. Хабазов — обсуждение результатов исследования, общее руководство. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular

- dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Failure*. 2016;18(3):242–252. doi: 10.1002/ejhf.483
2. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;(203):660–666. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.220
  3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
  4. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(4):348–357. doi: 10.1177/2048872619894255
  5. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;22(3):391–412. doi: 10.1002/ejhf.1741
  6. Paulus WJ. H2FPEF score: at last, a properly validated diagnostic algorithm for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):871–873. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711
  7. Postnikova LB, Gudim AL, Kostrov VA, et al. Diagnostic possibilities of cardiopulmonary stress testing in patients with sarcoidosis. *Pulmonology*. 2019;28(6):736–745. (In Russ). Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Костров В.А., и др. Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом // Пульмонология. 2019. Т. 28, № 6. С. 736–745. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-736-745
  8. Reddy YN, Olson TP, Obokata M, et al. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):665–675. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.003
  9. Kropotov SP, Kabanov MV, Mordovin IS, et al. Load protocols for testing physical performance by the method of spirometry. *Biotechnosphere*. 2014;(1-2):12–17. (In Russ). Кропотов С.П., Кабанов М.В., Мордовин И.С., и др. Нагрузочные протоколы при тестировании физической работоспособности методом спироэргометрии // Биотехносфера. 2014. № 1-2. С. 12–17.
  10. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Res Crit Care Med*. 2003;167(10):1451; author reply 1451. doi: 10.1164/ajrccm.167.10.950
  11. Rassouli F, Thurnheer R. Spiroergometrie--indikation, durchführung und interpretation. *Swiss Med Forum*. 2015; 15(1415):315–321. doi: 10.4414/smf.2015.02227
  12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2022;24(1): 4–131. doi: 10.1002/ejhf.2333
  13. Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J, et al. Natriuretic peptides as inclusion criteria in clinical trials: A JACC: heart failure position paper. *Heart Failure*. 2020;8(5):347–358. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.010
  14. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3): 399–410. doi: 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12
  15. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New En J Med*. 2006;355(3):251–259. doi: 10.1056/NEJMoa052256
  16. Mountantonakis SE, Grau-Sepulveda MV, Bhatt DL, et al. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure: An analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):191–201. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965681
  17. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;(203):660–666. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.220
  18. Khazanie P, Liang L, Qualls LG, et al. Outcomes of medicare beneficiaries with heart failure and atrial fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2014;2(1):41–48. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.002
  19. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, et al. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from get with the guidelines--heart failure. *J Am Heart Association*. 2019;8(24): e011560. doi: 10.1161/JAHA.118.011560

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Aleksandr S. Zotov**, MD, PhD;  
 address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;  
 ORCID: 0000-0003-0494-0211;  
 eLibrary SPIN: 9315-6570; e-mail: zotov.alex.az@gmail.com

Co-authors:

**Elena S. Gorbacheva**;  
 ORCID: 0000-0002-9266-356X;  
 eLibrary SPIN: 2351-1294;  
 e-mail: gorbacheva.ges@gmail.com

**Irina A. Mandel**, MD, PhD;  
 ORCID: 0000-0001-9437-6591;  
 eLibrary SPIN: 7778-2184; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com

**Emil R. Sakharov**;  
 ORCID: 0000-0003-1057-2777;  
 eLibrary SPIN: 6744-9462; e-mail: sakharoom@gmail.com

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Зотов Александр Сергеевич**, к.м.н.;  
 адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;  
 ORCID: 0000-0003-0494-0211;  
 eLibrary SPIN: 9315-6570; e-mail: zotov.alex.az@gmail.com

Соавторы:

**Горбачева Елена Сергеевна**;  
 ORCID: 0000-0002-9266-356X;  
 eLibrary SPIN: 2351-1294;  
 e-mail: gorbacheva.ges@gmail.com

**Мандель Ирина Аркадьевна**, к.м.н.;  
 ORCID: 0000-0001-9437-6591;  
 eLibrary SPIN: 7778-2184; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com

**Сахаров Эмиль Романович**;  
 ORCID: 0000-0003-1057-2777;  
 eLibrary SPIN: 6744-9462; e-mail: sakharoom@gmail.com

**Oleg O. Shelest;**

ORCID: 0000-0002-0087-9049;

eLibrary SPIN: 1195-2022; e-mail: toshelest@gmail.com

**Aleksandr V. Troitskiy, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);**

ORCID: 0000-0003-2143-8696;

eLibrary SPIN: 2670-6662; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com

**Robert I. Khabazov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);**

ORCID: 0000-0001-6801-6568;

eLibrary SPIN: 8264-7791; e-mail: khabazov119@gmail.com

**Шелест Олег Олегович;**

ORCID: 0000-0002-0087-9049;

eLibrary SPIN: 1195-2022; e-mail: toshelest@gmail.com

**Троицкий Александр Витальевич, д.м.н.;**

ORCID: 0000-0003-2143-8696;

eLibrary SPIN: 2670-6662; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com

**Хабазов Роберт Иосифович, д.м.н.;**

ORCID: 0000-0001-6801-6568;

eLibrary SPIN: 8264-7791; e-mail: khabazov119@gmail.com

# НЕСТАБИЛЬНОСТЬ КОЛЕННОГО СУСТАВА ДО И ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ ПО ДАННЫМ АНКЕТИРОВАНИЯ

А.А. Ахпашев<sup>1</sup>, Д.В. Скворцов<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Нестабильность коленного сустава после разрыва передней крестообразной связки в последние десятилетия приобрела у отечественных ортопедов характер мема с очень широким употреблением и смыслом. **Цель исследования.** В данном исследовании мы попытались выяснить, насколько часто феномен нестабильности имеет место, и как он может быть связан с травмой сустава. **Методы.** Использован метод опроса (анкетирование пациентов на первичном ортопедическом приёме и после хирургической реконструкции). **Результаты.** Собранные у 433 пациентов с верифицированным разрывом передней крестообразной связки данные показали, что ощущение неустойчивости в коленном суставе испытывали 77% пациентов, не испытывали совсем — 19%. Проанкетирован 71 пациент из 297 с артроскопической реконструкцией. Период времени от операции до анкетирования составил в среднем 6,5 лет. Не все пациенты могли отметить момент травмы: даже если имела место травма коленного сустава, 10% пациентов не отмечали развития нестабильности сразу же после травмы. Длительность ощущения неустойчивости в коленном суставе после травмы переменна — от одной недели до года и более. Сам момент нестабильности сустава более чем в половине случаев сопровождался болевым синдромом, при этом у 12% опрошенных боль отсутствовала. Почти 1/3 опрошенных никогда не отмечала эпизодов неустойчивости в коленном суставе до хирургической реконструкции, но у 11% такие эпизоды были ежедневными. В послеоперационном периоде у 27% в разные сроки отмечался рецидив нестабильности сустава. **Заключение.** Таким образом, разрыв передней крестообразной связки не равен нестабильности коленного сустава. Нестабильность — это не перманентное состояние, а кратковременный эпизод, случающийся в периоде опоры и приводящий к подкосонеустойчивости конечности.

**Ключевые слова:** коленный сустав; разрыв передней крестообразной связки; нестабильность.

## Для цитирования:

Ахпашев А.А., Скворцов Д.В. Нестабильность коленного сустава до и после реконструкции передней крестообразной связки по данным анкетирования. *Клиническая практика*. 2023;14(3):20–26. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract346689>

Поступила 25.04.2023

Принята 24.05.2023

Опубликована 14.06.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Стабильность коленного сустава (КС) достигается за счёт многих анатомических структур и функций мышц, где важную роль играет передняя крестообразная связка (ПКС). Разрыв этой связки является одной из наиболее распространённых травм, связанных с КС [1].

Стабильность КС может измениться после травмы ПКС, что приводит к аномальной нагрузке на конечность во время функциональной активности. Хорошо известно, что КС с дефицитом ПКС может проявлять патологическую слабость,

что часто приводит к жалобам пациента на нестабильность КС [2, 3].

Вопрос о том, как классифицировать нестабильность КС, продолжает представлять проблему. В целом, классификации можно разделить на три категории: (1) анатомические, где основанием становится оценка повреждённой структуры КС; (2) функциональные, в которых оценивается прежде всего сам факт возникновения нестабильности КС с привязкой к предшествующим этому обстоятельствам; (3) анатомическо-функциональные, в которых рассматривается роль связочных

# INSTABILITY OF THE KNEE JOINT BEFORE AND AFTER RECONSTRUCTION OF THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT ACCORDING TO THE QUESTIONNAIRE

A.A. Akhпасhev<sup>1</sup>, D.V. Skvortsov<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** The instability of the knee joint after a rupture of the anterior cruciate ligament in recent decades has acquired the character of a meme among Russian orthopedists with a very wide use and meaning. **Aim:** In this study, we tried to find out how often the phenomenon of instability occurs and how it can be associated with joint injury. **Methods:** The method of questioning, collecting anamnesis in patients at the primary orthopedic appointment and in patients after surgical reconstruction by the method of questioning was used. **Results:** The data collected in 433 patients with a verified rupture of the anterior cruciate ligament showed that 77% experienced a feeling of instability in the knee joint, and 19% did not experience them at all. Arthroscopic reconstruction was performed in 297 patients, 71 of them were surveyed. The period of time from surgery to questioning was 6.5 years on average. Not all patients can note the moment of injury. Even if there was an injury to the knee joint, 10% of patients do not note the development of instability immediately after injury. The duration of the sensation of instability in the knee joint after injury varies from one week to a year or more. The very moment of joint instability is accompanied by pain in more than half of the cases. At the same time, 12% of the respondents had no pain. A third of the respondents had never noted episodes of instability in the knee joint before surgical reconstruction. But 11% had such episodes daily. In the postoperative period, 27% note the recurrence of joint instability at different times. **Conclusions:** Thus, an ACL tear does not equal knee instability. Instability is not a condition, but a short-term episode that occurs during the period of support and leads to buckling of the limb.

**Keywords:** knee joint; anterior cruciate ligament tear; instability.

### For citation:

Akhпасhev AA, Skvortsov DV. Instability of the Knee Joint Before and After Reconstruction of the Anterior Cruciate Ligament According to the Questionnaire. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3): 20–26. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract346689>

Submitted 25.04.2023

Revised 24.05.2023

Published 14.06.2023

структур КС в возможности смещения голени относительно бедра.

Одна из первых классификаций (McCluskey G., Blackburn T.A., 1980) носит чисто анатомический характер [4]. Другие авторы стараются привязать анатомическое нарушение к последующим изменениям функции КС. Полагают, что нестабильность можно определить как повреждение связок КС, приводящее к смещению основных несущих зон в другое место, что приводит к перегрузке части суставного хряща с повышением как статической, так и динамической нагрузки [5, 6].

С развитием научных подходов понимание нестабильности КС начало смещаться в сторону описания функциональных нарушений при повреждении связочного аппарата сустава. Так, G. Bressy и соавт. [7] определяют нестабильность

КС, прежде всего, как функциональный признак без привязки к этиологии заболевания, при этом эпизоды нестабильности КС ощущает и отмечает сам пациент.

H. Voeth [8] описывает пассивную и активную нестабильность. При пассивной нестабильности увеличиваются пассивные переднезадние или медиальные движения голени относительно бедра, а при активной нестабильности данные движения увеличиваются при ходьбе или ряде других движений. Пассивная нестабильность определяется мануально (симптом «переднего выдвигаемого ящика») или инструментально (например, посредством артрометра КТ1000).

Исследования переднезадних движений в КС во время ходьбы посредством систем анализа движений показывают наличие смещений в преде-

лах 30 мм в норме и их значительное уменьшение при повреждении ПКС [9, 10]. Это не единственные исследования, где отмечается именно уменьшение амплитуды смещений или обычных движений в КС. Как отмечено в работе, пациенты с разрывом ПКС используют стратегию ходьбы с уменьшением разгибания коленного сустава [8].

В работе V. Musahl и соавт. [11] описана эластичность как пассивная реакция КС на внешнее усилие или крутящий момент. В здоровом КС капсульно-связочный комплекс работает синергично с мышцами, контролируя амплитуду движений в суставе и обеспечивая стабильность КС, при этом амплитуда движений в нём остаётся в пределах возможных пассивных движений в суставе, предупреждая возможный риск травматизации [9, 12]. В большинстве случаев после травматизации КС пациент произвольно или непроизвольно воспроизводит мышечную защиту, что затрудняет возможность исследования не только эластичности КС, но и амплитуды движений в нём [13].

Пациенты могут воспринимать свой КС как нестабильный только в том случае, если сустав оказывается подкосонеустойчивым в период опоры [11]. Даже те пациенты, которые считают себя «стабильными», иногда испытывают эпизоды «нестабильности» во время занятий спортом [5]. И наоборот, не все люди с клинически нестабильными КС испытывают эпизоды нестабильности даже во время активных занятий спортом. Таким образом, неудивительно, что клинические и функциональные результаты, включая возникновение нестабильности, о которой сообщают пациенты, плохо или слабо коррелируют с показателями эластичности [14–18]. Имеются сообщения об изменённых ротационных и поступательных движениях КС и смещении областей суставного контакта во время функциональной активности после реконструкции ПКС, а также о повреждении ПКС без существенных симптомов [19–22].

В ортопедическом сообществе термины «нестабильность коленного сустава» и «разрыв передней крестообразной связки коленного сустава» используются, как правило, в качестве синонима нестабильности. Кроме этого, используется биомеханическая или клиническая терминология для описания нестабильности КС. Так, например, M.J. Cross [23] по-своему определяет следующие термины: эластичность или гибкость — это изменённая амплитуда движения сустава в пределах ограничений его связок; физиологическая эластичность, или гибкость, подразумевает отсутствие

патологического растяжения связок КС; патологическая эластичность, или гибкость, означает растяжение связочного аппарата КС в результате травмы; нестабильность КС — это жалоба пациента на то, что он теряет опору из-за подвывиха КС с патологической эластичностью.

Существует также лингвистическая проблема. В научной литературе на английском и французском языках используемые термины «instability» и «laxity» не совсем точно можно перевести на русский язык. В результате можно отметить, что термин «нестабильность» может применяться избыточно широко.

**Цель исследования** — выяснить, насколько часто и каким образом в периоды как до реконструкции ПКС, так и после неё происходят эпизоды нестабильности КС.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное, одноцентровое, выборочное, неконтролируемое исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет; повреждение ПКС в анамнезе, подтверждённое методом магнитно-резонансной томографии; первичный или посттравматический остеоартроз КС 0–II стадии по Келлгрэн–Лоуренсу (Kellgren–Lawrence).

*Критерии исключения:* возраст пациентов младше 18 лет и старше 65 лет; повреждение других связок в КС; остеохондральные дефекты КС; первичный или посттравматический остеоартроз одного или обоих КС III–IV стадии по Kellgren–Lawrence; повреждение или остеоартроз любого голеностопного сустава III–IV стадии по Kellgren–Lawrence; повреждение или остеоартроз любого тазобедренного сустава III–IV стадии по Kellgren–Lawrence; хронические воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата (такие как подагра, псевдоподагра, ревматоидный артрит, параинфекционный или инфекционный артрит) и состояния после этих заболеваний; мозаичная хондропластика повреждённого КС в анамнезе; заболевания позвоночника, приводящие к значительному нарушению самостоятельного передвижения пациента.

### Условия проведения

Исследование, проведённое в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, охватывает пациентов, пролеченных в период 2009–2023 годов.

### Описание вмешательства

Проведено исследование с участием 433 пациентов с верифицированным разрывом ПКС, из них артроскопическая реконструкция ПКС выполнена в 297 (68,6%) случаях. Возраст пациентов: минимальный — 20 лет, максимальный — 62 года, средний — 38 лет 9 месяцев. Период времени от операции до анкетирования составил в среднем 78,3 месяца (6,5 лет), при этом минимальный период составил 8 месяцев, максимальный — 155 месяцев (12 лет 10 месяцев).

У пациентов ( $n=433$ ), обследованных после травмы КС и до хирургического лечения, наличие эпизодов нестабильности повреждённого КС определяли на основании опроса.

Для изучения феномена нестабильности в отдалённые сроки после реконструкции ПКС нами была разработана специальная анкета, которая включала 33 вопроса, 11 из них, имеющих отношение к тематике нестабильности КС, проанализированы в данной работе.

Анкеты были разосланы 294 пациентам из 297 прооперированных. Результаты получены от 71 пациента (из них 50 мужчин и 21 женщина). На отдельные вопросы пациенты давали либо более одного ответа, либо ни одного, что объясняет неравное количество вопросов и ответов в нашем исследовании. Другими причинами несоответствия количества ответов являются различные сроки после травмы до обращения в клинику для консультации; протокол реабилитации как после травмы, так и после хирургического лечения; использование или неиспользование средств иммобилизации КС и дополнительных средств опоры (некоторые пациенты использовали костыли и ортезы, другие же обошлись без них).

### Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации с получением письменного согласия пациента на участие в исследовании, одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Протокол от 26.01.2021 государственного задания от 01.01.2021, шифр темы «Биомеханика-нестабильность»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Проведено исследование с участием 433 пациентов с верифицированным разрывом ПКС. Сред-

ний возраст пациентов составил 38,5 лет. Самому молодому пациенту было 18, самому старшему — 65 лет. Мужчин было 292 (67,4%) человека, женщин — 141 (32,6%). Минимальный рост пациентов составил 153 см, максимальный — 198 см (средний рост 175 см); минимальная масса тела — 44 кг, максимальная — 145 кг (средняя масса тела 80,4 кг).

По механизму травмы распределение было следующим: 8 (2%) пациентов эпизод травмы не помнили, 369 (85,1%) получили травму непрямого типа, 56 (12,9%) — прямую травму КС. Повредили правый КС 232 (53,6%), пациента, 197 (45,5%) — левый КС, оба КС были повреждены у 4 (0,9%).

### Основные результаты исследования

В группе из 433 пациентов с верифицированным разрывом ПКС ощущение неустойчивости в КС испытывали 333 (76,9%) пациента, не испытывал ощущения неустойчивости 81 (18,8%) пациент, затруднились ответить — 19 (4,3%).

От 71 пациента из группы опрошенных ( $n=71$ ) получены следующие ответы:

1. Был ли у Вас эпизод травмы коленного сустава:
  - a) да — 64 (90,1%);
  - b) нет — 4 (5,7%);
  - c) не могу вспомнить — 3 (4,2%).
2. Травма коленного сустава произошла в результате:
  - a) подворачивания (подгибания) в коленном суставе — 57 (80,3%);
  - b) прямого удара в область коленного сустава или около него — 9 (12,7%);
  - c) не могу вспомнить — 5 (7,0%).
3. Испытывали ли Вы ощущение неустойчивости в коленном суставе сразу после травмы:
  - a) да — 47 (66,1%);
  - b) нет — 7 (9,8%);
  - c) не помню — 10 (14,0%);
  - d) не пробовал наступать на ногу — 6 (8,4%).
4. Как долго Вы испытывали ощущение неустойчивости в коленном суставе после первичной травмы:
  - a) до недели — 11 (15,4%);
  - b) до двух недель — 9 (12,6%);
  - c) до месяца — 15 (21,1%);
  - d) до года — 6 (8,4%);
  - e) до операции — 11 (15,4%).
5. При повторном ощущении неустойчивости в коленном суставе, при «вылетании коленного сустава», какие ощущения еще Вы испытывали:
  - a) боль — 38 (53,5%);
  - b) страх падения — 24 (33,8%);

- с) заклинивание сустава — 13 (18,3%);  
 d) не было неприятных ощущений — 12 (16,9%).
6. Как часто происходили эпизоды неустойчивости в коленном суставе (до операции):  
 а) никогда — 23 (32,4%);  
 б) один раз в год или несколько лет — 4 (5,6%);  
 в) несколько раз в году — 12 (16,9%);  
 г) несколько раз в месяц — 13 (18,3%);  
 е) ежедневно — 8 (11,3%).
7. Можете ли Вы самостоятельно спровоцировать «вылетание, подворачивание» в коленном суставе (до операции):  
 а) да — 9 (12,6%);  
 б) нет — 57 (80,3%).
8. Ощущение неустойчивости в коленном суставе возникает всегда неожиданно:  
 а) да — 37 (52,1%);  
 б) нет — 8 (11,3%);  
 в) не возникает — 15 (21,3%).
9. Возможно ли, на Ваш взгляд, предупредить эпизоды неустойчивости, «вылета» коленного сустава:  
 а) да — 30 (42,3%);  
 б) нет — 30 (42,3%);  
 в) не знаю — 1 (1,4%).
10. Что помогает предупреждать «подворачивание колена»:  
 а) ничего — 28 (39,4%);  
 б) закачивание мышц — 7 (9,8%);  
 в) ортез — 10 (14,0%);  
 г) покой — 5 (7,0%);  
 д) внимание и контроль движения — 11 (15,5%).
11. Отмечали ли Вы ощущение неустойчивости в коленном суставе после операции:  
 а) да — 19 (26,7%);  
 б) нет — 51 (71,8%).

При этом на уточняющий вопрос, через какой промежуток времени после операции возникало повторное ощущение неустойчивости в коленном суставе, давались различные ответы (в диапазоне от 3 месяцев до 5 лет).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы можем констатировать, что ощущение неустойчивости КС возникает в большинстве случаев сразу после эпизода первичной травмы сустава, и эта субъективная неустойчивость сохраняется в различные сроки после травмы. Неустойчивость при остром повреждении ПКС сохраняется в 2/3 случаев в течение месяца после травмы. У отдельных пациентов неустойчивость КС сохраня-

лась до года, а то и до проведённого хирургического лечения. Таким образом, мы можем утверждать, что неустойчивость КС является феноменом, проявляющимся или не проявляющимся у разных пациентов; кроме того, неустойчивость КС субъективно изменяется с течением времени и в связи со степенью физической нагрузки.

Важным фактом является и то, что разрыв ПКС не всегда даёт ощущение неустойчивости в КС, следовательно, не является синонимом неустойчивости КС. Таким образом, даже у пациентов с верифицированным полным разрывом ПКС разрыв этой связки не равен состоянию неустойчивости. Более того, неустойчивость у большинства пациентов с полным разрывом ПКС проявляется не как состояние, а как случайное, непредсказуемое событие.

Подавляющее большинство пациентов (87%) не могут самостоятельно спровоцировать ощущение неустойчивости в КС, при этом среди небольшого числа пациентов, способных это выполнить, большинство отказалось бы выполнить это упражнение по причине значительного дискомфорта или болезненности после эпизода провоцирования неустойчивости КС.

Важным обстоятельством выявления клинической неустойчивости КС являются именно субъективные ощущения пациента, которые возникают во время физической активности и только в момент, когда конечность нагружена (период моноподальной опоры). Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что неустойчивость КС возникает не во время каждого шага или прыжка, а очень эпизодически. Даже если предположить, что человек проходит в день минимально 5000 шагов, то возникновение неустойчивости КС в пересчёте на проценты от количества шагов во время ходьбы или бега маловероятно, однако сам факт неустойчивости КС существенно влияет на физическую активность.

Результаты представленного исследования подтверждаются данными других авторов. Так, пациенты, не испытывающие неустойчивости КС и способные бессимптомно возобновить все виды деятельности до травмы ПКС, включая занятия спортом на высоком уровне, составляют менее 14% всей популяции пациентов с дефицитом ПКС [24, 25]. Таким образом, существует достаточно большая категория лиц с верифицированным разрывом ПКС, которые не испытывают симптомов неустойчивости.

На основании проведённого исследования мы можем предложить другое определение неустойчивости КС: это патологическое функциональ-



ное состояние, возникающее при физиологической моноподальной нагрузке (период опоры) и сопровождающееся значительным и моментальным снижением опороспособности конечности. В данном определении необходимо подчеркнуть несколько деталей. В первую очередь, что нестабильность КС — это, прежде всего, функциональное состояние. Данное состояние имеет собственную динамику, и с течением времени количество эпизодов нестабильности склонно к уменьшению. Насколько на это влияют изменения физической активности, целенаправленные тренировки, применение внешних приспособлений, ещё предстоит выяснить.

Нестабильность КС — это патологическое состояние, которое само по себе является фактором риска для возникновения повторных травм КС, что может повлечь за собой дополнительные повреждения сустава. Нестабильность КС возникает именно в период опоры на одну конечность, что может происходить при ходьбе, прыжках или беге. В подавляющем большинстве случаев данный феномен нестабильности КС происходит произвольно, что указывает на возможную рефлекторную природу происходящего. Феномен нестабильности КС не является синонимом разрыва ПКС. После реконструкции ПКС феномен нестабильности также может иметь место.

Интересен и сам факт, что не все пациенты могут отметить момент травмы. Даже если имела место травма КС, 10% пациентов не отмечают развития нестабильности сразу же после травмы. Длительность ощущения неустойчивости в КС после травмы вариабельна — от одной недели до года и более. Сам момент нестабильности («вылетания») сустава более чем в половине случаев сопровождается болевым синдромом, при этом у 12% опрошенных боль отсутствует. До 1/3 опрошенных никогда не отмечали эпизодов неустойчивости в КС до хирургической реконструкции, но у 11% такие эпизоды были ежедневными, при этом у большинства из них — всегда неожиданными. Никак не могли предупредить эпизод нестабильности 40% опрошенных.

#### Ограничения исследования

Отмечались традиционные ограничения для анкетных исследований, несколько осложнённые попыткой ряда опрашиваемых дать ответы за пределами предложенных опций. Определённые трудности вызвало само рассматриваемое понятие нестабильности, которое пациенты определяли для себя каждый по-своему. По этой причине в вопро-

сах предлагались формулировки, наиболее часто используемые самими пациентами.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бытующее в среде ортопедов отношение к тому, что разрыв ПКС равен нестабильности КС, требует коррекции, как и отношение к нестабильности как к некоторому патологическому состоянию, а не кратковременному эпизоду, развивающемуся в период опоры цикла шага и приводящему к подкосонеустойчивости поражённого КС.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Государственное задание — «Биомеханика-нестабильность».

**Вклад авторов.** А.А. Ахпашев — дизайн, проведение исследования, обработка и обсуждение результатов, написание текста; Д.В. Скворцов — дизайн, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study had no sponsorship.

**Competing interests.** This work was supported by funding “Biomechanics-instability”.

**Authors' contribution.** A.A. Akhpashev — design, processing of research, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; D.V. Skvortsov — design, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fu FH, van Eck CF, Tashman S, et al. Anatomic anterior cruciate ligament reconstruction: A changing paradigm. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(3):640–648. doi: 10.1007/s00167-014-3209-9
2. Gabriel MT, Wong EK, Woo SL, et al. Distribution of in situ forces in the anterior cruciate ligament in response to rotatory loads. *J Orthop Res.* 2004;22(1):85–89. doi: 10.1016/S0736-0266(03)00133-5

3. Hasegawa T, Otani TF, Takeda KF, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction does not fully restore normal 3d knee kinematics at 12 months during walking and walk-pivoting: A longitudinal gait analysis study. *J Appl Biomech*. 2015;31(5):330–339. doi: 10.1123/jab.2014-0175
4. McCluskey G, Blackburn TA. Classification of knee ligament instabilities. *Physical Therapy*. 1980;60(12):1575–1577. doi: 10.1093/ptj/60.12.1575
5. Zaffagnini S, Roberti T, Sarsina D, et al. Rotatory Knee Instability. UPMC Center for Sports Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, 2017. 331 p. doi: 10.1007/978-3-319-32070-0\_28
6. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3145–3152. doi: 10.1002/art.20589
7. Bressy G, Lustig S, Neyret P, Servien E. Instabilités du genou. *EMC Appareil locomoteur*. 2015;10(4):1–16. doi: 10.1016/S0246-0521(15)66293-3
8. Boeth H. Evaluation and characterization of knee joint instability in ACL deficient patients. Berlin, 2013. doi: 10.14279/DEPOSITONCE-3827
9. Andriacchi TP, Dyrby CO. Interactions between kinematics and loading during walking for the normal and ACL deficient knee. *J Biomech*. 2005;38(2):293–298. doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.02.010
10. Gao B, Zheng NN. Alterations in three-dimensional joint kinematics of anterior cruciate ligament-deficient and reconstructed knees during walking. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2010;25(3):222–229. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2009.11.006
11. Musahl V, Hoshino Y, Becker R, Karlsson J. Rotatory knee laxity and the pivot shift. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(4):601–602. doi: 10.1007/s00167-011-1844-y
12. Morooka TA, Hamai S, Miura H, et al. Dynamic activity dependence of in vivo normal knee kinematics. *J Orthop Res*. 2008;26(4):428–434. doi: 10.1002/jor.20488
13. Van Eck CF, van den Bekerom MP, Fu FH, et al. Methods to diagnose acute anterior cruciate ligament rupture: A meta-analysis of physical examinations with and without anaesthesia. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(8):1895–1903. doi: 10.1007/s00167-012-2250-9
14. Barber SD, Noyes FR, Mangine RE, et al. Quantitative assessment of functional limitations in normal and anterior cruciate ligament-deficient knees. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(255):204–214.
15. Cross MJ, Wootton JR, Bokor DJ, Sorrenti SJ. Acute repair of injury to the anterior cruciate ligament. A long-term followup. *Am J Sports Med*. 1993;21(1):128–131. doi: 10.1177/036354659302100121
16. Harter RA, Osternig LR, Singer KM, et al. Long-term evaluation of knee stability and function following surgical reconstruction for anterior cruciate ligament insufficiency. *Am J Sports Med*. 1988;16(5):434–443. doi: 10.1177/036354658801600502
17. Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, et al. Relationships between objective assessment of ligament stability and subjective assessment of symptoms and function after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2004; 32(3):629–634. doi: 10.1177/0363546503261722
18. Seto JL, Orofino AS, Morrissey MC, et al. Assessment of quadriceps/hamstring strength, knee ligament stability, functional and sports activity levels five years after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 1988; 16(2):170–180. doi: 10.1177/036354658801600215
19. Goyal K, Tashman S, Wang JH, et al. In vivo analysis of the isolated posterior cruciate ligament-deficient knee during functional activities. *Am J Sports Med*. 2012;40(4):777–785. doi: 10.1177/0363546511435783
20. Tashman S, Araki D. Effects of anterior cruciate ligament reconstruction on in vivo, dynamic knee function. *Clin Sports Med*. 2013;32(1):47–59. doi: 10.1016/j.csm.2012.08.006
21. Tashman S, Collon D, Anderson K, et al. Abnormal rotational knee motion during running after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2004;32(4):975–983. doi: 10.1177/0363546503261709
22. Tashman S, Kolowich P, Collon D, et al. Dynamic function of the ACL-reconstructed knee during running. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(454):66–73. doi: 10.1097/BLO.0b013e31802bab3e
23. Cross MJ. Clinical terminology for describing knee instability. *Sports Med Arthroscopy Rev*. 1996;(4):313–318.
24. Rudolph KS, Axe MJ, Buchanan TS, et al. Dynamic stability in the anterior cruciate ligament deficient knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2001;9(2):62–71. doi: 10.1007/s001670000166
25. Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Effect of dynamic stability on a step task in ACL deficient individuals. *J Electromyogr Kinesiol*. 2004;14(5):565–575. doi: 10.1016/j.jelekin.2004.03.002

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Ахпасhev Александр Анатольевич**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;  
ORCID: 0000-0002-2938-5173;  
eLibrary SPIN: 9965-1828; e-mail: akhpashev@gmail.com

Соавтор:

**Скворцов Дмитрий Владимирович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: 0000-0002-2794-4912;  
eLibrary SPIN: 6274-4448; e-mail: dskvorts63@mail.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Alexander A. Akhpashev**, MD, PhD;  
address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-2938-5173;  
eLibrary SPIN: 9965-1828; e-mail: akhpashev@gmail.com

Co-author:

**Dmitry V. Skvortsov**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-2794-4912;  
eLibrary SPIN: 6274-4448; e-mail: dskvorts63@mail.ru

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО НАСЫЩАЕМЫМИ МИКРОСФЕРАМИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ И ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Е.А. Звездкина<sup>1</sup>, А.Г. Кедрова<sup>2,3,4</sup>, Д.П. Лебедев<sup>2</sup>, С.Э. Красильников<sup>4</sup>, Т.А. Грея<sup>2,3</sup>, Д.Н. Панченков<sup>1,2,5</sup>, Ю.А. Степанова<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>5</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** При лечении опухолей печени все активнее применяется трансартериальная химиоэмболизация, одним из вариантов которой является применение лекарственно насыщаемых микросфер. Однако на текущий момент нет систематизированных исследований, отвечающих на вопросы, какова роль метода в схеме лечения пациентов с первичным и метастатическим поражением печени и на каком этапе его следует применять. **Цель исследования** — оценить эффективность трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами для лечения метастатических и первичных злокачественных опухолей печени на разных стадиях заболевания. **Методы.** Ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование 65 пациентов с метастатическим поражением печени (группа 1) и 10 пациентов с первичными злокачественными опухолями печени (группа 2), которым проведено 102 операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами. Для планирования трансартериальной химиоэмболизации и оценки её эффективности применялись компьютерная и магнитно-резонансная томография каждые 8–9 недель в процессе лечения. **Результаты.** После двух контролей трансартериальной химиоэмболизации (через 8–9 недель и 16–17 недель) 51 (79%) пациент в группе 1 ответил на лечение, 14 (21%) — не ответили. Среди ответивших на терапию к 16-й неделе отмечалось уменьшение объёма опухолевой массы печени с 12,4 [4,7; 24,6] до 5,2 см<sup>3</sup> [2; 15,5] для колоректального рака, с 26 [18; 35] до 19 см<sup>3</sup> [13; 25] для нейроэндокринного рака, с 12 [4; 20] до 4 см<sup>3</sup> [0,6; 9] для аденокарцином разных локализаций. В группе 2 прогрессирования не было, при этом к 16-й неделе отмечалось уменьшение объёма опухоли со 142 [51; 206] до 68 см<sup>3</sup> [23; 185] для гепатоцеллюлярного рака, с 465 [330; 600] до 187 см<sup>3</sup> [137; 237] для внутривенной холангиокарциномы. При повторных процедурах трансартериальной химиоэмболизации также отмечалось уменьшение объёма опухолевой массы, при этом время без прогрессии сокращалось с 303 [170; 369] до 180 [105; 225] дней в группе 1 и с 266 [200; 367] до 120 [62; 215] дней в группе 2. **Заключение.** Трансартериальная химиоэмболизация лекарственно насыщаемыми микросферами является эффективным методом лечения первичных и метастатических опухолей печени. Её следует рассматривать как паллиативную терапию, которая позволяет добиться хорошего противоопухолевого ответа на разных стадиях онкологического заболевания.

**Ключевые слова:** химиоэмболизация; микросфера; метастаз печени; гепатоцеллюлярный рак; холангиокарцинома.

## Для цитирования:

Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Красильников С.Э., Грея Т.А., Панченков Д.Н., Степанова Ю.А. Эффективность трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами в лечении метастатических и первичных опухолей печени. *Клиническая практика*. 2023;14(3):27–35. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract562713>

Поступила 19.07.2023

Принята 31.07.2023

Опубликована 29.09.2023

# EFFICIENCY OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION WITH DRUG-ELUTING MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF METASTATIC AND PRIMARY LIVER TUMORS

E.A. Zvezdkina<sup>1</sup>, A.G. Kedrova<sup>2, 3, 4</sup>, D.P. Lebedev<sup>2</sup>, S.E. Krasilnikov<sup>4</sup>, T.A. Greyan<sup>2, 3</sup>, D.N. Panchenkov<sup>1, 2, 5</sup>, Yu.A. Stepanova<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup> The Skobelkin Research and Practical Centre for Laser Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education — Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> E. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** Transarterial chemoembolization (TACE) is coming into use in the treatment of liver tumors, with drug-eluting microspheres as one of the technique variations. However, at the moment there are no systematic studies that would answer the questions: what is the role of the method in the treatment regimen for patients with primary and metastatic liver tumor and at what stage should it be used? **Aim:** to evaluate the effectiveness of transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for the treatment of metastatic and primary malignant liver tumors at different stages of the disease. **Methods:** We performed a retrospective observational uncontrolled study of 65 patients with liver metastases (Group 1), and 10 patients with primary malignant liver tumors (Group 2), who underwent 102 operations of transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres. To plan transarterial chemoembolization and evaluate its effectiveness, computed tomography and magnetic resonance imaging were used every 8–9 weeks during the treatment. **Results:** After two transarterial chemoembolization controls, Group 1 included 51 responders (79%) and 14 non-responders (21%). Among the responders by the 16th week there was a decrease in the volume of the tumor mass in the liver from 12.4 [4.7; 24.6] to 5.2 cm<sup>3</sup> [2; 15.5] for colorectal cancer, from 26 [18; 35] to 19 cm<sup>3</sup> [13; 25] for neuroendocrine cancer, from 12 [4; 20] to 4 cm<sup>3</sup> [0.6; 9] for adenocarcinomas of different localizations. There was no progression in Group 2, while, by week 16, there was a decrease in the tumor volume from 142 [51; 206] to 68 cm<sup>3</sup> [23; 185] for hepatocellular carcinoma, from 465 [330; 600] to 187 cm<sup>3</sup> [137; 237] for intrahepatic cholangiocarcinoma. With repeated transarterial chemoembolization, a decrease in the volume of the tumor mass was also noted, while the time without progression decreased from 303 [170; 369] to 180 [105; 225] days in Group 1, from 266 [200; 367] to 120 [62; 215] days in Group 2. **Conclusions:** Transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres is an effective treatment for primary and metastatic liver tumors. It should be considered as a palliative therapy, which allows achieving a good antitumor response at different stages of cancer.

**Keywords:** chemoembolization; microsphere; liver metastasis; hepatocellular carcinoma; cholangiocarcinoma.

## For citation:

Zvezdkina EA, Kedrova AG, Lebedev DP, Krasilnikov SE, Greyan TA, Panchenkov DN, Stepanova YuA. Efficiency of Transarterial Chemoembolization with Drug-Eluting Microspheres in the Treatment of Metastatic and Primary Liver Tumors. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):27–35. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract562713>

Submitted 19.07.2023

Revised 31.07.2023

Published 29.09.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

При лечении опухолей печени в последние 20 лет в клиническую практику активно внедряется локорегионарная терапия. Она стала альтернативной противоопухолевой опцией в нерезектабельных случаях у пациентов с высоким операцион-

но-анестезиологическим риском и соматически отягощённым состоянием [1].

Методы локорегионарной терапии, к которым относится трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), внесены в схему лечения гепатоцеллюлярного рака [2–4]. В 2021 году Европейское сообщест-

во кардиоваскулярных и интервенционных радиологов (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE) расширило показания для трансартериальной химиоэмболизации печени, включив внутривенную холангиокарциному, метастатический колоректальный и нейроэндокринный рак [5]. В то же время есть работы об успешном применении метода в лечении метастатического поражения печени при раке молочной железы, опухолях других локализаций [6–12].

Трансартериальная химиоэмболизация является эндоваскулярной хирургической операцией, одним из вариантов которой стало применение лекарственно насыщаемых микросфер. Это полимерные микрочастицы, которые впитывают раствор цитостатика, увеличивая при этом свой объём в десятки раз. Попадая в афферентные сосуды злокачественного новообразования, микросферы оседают и закупоривают их, а непосредственно в очаге под воздействием плазмы крови в течение нескольких недель высвобождается цитостатик. Сами лекарственно насыщаемые микросферы при этом уменьшаются в размере и покидают сосудистое русло [13, 14]. Таким образом, лечение становится двухкомпонентным: опухоль ишемизируется за счёт закупорки её сосудов, а цитостатик нарушает клеточный метаболизм.

На текущий момент нет систематизированных исследований, отвечающих на важные вопросы, в частности, какова роль метода в схеме лечения пациентов с первичным и метастатическим поражением печени и на каком этапе его следует применять.

**Цель исследования** — оценить эффективность трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами для лечения метастатических и первичных злокачественных опухолей печени на разных стадиях заболевания.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное открытое исследование, включающее 65 пациентов с метастатическим поражением печени (группа 1) и 10 пациентов с первичными злокачественными опухолями печени (группа 2), которым проведено суммарно 102 операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами. В группе 1 было выполнено 65 первичных и 22 повторных ТАХЭ, в группе 2 — 10 и 5 соответственно. Для контроля результатов операции были составлены базовые диагностические протоколы, включающие компьютерную томографию (КТ) брюшной полости (протокол 1) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) гепатобилиарной зоны (протокол 2) с внутривенным контрастированием, которые следовало выполнить в строго лимитированные сроки: не позднее 2 недель до проведения ТАХЭ, через 8–9 недель и 16–17 недель после вмешательства. Всего в исследование включены 105 КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием и 195 МРТ гепатобилиарной зоны с внутривенным контрастированием.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* гистологически верифицированные злокачественные опухоли печени; нерезектабельное поражение печени; выполнение минимального диагностического протокола (КТ или МРТ) не позднее чем за 14 дней до ТАХЭ; соблюдение сроков контрольных исследований: 8–9 недель, 16–17 недель после ТАХЭ.

*Критерии исключения:* отказ пациента от операции ТАХЭ; несоблюдение сроков контрольных обследований; предшествующее трансартериальное воздействие на печень в виде химиоинфузии, эмболизации печёночных артерий.

Пациенты включались в исследование с момента принятия решения о выполнении ТАХЭ.

### Условия проведения

Операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами выполнялись в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России одним рентгенохирургом.

Диагностические исследования проводились в центрах системы ФМБА России, а также по месту жительства пациентов с дистанционным консультированием результатов одним рентгенологом.

Лечение пациентов до и после ТАХЭ выполнялось в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, а также онкологических учреждениях по месту жительства пациентов.

### Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с сентября 2017 по январь 2023 года, отслеживалась динамика по состоянию на 30.06.2023.

### Описание медицинского вмешательства

Изначально всем пациентам планировалась одна процедура ТАХЭ. Повторные операции выполнялись пациентам, ответившим на терапию, при прогрессировании процесса.

**Трансартериальная химиоэмболизация метастазов печени.** Для насыщения микросфер подготавливали раствор иринотекана или доксо-

рубицина (в зависимости от гистологического типа опухоли), количество которого рассчитывалось онкологом по формулам. В нашей работе использованы микросферы с рабочим размером после насыщения 200–400 мкм, микрокатетерная техника. Объем микросфер выбирался в зависимости от предполагаемой ёмкости сосудистого русла, ориентируясь на объем опухолевого поражения, рассчитанный по диагностическим методам.

Сначала выполняли аортографию, селективную ангиографию ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, печёночных артерий. На этом этапе определялись источники афферентов опухоли. Вторым этапом производили суперселективную катетеризацию соответствующих сегментарных ветвей печёночных артерий и введение в них насыщенных цитостатиком микросфер. Обработку опухолевого поражения печени выполняли посегментарно, осуществляли до достижения контрольной точки, что оценивалось с помощью ангиографии.

**Диагностические исследования. Базовый протокол КТ брюшной полости.** Для ТАХЭ требуется КТ брюшной полости с болюсным внутривенным контрастированием йод-содержащим контрастным препаратом; сканирование должно быть выполнено в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастирования; толщина реконструируемого среза не более 2,5 мм, интервал между срезами не более 2,5 мм.

**Базовый протокол МРТ гепатобилиарной зоны.** Минимальные требования, предъявляемые к МРТ гепатобилиарной зоны, были следующие: МР-томограф не менее 1,5 Тесла; обязательные программы сканирования: T2-взвешенные изображения (ВИ) в аксиальной и коронарной проекциях, T1-ВИ в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенная импульсная последовательность (ДВИ) в аксиальной плоскости с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД); внутривенное контрастирование в артериальную, венозную и отсроченную фазы гадолиний-содержащим контрастным препаратом.

**Постпроцессинговая обработка данных.** На универсальной рабочей станции томографа AW Server 3.2 (GE Medical Systems, США) выполнялось измерение суммарного объема опухолевых очагов с применением базовых методик автоматической сегментации. С помощью инструмента Auto Contour проводилось оконтуривание всех новообразований печени, их вырезание из окружающей ткани в качестве 3D-модели, с вычислением её суммарного объема в см<sup>3</sup>.

Данные из других лечебных учреждений предварительно импортировались с электронного носителя на рабочую станцию томографа для постобработки.

### Основной исход исследования

В ходе исследования оценивались «суррогатные» количественные конечные точки (суммарный объём опухоли и время без прогрессии по печени), на основании которых делались выводы об эффективности локорегионарной терапии. Показатели рассчитывались по данным КТ или МРТ, выполняемых в регламентированные исследованием сроки.

### Этическая экспертиза

Протокол выполнения манипуляции одобрен этическим комитетом ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол 83-ДК-с-1 от 23.06.2017) и утверждён на заседании учёного совета ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол № 5 от 12.12.2017).

### Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в среде разработки RStudio 2022.02.1 build 461 (Rstudio PBC) с помощью языка программирования R версии 4.2.0. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение переменных отличалось от нормального, в ходе анализа применяли непараметрические методы. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили. Расчёт размера выборки не производился.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

У всех пациентов с опухолями печени показанием к трансартериальной химиоэмболизации было нерезектабельное поражение.

У пациентов группы 1 ( $n=65$ ) были следующие варианты метастатического поражения: колоректальный рак ( $n=40$ ; 62%), нейроэндокринный рак ( $n=10$ ; 15%), аденокарциномы разных локализаций ( $n=15$ ; 23%). У большинства пациентов ( $n=48$ ; 74%) было множественное очаговое билобарное поражение печени, у 7 (11%) — множественные очаги в пределах одной доли печени, у 5 (7%) — единичные очаги в обеих долях печени, у 3 (5%) — единичный центральный очаг в одной доле печени,

у 2 (3%) — инфильтративные зоны поражения. У 30 (46%) пациентов печень была единственным поражённым органом-мишенью, у 35 (54%) — в сочетании с метастатическим поражением костей, лёгких, лимфоузлов, селезёнки. У 42 (65%) пациентов первичный очаг был удалён, у 23 (35%) — не удалён.

Метастатическое поражение печени у 24 (37%) пациентов появилось сразу или в ближайшие месяцы с момента выявления первичного очага, у 41 (63%) — в период свыше 6 месяцев и до 5 лет.

У пациентов с колоректальным раком преобладали новообразования T2–T3 стадий ( $n=31$ ; 78%), ректосигмоидной локализации ( $n=25$ ; 62%). Пациенты с нейроэндокринным раком в большинстве имели T2–T3 стадии ( $n=6$ ; 60%); преобладали опухоли тонкой кишки ( $n=4$ ; 40%). Пациенты с аденокарциномами разных локализаций в основном имели T2–T3 стадии ( $n=12$ ; 80%), при этом первичная локализация представлена опухолями молочной железы ( $n=5$ ), опухолями поджелудочной железы ( $n=2$ ) и желудка ( $n=2$ ), тела матки ( $n=2$ ) и простаты ( $n=1$ ).

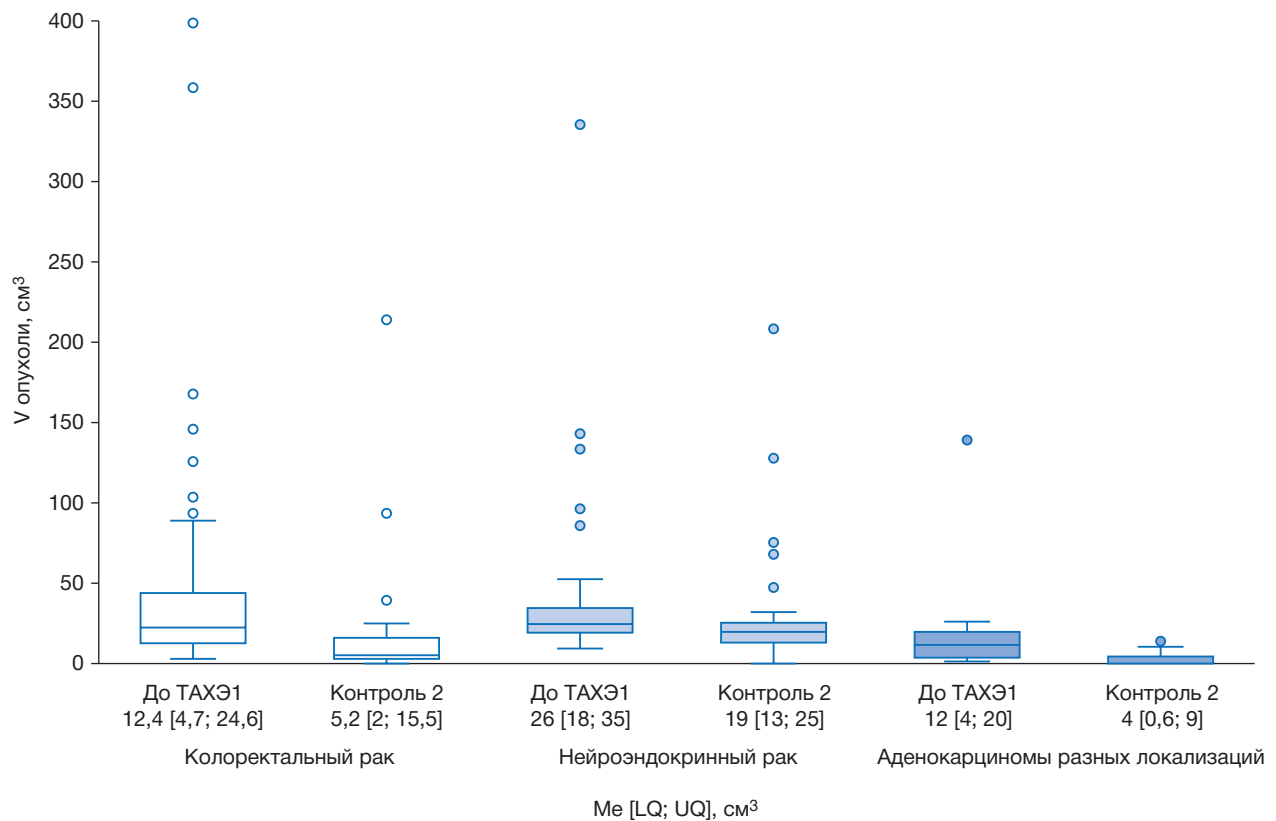
В группе 2 первичные новообразования печени были представлены гепатоцеллюлярным раком ( $n=8$ ) и внутриспечёночной холангиокарциномой ( $n=2$ ). Во всех случаях в печени отмечались множественные узлы и/или сливные инфильтраты, вовлекающие обе ( $n=7$ ; 70%) или одну ( $n=3$ ; 30%) долю печени. Гепатоцеллюлярный рак у 5 пациентов развился на фоне цирроза печени, у 3 — в цирротически неизменённой печени. Внутриспечёночная холангиокарцинома развилась на неизменённой печени.

### Основные результаты исследования

В группе 1 после двух контролей ТАХЭ (через 8–9 недель и 16–17 недель) 51 (79%) пациент ответил на лечение, 14 (21%) — не ответили.

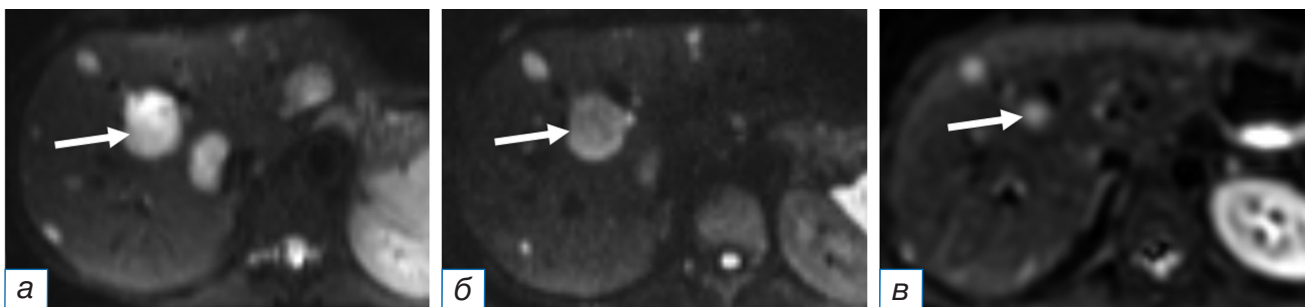
Среди ответивших на лечение пациентов анализировалось изменение суммарного объёма опухолевой массы в печени при разных видах вторичного поражения (рис. 2). Во всех категориях опухолей отмечалось постепенное сокращение объёма новообразований в течение 16 недель после ТАХЭ, при этом у 5 (8%) пациентов к 8–16-й неделе отмечался полный регресс очагов (у 2 с колоректальным раком, у 2 с нейроэндокринным раком, у 1 с раком молочной железы).

В то же время отсутствие полного регресса очагов вовсе не означает слабого ответа на терапию, поскольку в 4 случаях была достигнута стабилизация на период от 1,5 до 4,5 лет; пациенты живы и наблюдение продолжается (рис. 3).



**Рис. 2.** Изменение суммарного объёма метастатического поражения печени (см<sup>3</sup>) при разных гистологических типах опухолей в группе 1.

**Fig. 2.** Change in the total volume of metastatic liver damage (cm<sup>3</sup>) with different histological types of tumors in Group 1.



**Рис. 3.** Пациентка, 28 лет, нейроэндокринный рак тонкой кишки, первичный очаг не удалён: а — магнитно-резонансная томография в режиме ДВИ до трансартериальной химиоэмболизации демонстрирует множественное очаговое поражение печени (контрольный очаг обозначен стрелкой); б — через 16 недель после трансартериальной химиоэмболизации отмечается регресс части очагов, уменьшение в размерах контрольного очага (стрелка); в — через 4 года после повторной трансартериальной химиоэмболизации полного регресса очагов не достигнуто, контрольный очаг уменьшился на 80% (стрелка), прогрессирования нет.

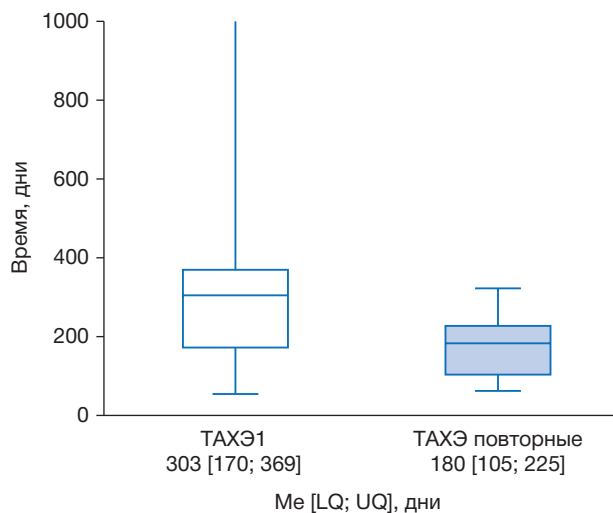
**Fig. 3.** A 28-year-old female patient with neuroendocrine cancer of the small intestine, the primary focus has not been removed: Magnetic resonance imaging in the DW I regime before transarterial chemoembolization (a) demonstrates multiple focal lesions of the liver (the control focus is indicated by an arrow); 16 weeks after transarterial chemoembolization (б), the regression of some of the foci, and a decrease in the size of the control lesion (arrow) are noted; 4 years after repeated transarterial chemoembolization (в), the complete regression of lesions had not been achieved, the control lesion decreased by 80% (arrow), there was no progression.

Среди ответивших на лечение пациентов группы 1 при прогрессировании процесса было выполнено 15 ТАХЭ2, 5 — ТАХЭ3, 2 — ТАХЭ4. При повторных операциях ТАХЭ отмечалось сокращение времени без прогрессии по печени в 2 раза

(с 303 [170; 369] до 180 [105; 225] дней), что отражено на рис. 4.

В группе 2 прогрессирования процесса не отмечалось ни у одного из пациентов, но и полного регресса тоже не было. Изменение суммарного объёма





**Рис. 4.** Динамика времени без прогрессии после первой и повторных трансартериальных химиоэмболизаций в группе 1.

**Fig. 4.** Dynamics of the time without progression after the first and repeated transarterial chemoembolization in Group 1.

ма новообразований при обоих видах первичных опухолей печени после ТАХЭ показано на рис. 5.

В группе 2 при прогрессировании процесса ТАХЭ2 была выполнена 4 пациентам, ТАХЭ3 — 1. При повторных операциях ТАХЭ, как и в группе 1, отмечалось сокращение времени без прогрессии по печени в 2 раза (с 266 [200; 367] до 120 [62; 215] дней), что отражено на рис. 6.

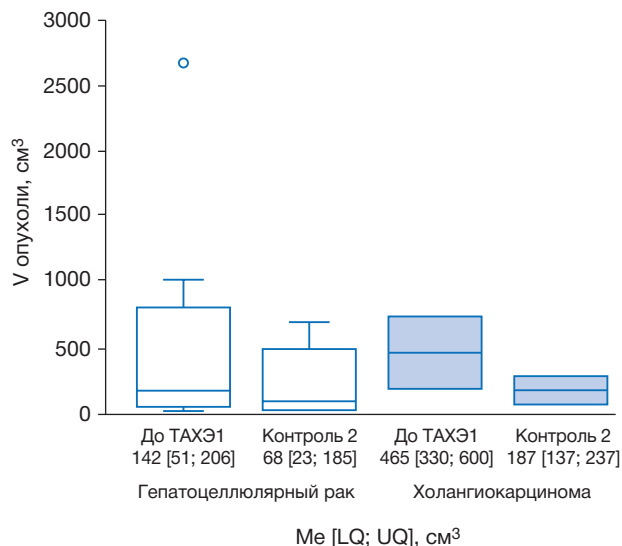
#### Нежелательные явления

После ТАХЭ отмечались явления постэмболизационного синдрома (тошнота, субфебрильная температура, боль в правом подреберье), потребовавшие симптоматической терапии и разрешившиеся у всех пациентов в течение 1–3 дней.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

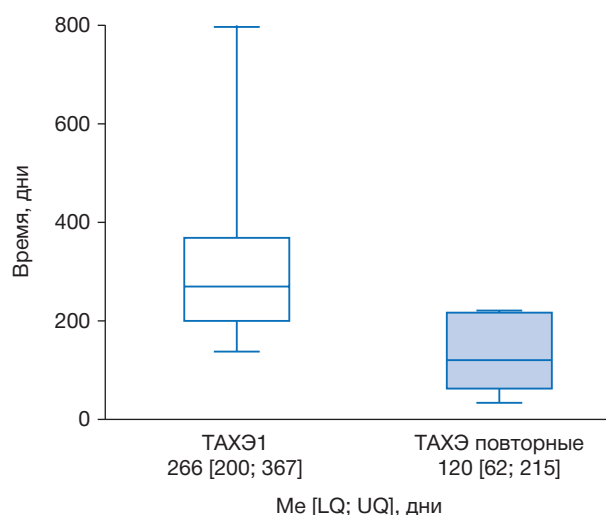
Внедрение методов локорегионарной терапии при нерезектабельных опухолях печени увеличивает продолжительность жизни пациентов. Так, включение ТАХЭ в схему лечения гепатоцеллюлярного рака увеличило общую выживаемость пациентов до 2,5 лет, а также показало другие возможные сферы применения этой методики (в частности, down-stage терапия) [14, 15]. Однако разнородность внутри группы локорегионарного лечения затрудняет понимание роли каждого метода в схеме терапии злокачественных поражений печени.

В представленной работе для лечения метастатических и первичных злокачественных ново-



**Рис. 5.** Изменение суммарного объёма первичных опухолей печени (см<sup>3</sup>) при разных гистологических типах в группе 2.

**Fig. 5.** Change in the total volume of primary liver tumors (cm<sup>3</sup>) with different histological types in Group 2.



**Рис. 6.** Динамика времени без прогрессии после первой и повторных трансартериальных химиоэмболизаций в группе 2.

**Fig. 6.** Dynamics of the time without progression after the first and repeated transarterial chemoembolization in Group 2.

образований печени применялся единственный вариант — ТАХЭ лекарственно насыщаемыми микросферами. Набор пациентов в исследование проводился без привязки к какому-либо гистологическому типу опухоли, с исключением предварительного локорегионарного воздействия на печень, что позволило понять роль ТАХЭ в схеме лечения пациентов на разных стадиях процесса. При этом мы отметили, что в большинстве случаев не до-

стигается полного регресса очагов, однако это не следует рассматривать как отсутствие эффекта. Уменьшение общего объёма опухолевой нагрузки в печени, которое мы наблюдали в обеих группах пациентов, сочетается с довольно продолжительным временем без прогрессии по печени, что не может не сказаться на качестве жизни пациентов и эффективности лечения других локализаций опухолевого поражения.

Таким образом, ТАХЭ в качестве паллиативной терапии демонстрирует хорошие результаты. В то же время не следует предъявлять к методу завышенные требования — ТАХЭ не исключает прогрессирования опухолевого поражения. С другой стороны, по нашим данным, при повторных процедурах ТАХЭ демонстрирует не меньшую эффективность в уменьшении объёма опухолевой массы, при этом время без прогрессирования сокращается, что характерно для течения онкологического процесса в целом.

#### Ограничения исследования

Ограничением исследования являются его ретроспективный характер и отсутствие контрольной группы. В то же время эффективность ТАХЭ изучалась на гистологически гетерогенной группе больных, у которых в части случаев первичный очаг не был удалён, и прогноз выживаемости хуже, а некоторые из них уже перешагнули одно- и пятилетний порог выживаемости. Это даёт представление о возможностях метода на разных стадиях заболевания и в разных клинических ситуациях без привязки к гистологическому типу опухоли.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, ТАХЭ является эффективным методом лечения первичных и метастатических опухолей печени. ТАХЭ прежде всего следует рассматривать как паллиативную терапию, которая, однако, позволяет добиться хорошего противоопухолевого ответа на разных стадиях онкологического заболевания.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования проведённого исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** *Е.А. Звездкина* — рентгенологическая диагностика, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *Д.П. Лебедев* — выполнение химиоэмболизаций у всех представленных пациентов, анализ результатов; *А.Г. Кедрова, Т.А. Греян* — лечение пациентов, написание текста статьи; *Ю.А. Степанова* — ультразвуковая диагностика; *Д.Н. Панченков, С.Э. Красильников* — лечение пациентов, поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациентов.** От пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования в журнале «Клиническая практика» (дата подписания: 11.07.2023).

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** *E.A. Zvezdkina* — CT and MRI diagnostics, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; *D.P. Lebedev* — performer of chemoembolizations for all presented patients, analysis of the results; *A.G. Kedrova, T.A. Greyan* — treatment of patients, writing the text of the article; *Yu.A. Stepanova* — ultrasound diagnostics; *D.N. Panchenkov, S.E. Krasilnikov* — treatment of patients, search and analytical work, discussion of the results of the study. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patient permission.** A written voluntary informed consent was received from the patient to publish the results of the examination in the Journal of Clinical Practice (11.07.2023).

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю. Радиочастотная термоабляция опухолей / под ред. М.И. Давыдова. Москва: Практическая медицина, 2015. 192 с. [Dolgushin BI, Kosyrev VYu. Radiofrequency thermal ablation of tumors. Ed. by M.I. Davydov. Moscow: Practical Medicine; 2015. 192 p. (In Russ).]

2. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2023;8(3):101558. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101558
3. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов», 2022. [Liver cancer (hepatocellular). Clinical recommendations. Association of Oncologists of Russia, Interdisciplinary Society of Specialists in Liver Tumors, All-Russian Public Organization «Russian Society of Clinical Oncology», All-Russian Public Organization for the Promotion of Radiation Diagnostics and Therapy «Russian Society of Radiologists and Radiologists»; 2022. (In Russ).]
4. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(4):238–255. doi: 10.1093/annonc/mdy
5. Lucatelli P, Burrell M, Guiu B, et al. CIRSE standards of practice on hepatic transarterial chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44:1851–1867. doi: 10.1007/s00270-021-02968-1
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235
7. Лаптева М.Г., Сергеева О.Н., Шорилов М.А., и др. МРТ-оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей // *Онкологический журнал*. 2019. Т. 2, № 3. С. 21–30. [Lapteva MG, Sergeeva ON, Sharikov MA, et al. MRI-evaluation of the effectiveness of transarterial chemoembolization of the liver in patients with neuroendocrine tumor metastases. *Oncological J*. 2019;2(3):21–30. (In Russ).]
8. Schicho A, Pereira PL, Pützler M, et al. Degradable starch microspheres transcatheter arterial chemoembolization (DSM-TACE) in intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): Results from a National multi-center study on safety and efficacy. *Med Sci Monit*. 2017;23:796–800. doi: 10.12659/msm.902901
9. Vogl TJ, Marko C, Langenbach MC, Naguib N. Transarterial chemoembolization of colorectal cancer liver metastasis: Improved tumor response by DSM-TACE versus conventional TACE, a prospective, randomized, single-center trial. *Eur Radiol*. 2021;31(4):2242–2251. doi: 10.1007/s00330-020-07253-2
10. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95:157–176. doi: 10.1159/000335597
11. Fjallskog ML, Janson ET, Falkmer UG, et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*. 2008;88:53–58. doi: 10.1159/000117575
12. Wang M, Zhang J, Ji S, et al. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. *Breast*. 2017;36:25–30. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.001
13. De Baere T, Plotkin S, Yu R, et al. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(9):1425–1431. doi: 10.1016/j.jvir.2016.05.015
14. Kennoki N, Saguchi T, Sano T, et al. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of HepaSphere TM. *BJR Case Rep*. 2019;5(1):20180066. doi: 10.1259/bjrcr.20180066
15. Котив Б.Н., Дзиджава И.И., Алентьев С.А., Смородский А.В. Комплексное лечение при гепатоцеллюлярном раке на ранней (BCLC-A) и промежуточной (BCLC-B) стадии // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020. Т. 25, № 2. С. 55–66. [Kotiv BN, Dzidzava II, Alentyev SA, Smorodsky AV. Complex treatment for hepatocellular cancer at an early (BCLCA) and intermediate (BCLC-B) stage. *Ann Surg Hepatol*. 2020;25(2): 55–66. (In Russ).] doi: 10.16931/1995-5464.2020255-66

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Звездкина Елена Александровна**, к.м.н., н.с.;  
адрес: Россия, 121165, Москва,  
ул. Студенческая, д. 40;  
ORCID: 0000-0002-0277-9455;  
eLibrary SPIN: 8428-4518; e-mail: zvezdkina@yandex.ru

Соавторы:

**Кедрова Анна Генриховна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: 0000-0003-1031-9376;  
eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Лебедев Дмитрий Петрович**;  
ORCID: 0000-0003-1551-3127;  
eLibrary SPIN: 4770-5722; e-mail: lebedevdp@gmail.com

**Красильников Сергей Эдуардович**;  
e-mail: krasilnikov\_s@meshalkin.ru

**Греян Татевик Ахуриковна**;  
ORCID: 0000-0003-4118-3002;  
eLibrary SPIN: 6952-4709; e-mail: tatev111@gmail.com

**Панченков Дмитрий Николаевич**;  
ORCID: 0000-0001-8539-4392;  
eLibrary SPIN: 4316-4651; e-mail: dnpanchenkov@mail.ru

**Степанова Юлия Александровна**;  
ORCID: 0000-0002-2348-4963;  
eLibrary SPIN: 1288-6141; e-mail: stepanovaua@mail.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Elena A. Zvezdkina**, MD, PhD, Research Associate;  
address: 40 Studencheskaya street,  
121165 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-0277-9455;  
eLibrary SPIN: 8428-4518; e-mail: zvezdkina@yandex.ru

Co-authors:

**Anna G. Kedrova**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-1031-9376;  
eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Dmitry P. Lebedev**;  
ORCID: 0000-0003-1551-3127;  
eLibrary SPIN: 4770-5722; e-mail: lebedevdp@gmail.com

**Sergey E. Krasilnikov**;  
e-mail: krasilnikov\_s@meshalkin.ru

**Tatevic A. Greyan**;  
ORCID: 0000-0003-4118-3002;  
eLibrary SPIN: 6952-4709; e-mail: tatev111@gmail.com

**Dmitry N. Panchenkov**;  
ORCID: 0000-0001-8539-4392;  
eLibrary SPIN: 4316-4651; e-mail: dnpanchenkov@mail.ru

**Yulia A. Stepanova**;  
ORCID: 0000-0002-2348-4963;  
eLibrary SPIN: 1288-6141; e-mail: stepanovaua@mail.ru

## Treg CELLS IN ISCHEMIC STROKE: A SMALL KEY TO A GREAT ORCHESTRION

O.A. Zhukova<sup>1</sup>, D.A. Chudakova<sup>2</sup>, V.V. Belopasov<sup>3</sup>, E.V. Shirshova<sup>1</sup>, V.P. Baklaushev<sup>1,2,4</sup>,  
G.M. Yusubaliev<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>4</sup> Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

*Ischemic stroke is a global medical problem and one of the leading causes of death or disability worldwide. The main approach of ischemic stroke therapy in the most acute period, which can prevent or minimize the development of a neurological deficit, is the restoration of the blood flow in the ischemic brain tissue using enzymatic thrombolysis or endovascular thromboextraction. When the therapeutic window is missed, the modulation of the acute inflammatory response may play an important role in determining the fate of neurons in the penumbra. The key players in this process are T-regulatory cells (Tregs) — an immunosuppressive population of CD4+ T-cells with the CD4+, CD25+ CD127<sup>low</sup>, FoxP3+ phenotype. Despite the existing reports that Tregs (or certain Treg subpopulations) can exacerbate microcirculatory disorders in the ischemic tissue, many studies convincingly suggest the positive role of Tregs in ischemic stroke. Resident CD69+ Tregs found in the normal mammalian brain have neuroprotective activity, produce IL-10 and other anti-inflammatory cytokines, control astrogliosis, and downregulate cytotoxic subpopulations of T cells and microglia. Systemic administration of Treg in stroke is accompanied by a decrease in the volume of cerebral infarction and decreased levels of secondary neuronal death. Thus, the methods allowing Treg activation and expansion ex vivo open up several new avenues for the immunocorrection not only in systemic and autoimmune diseases, but, potentially, in the neuroprotective therapy for ischemic stroke. The relationship between Treg, inflammation, and cerebrovascular pathology is of particular interest in the case of ischemic stroke and COVID-19 as a comorbidity. It has been demonstrated that systemic inflammation caused by SARS-CoV-2 infection leads to a significant suppression of Treg, which is accompanied by an increased risk for the development of ischemic stroke and other neurological complications. Overall, the information summarized herein about the possible therapeutic potential of Treg in cerebrovascular pathology may be of practical interest not only for researchers, but also for clinicians.*

**Keywords:** Treg; regulatory T cells; ischemic stroke; COVID-19; biomarkers.

### For citation:

Zhukova OA, Chudakova DA, Belopasov VV, Shirshova EV, Baklaushev VP, Yusubaliev GM. Treg Cells in Ischemic Stroke: A Small Key to a Great Orchestration. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):36–49. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract568210>

Submitted 10.08.2023

Revised 15.09.2023

Published 29.09.2023

### INTRODUCTION

Statistical forecasts show an annual increase in the number of patients with ischemic stroke until 2030. Ischemic stroke is a leading cause of patient disability and the second most common cause of mortality worldwide, following ischemic heart disease [1, 2].

Currently, the main international and Russian therapeutic recommendations for treating patients in the first hours of an ischemic stroke focus on rapidly restoring blood flow and preventing ischemic brain tissue

necrosis. These include neuroprotection, thrombolysis, mechanical thromboextraction, and anticoagulant therapy [3]. Difficulties arise when the therapeutic window to restore cerebral blood flow is missed. In this case, the therapeutic options are limited to protecting brain cells from oxidative stress [3] by preventing ferroptosis [4] and providing symptomatic therapy. Several biomolecules (TIM-3, DOR, PD-1, ROCK, ADAMTS-13, S1PR, etc.) that may play a role in stroke pathogenesis [1, 5–7] are being investigated as potential targets for stroke

## РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: МАЛЕНЬКИЙ КЛЮЧ ОТ БОЛЬШОЙ «МУЗЫКАЛЬНОЙ ШКАТУЛКИ»

О.А. Жукова<sup>1</sup>, Д.А. Чудакова<sup>2</sup>, В.В. Белопасов<sup>3</sup>, Е.В. Ширшова<sup>1</sup>, В.П. Баклашев<sup>1, 2, 4</sup>, Г.М. Юсубалиева<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Ишемический инсульт — глобальная медицинская проблема и одна из основных причин смертности и инвалидности во всём мире. Основным направлением терапии ишемического инсульта в острейшем периоде, способным предотвратить или минимизировать развитие неврологического дефицита, является восстановление кровотока в ишемизированной ткани мозга с помощью ферментативного тромболитика или эндоваскулярной тромбоэкстракции. В случаях, когда терапевтическое окно упущено, важное значение в судьбе ишемизированных нейронов в зоне пенумбры может иметь модуляция иммунного ответа с целью подавления системной воспалительной реакции. Ключевую роль в этом процессе играют Т-регуляторные клетки — иммуносупрессивная популяция CD4<sup>+</sup> Т-клеток, имеющая фенотип CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup>, FoxP3<sup>+</sup>. Несмотря на отдельные сообщения о том, что Treg (или их определённые субпопуляции) могут усугублять микроциркуляторные нарушения в ишемизированной ткани, большинство исследователей убеждены в позитивной роли Treg при ишемическом инсульте. Резидентные CD69<sup>+</sup> Treg, обнаруженные в нормальном мозге млекопитающих, обладают нейропротективной активностью, вырабатывают IL-10 и другие противовоспалительные цитокины, контролируют астроглиоз и подавляют цитотоксические субпопуляции Т-клеток и микроглии. Системное введение Treg при инсульте сопровождается уменьшением объёма инфаркта мозга и упреждением вторичной гибели нейронов. Возможность активировать и наращивать Treg ex vivo открывает широкие перспективы по иммунокоррекции не только при системных и аутоиммунных заболеваниях: потенциально эта технология может быть применима в качестве нейропротективной терапии при ишемическом инсульте. Связь Treg, воспаления и цереброваскулярной патологии особенно показательна на примере развития ишемического инсульта на фоне COVID-19. Показано, что системное воспаление, обусловленное инфицированием SARS-CoV-2, приводит к значительному угнетению Treg, что сопровождается повышенным риском развития ишемического инсульта и других неврологических осложнений. Обобщённые сведения о возможном терапевтическом потенциале Treg при цереброваскулярной патологии могут представлять практический интерес не только для исследователей, но и для клиницистов.

**Ключевые слова:** Treg; регуляторные Т-клетки; ишемический инсульт; COVID-19; биомаркеры.

### Для цитирования:

Жукова О.А., Чудакова Д.А., Белопасов В.В., Ширшова Е.В., Баклашев В.П., Юсубалиева Г.М. Регуляторные Т-клетки при ишемическом инсульте: маленький ключ от большой «музыкальной шкатулки». *Клиническая практика*. 2023;14(3):36–49.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract568210>

Поступила 10.08.2023

Принята 15.09.2023

Опубликована 29.09.2023

therapy; however, their therapeutic potential remains to be evaluated in randomized clinical trials.

Recent studies [2, 5–7] have highlighted the crucial role of inflammatory response within the ischemic penumbra and associated immune response in determining the

course of ischemic perifocal tissue, focal organization, and neuronal plasticity during the recovery of lost function.

The role of regulatory T cells (Tregs) in anti-inflammatory signaling cascade regulation and immune response suppression has been widely studied [2, 5, 8–10].

Studies on animals with experimental cerebral ischemia have accumulated considerable data on the potential translational significance of Tregs in stroke. Although some studies have noted a relationship between Tregs and cerebral microvascular dysfunction and the development of microthrombosis [11–13], several studies have reported a positive effect of Tregs in ischemic stroke. Ex vivo-engrafted Treg administration reduces the size of experimental brain infarction [9]. Tregs have been found to reduce the area of inflammatory tissue damage in ischemic stroke, block neuroinflammation, regulate neural tissue regeneration and angiogenesis, improve white matter recovery, inhibit astrogliosis, and reduce the cytotoxic activity of microglia, resulting in favorable effects on the recovery of neurological deficits [10, 13–16].

Pilot clinical trials have been conducted on the therapeutic potential of Tregs in neurology for multiple sclerosis, and the results have been favorable [8]. Additionally, preclinical studies on the safety and efficacy of Tregs in experimental stroke therapy show promise [9]. The next step is to evaluate the clinical relevance and feasibility of introducing Treg therapy for ischemic stroke into clinical practice. The urgency of the problem is highlighted by the lack of effective neuroprotective methods for fatal stroke.

Thus, we analytically reviewed over one hundred Russian and foreign publications that investigate the diagnostic, prognostic, and therapeutic applications of Tregs in stroke and that were published between 2018 and 2023.

### **IMMUNE RESPONSE TO ISCHEMIC STROKE: ROLE AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF T-REGULATORY CELLS**

Ischemic stroke can cause nerve tissue damage and increased permeability of the blood–brain barrier, leading to an intense inflammatory reaction and immune response. This response can be either innate or adaptive with a local autoimmune orientation. Maintaining a balanced immune response is crucial because an overexpressed or suppressed response can have harmful consequences to the patient. The course and outcome of ischemic stroke are determined by the features and orientation of the immune response [9, 18–20].

The brain is an immunoprivileged organ, with resident immune cells (microglia), borderline macrophages, and T cells present in the membranes' structures [21]. In stroke, blood–brain barrier damage allows immune cells to migrate to the zone of ischemic injury [17],

accompanied by mitochondrial degradation, oxidative stress, lactoacidosis, metabolic changes, excitotoxicity, and neuroinflammation in the damaged brain area, which can cause different forms of cell death, including apoptotic or non-apoptotic (necroptosis, ferroptosis, cuproptosis, parthanatos, and pyroptosis) [22–25]. The release of alarmins, which are bioactive molecules that act as danger signals and include heat shock proteins, S100B, HMGB1, beta-amyloid, hyaluronan, etc., triggers innate immunity mechanisms. This, in turn, stimulates the pro-inflammatory polarization of microglia and peripheral immune cell migration to the ischemic penumbra. Subpopulations of T- and B-lymphocytes, neutrophils, monocytes, astrocytes, and microglia are involved in different stages of this cascade. In this case, Tregs control the immune response and autoimmune reactions by suppressing the proliferation and/or effector activity of T- and B-cells, natural killer cells (NK-cells), and antigen-presenting cells [14]. We will not discuss the similar immunosuppressive role of regulatory B-cells (Bregs) [28]. Local inflammation is a common occurrence in conditions such as multiple sclerosis, hemorrhagic stroke, brain injury, and demyelinating diseases of the central nervous system [8, 10, 26].

In rodent experiments, Tregs have been found to reduce the degree of damage to the blood–brain barrier in the first hours after stroke development. This effect is observed even when recombinant tissue plasminogen activator, a drug approved by the US Food and Drug Administration for thrombolytic therapy, is administered within the first hours after stroke [15]. In reducing CCL2 expression by vascular endothelial cells, Tregs have a positive effect on the permeability of the blood–brain barrier and survival of oligodendrocytes and their precursors [16] and inhibit or suppress reactive astrogliosis [29]. Simultaneously engaging stem cells in the subventricular niches, spleen, and intestine along the brain–intestine axis [30] determines the characteristics of cellular response in neuroinflammation in the brain in the poststroke period. Tregs play a role in reducing the degree of demyelination [31], such as in multiple sclerosis [8], and in reducing inflammation in different types of nervous system tissue lesions [10].

Tregs perform functions beyond their immunosuppressive role. They participate in the regulation of metabolism and cellular sensitivity to insulin. Additionally, they influence stem cells in various locations, such as the bone marrow or intestine, potentially affecting stem cells in subventricular and

subgranular niches [30]. This influence may further impact the cellular response to ischemic stroke.

A therapeutic approach aimed at modulating the immune response through Tregs is an attractive option [5]. Two possible strategies exist:

- 1) Pharmacological action on Tregs and immune mechanisms using low-molecular-weight drugs, microRNAs, monoclonal antibodies, and cytokines
- 2) Transplantation of autologous Tregs of a certain phenotype to the patient after ex vivo augmentation [8]

Experimental data showed that Tregs are a potential therapeutic solution for immunoprotection and neural tissue repair on day 1 after stroke development. Implementing Treg-targeted therapy for poststroke ischemia has become a subject of discussion in recent publications [32–34].

In mice with experimental stroke, exogenous Treg infusion has been shown to increase the number of Tregs from the first day to the second week and persists for a month. This reduces stroke volume and long-term functional recovery [16]. Therefore, it is critical to determine the molecular and cellular mechanisms of Treg-cell regulation of the immune response during the development of ischemic stroke [35]. The potential clinical application of autologous Treg transplantation as a therapeutic tool in ischemic stroke is promising, given its successful application in multiple sclerosis [8] and the observed reduction of Treg levels and dysfunction in stroke [36]. This gives hope that they will find clinical application in ischemic stroke [34].

### Phenotypic and functional characteristics of Tregs

The human T-lymphocyte population includes CD4<sup>+</sup> T-helper cells (Th), CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells (CTL),  $\gamma\delta$  T cells, and Tregs, with several distinguishable subpopulations (Table 1) [37–43]. Tregs are a functionally distinct subpopulation of CD4<sup>+</sup> T cells, with the FoxP3 transcription factor (forkhead box protein 3) considered as its obligatory marker [44]. The immunosuppressive activity of Tregs is closely related to the level of FoxP3 expression, and a decrease in FoxP3 content is associated with its reduction [45]. Autoimmune syndromes associated with the absence of functional Tregs develop because of mutations in the gene encoding FoxP3 [46]. The transcription factor FoxP3 is the determinant in the differentiation of T cells along the immunosuppressor pathway, producing Tregs from nonregulatory T cells (Tconv) [47].

*In vivo*, FoxP3 is induced by signaling pathways from the T-cell receptor in the thymus [48]. In humans, FoxP3 is represented by three functionally different isoforms [49], and the expressions of the different isoforms affect the development of some diseases. For instance, in allergic rhinitis, the expression of FOXP3 $\Delta$ 2 isoform leads to a decrease in the number and functional activity of Tregs [51]. Therefore, the presence of these isoforms should be considered when phenotypically characterizing Tregs.

The *FOXP3* gene, which encodes the FoxP3 protein in humans, is in the X chromosome in the centromeric region (region Xq11.3-q13.3). This

Table 1

Basic subpopulation of Treg cells

Subpopulation	Description/function	Basic markers	Source
nTregs	Naive “natural” Tregs formed in the thymus	CD4, FoxP3, Helios, CD25 <sup>high</sup> , CD39, CD73, CD127 <sup>low</sup> , CD152, CD357, LAG3	[10, 37]
Induced iTregs, also known as peripheral pTregs Subdivided into Th3, Tr1, and iTTr35	Peripheral-induced effector Tregs formed from CD4 <sup>+</sup> T-helper cells (Th)	CD4, FoxP3, Helios-	[37, 38]
Activated Tregs	Activated Tregs versus Tconv	CD25, CD127, FOXP3, IKZF2, ITGA4, IKFZ, IKZF2, ITGA4, TRIM-	[39]
Cytotoxic Tregs	Tregs providing direct cytotoxicity	CD8 and FoxP3 <sup>+</sup> and FoxP3 <sup>-</sup> subpopulations	[40]
Subpopulation with low CD25 levels	Treg subpopulation found in systemic autoimmune diseases	CD4, CD25 <sup>-/low</sup> , FoxP3	[41]
Resident brain Tregs	Resident Tregs of the neural tissue	FoxP3, CD69, PD1, KLRG1, 5-HT7, CD103, Neuropeptide Y, Osteopontin	[42]
mTregs	Memory Tregs, tissue-resident	CD4, CD25, FoxP3, CD45RA-, CD45RO <sup>+</sup>	[43]

location may contribute to the higher risk of stroke and lower survival rate after stroke in menopausal women compared with men of the same age group [52]. The immune response differs between men and women, which is partly due to the karyotype and influence of sex hormones. Many of these hormones affect Tregs. For instance, this study examined the variations in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg levels during different stages of the menstrual cycle in healthy women. However, the effect of these changes on ischemic stroke requires further investigation [53]. Progesterone stimulates the formation of inducible regulatory T cells (iTregs) [54], whereas testosterone promotes the expansion of Tregs and affects chromatin modification in the region encoding FoxP3 [55]. In mice, the gene encoding FoxP3 is also in the X chromosome. An experiment was conducted on transgenic mice in which the SRY gene, necessary for the development of a male-type organism, was transferred to the autosome. The results showed that the difference in the course of stroke, regardless of the level of sex hormones, is primarily determined by the karyotype. Karyotype XX was associated with a larger infarct volume after experimental middle cerebral artery occlusion than XY [56].

There are two primary methods of Treg pool formation. The first involves the development of naive "natural" Tregs (nTreg) in the thymus, which are activated in peripheral tissues. These cells exhibit a phenotype that includes CD4<sup>+</sup>, Helios<sup>+</sup>, TCR(CD3), CD25<sup>high</sup>, CD39, CD73, CD127<sup>low</sup>, CD152 (CTLA-4), CD357(GITR), and LAG3 [10, 57]. In the second pathway, CD4<sup>+</sup>T-helper cells (Th) differentiate into Th1 cells (under the influence of cytokines IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-27), Th2 cells (under the influence of IL-4), Th17 cells (under the influence of IL-1 $\beta$ , IL-23, IL-6, TGF- $\beta$ ), or iTregs (in the presence of IL-2 and TGF- $\beta$ ) after leaving the thymus. CD4 and FoxP3 are the main markers of iTregs. These cells secrete TGF- $\beta$ , either IL-10 or IL-35, and can be subdivided into Th3, Tr1, and iTr35 cells, respectively [10, 48]. The T-cell receptor repertoires of nTregs and Tregs, whose precursors are T-helper cells, differ [58]. Furthermore, they differ in the methylation profiles of certain CpG DNA in the enhancer region of the gene encoding FoxP3. In cells formed from T-helper cells, this region is methylated [59].

CD8<sup>+</sup> cells and CD4<sup>+</sup> Tregs have similar functions [40]. In patients with inflammatory diseases such as systemic lupus erythematosus, the number of CD4<sup>+</sup>, CD257<sup>low</sup>, and FoxP3<sup>+</sup> subpopulations increases [41]. Additionally, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>low</sup>, and FoxP3<sup>+</sup> cells

can be divided into naive nTregs and memory mTregs, which have distinct functions (Table 1).

FoxP3 is detected in some nonregulatory T cells; however, this does not result in an immunosuppressive phenotype [60]. A detailed panel of markers, including IKFZ<sup>++</sup> and ITGA4<sup>+</sup>, and the absence of the TRIM marker on Tregs, which is highly expressed in Tconv cells, distinguishes between these cell populations [10, 39].

Tregs differ significantly from other T cells regarding metabolism. In effector T cells, the main regulators of metabolism are mTor, HIF-1a, Myc, ROHA, ICOS, and BCL6. However, in Tregs, this role is played by mTor, Myc, and FoxP3 [61]. Recent studies have shown that FoxP3 controls cell metabolism, facilitating cell adaptation to low glucose and high lactate. This adaptation allows Tregs to function effectively in ischemic tissues [62].

The immunoregulatory functions of Tregs are carried out through the secretion of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10 and TGF- $\beta$ , and the expression of immunosuppressive molecules, including CD152, CD39, and PD-1. Additionally, the binding of extracellular IL-2 and increased expression levels of CD25 (IL-2 receptor) can reduce the intensity of the immune response. Further, regulatory molecules expressed on the cell membrane, such as cytotoxic T-lymphocyte glycoprotein 4 (CTLA4, CTLA-4, CD152), interleukin IL-10, and transforming growth factor TGF- $\beta$ 1, modulate the activity of antigen-presenting cells [63]. CD152 plays a role in downregulating the costimulatory molecules CD80 and CD86 on dendritic cells [64]. These molecules are crucial for stimulation to prevent the proliferation and apoptosis of activated T cells. Moreover, Tregs can directly eliminate T- and B-cells involved in inflammation [61] through perforin and granzyme secretion.

Modern methods of single-cell DNA sequencing have revealed a high degree of phenotypic heterogeneity in cell populations involved in the development of ischemic stroke [65]. A transcriptome analysis has shown that Tregs exhibit high phenotypic heterogeneity, and their ability to adapt to the target tissue is manifested differently in various tissues [66]. Depending on the tissue microenvironment, Tregs can express additional phenotypic markers, such as various integrins, including ITGA4 [39, 57]. RNA sequencing of single cells has clarified the phenotypic markers of various Treg subpopulations, including tissue-specific ones, in both mice and humans [66, 67].

The number of Tregs in the normal brain tissue of a healthy person is small [29], and they are classified as



resident cells [42]. They differ from peripheral Tregs by expressing *Blimp1*, *Ccr6*, *Ccr8*, *AREG*, *ST2*, *IL10*, *CD69*, *PD1*, *KLRG1*, *5-HT7*, *CD103*, *Neuropeptide Y*, and *Osteopontin* genes [42]. CD69<sup>+</sup> resident Tregs found in the normal brain of mice and humans have specialized protective functions and are rapidly activated under neuroinflammation conditions. These cells can regulate astrogliosis levels by producing amphiregulin, polarize microglia into a neuroprotective state, and suppress tissue inflammation by producing IL-10 [42].

The idea that Tregs are a homogeneous cell population is outdated. Treg subpopulations differ both phenotypically and functionally. This heterogeneity emphasizes the importance of detailed phenotypic and functional characterization and makes us critical of earlier studies that treated Tregs as a single population. Recruiting immune cells into the brain parenchyma of patients with ischemic injury in the poststroke period for future clinical applications should consider the diametrically opposite local and systemic responses upon activation of different Treg subpopulations.

#### **Treg level as a prognostic marker of stroke**

Clinical and laboratory studies indicate a decrease in Tregs in peripheral blood on day 1 after an ischemic stroke. This is due to their active migration from the cerebral microcirculatory bed to the zone of ischemia and inflammation in the brain [36, 68]. This process is dynamic and reversible; therefore, a decrease in peripheral Tregs in ischemic stroke may not always be detected [69]. Hence, it is critical to determine whether the dynamics of peripheral Treg levels, either as a whole or as individual subpopulations, can provide additional prognostic data in cases of ischemic stroke.

The level of certain Treg subpopulations may be crucial for recovery from ischemic stroke. Research has demonstrated that certain Treg subpopulations can produce brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a secretory protein that supports neuronal viability. A study has shown an increase in the number of Tregs producing BDNF (BDNF<sup>+</sup>Tregs) in the peripheral blood of patients after ischemic stroke. In patients with a more favorable neurological outcome, the number of BDNF<sup>+</sup>Tregs in peripheral blood after 6 months was higher than that in other patients [70].

Treg levels in peripheral blood may depend on neuroinflammation severity and infarction volume. In patients with an infarct volume of 28.6 ml, the Treg level in peripheral blood decreased insignificantly on day 1 after infarction. However, in patients with an infarct volume >28.6 ml, a significant decrease in Treg levels

was observed on day 1, followed by an increase on days 3, 7, and 14 [71].

A recent study has found that patients with acute ischemic stroke had increased Treg frequency and mTreg frequency (with CD45RA<sup>+</sup> Tregs accounting for about 90% of circulating Tregs) and decreased nTreg frequency and nTreg/mTreg ratio. The nTreg/mTreg ratio on the day of hospitalization may independently predict an unfavorable 90-day outcome in acute ischemic stroke. In contrast, patients with high CD4<sup>+</sup> Tregs among lymphocytes upon hospital admission had a lower risk of adverse outcomes at discharge [74]. The number of circulating Tregs 48 and 72 h after infarction negatively correlates with infarct volume. That is, increased Treg levels decrease infarct volume [69, 75].

In summary, the level of peripheral Treg may serve as a biomarker for predicting stroke outcomes.

#### **APPROACHES TO Treg LEVEL MODULATION FOR ISCHEMIC INSULT THERAPY**

The immunomodulatory and reparative properties of Tregs make them an effective immunosuppressive therapy for the “graft versus host” reaction in some autoimmune diseases, including multiple sclerosis [8]. Isolating, ex vivo expanding, and subsequently transplanting CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Foxp3<sup>+</sup> Tregs has allowed for long-term remission of the autoimmune process in such patients. The experimental data confirmed that Tregs induce a neuroprotective effect during the acute stage of ischemic stroke and promote brain recovery during the chronic stage. See below for further details. This effect is mediated by various mechanisms, including direct intercellular interactions and secretion of soluble factors [76].

Transplantation of ex vivo-generated Tregs requires licensing of the production site and registration of the cells themselves as a high-tech drug or obtaining permission to use Tregs as a hospital exception. The technologies of mediated modulation of the amount and functional activity of Tregs are much simpler from the viewpoint of regulatory legislation.

Retinoic acid is a Treg modulator that stimulates Tregs via the TGF- $\beta$ /Smad3 signaling pathway [77]. It is produced *in vivo* by dendritic cells [78]. Moreover, chorionic gonadotropin, which was patented in 2023 by Russian researchers for autologous induction of Tregs ex vivo, is a known Treg modulator [79]. Additionally, the immunosuppressant rapamycin, which inhibits the mTOR kinase signaling pathway cascade, can stimulate the expansion of human

Tregs *ex vivo* along with retinoic acid [80]. The use of rapamycin as a pharmacological agent to trigger Treg expansion has been proposed. Research has shown that exposure to rapamycin leads to selective expansion of Tregs [81]. Further, signaling through the mTOR pathway has been found crucial for the activation and maintenance of the immunosuppressive activity of Tregs [82]. These findings indicate a need to modify current ideas about the mechanism of action of rapamycin in Treg expansion.

In mouse experiments, low doses of 5-aza-2'-deoxycytidine, an inhibitor of DNMT DNA methyltransferase that leads to DNA demethylation, resulted in increased Treg level. This effect is expected because of the impact of DNA methylation on FoxP3 expression and subsequent increase in FoxP3 levels in cells after treatment with 5-aza-2'-deoxycytidine. When combined with TGF- $\beta$  exposure, this treatment made iTregs more similar in phenotype to nTregs.

In mice experiments, the administration of the IL-2 complex and an antibody recognizing IL-2 resulted in an increase in Tregs in the peripheral blood, spleen, and lymph nodes. Moreover, it stimulated CD39 and CD73 expression in these cells. Ultimately, this immunotherapy protected the brain from ischemic damage in transient middle cerebral artery occlusion [85].

*In vitro* and *in vivo* studies have shown that nerve tissue autoantigens trigger the conversion of Tconv to Tregs [86]. Additionally, exosomes containing TGF- $\beta$ , Smad2, and Smad4, which are secreted by embryonic stem cells (ESC-sEVs), lead to a significant increase in Tregs after stroke. This is due to TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway activation, which induces Treg expansion. Therefore, ESC-sEVs may be considered candidates for immune modulation [87]. In mice, recombinant IL-33 administration after ischemic stroke increased IL-10-expressing Tregs in the brain. This decreased the infarct size, the amount of activated microglia, and brain-infiltrating cytotoxic T cells. A more than threefold increase was observed in the number of Tregs in the brain 3 days after stroke compared with controls [88].

An experimental model of cerebral occlusion showed that microglia induced the expression of sirtuin 2 (Sirtuin2) after a stroke. This, in turn, suppressed the anti-inflammatory activity of Tregs, resulting in a significant increase in the transcription factor HIF-1 $\alpha$  in Tregs. Conversely, inhibition of HIF-1 $\alpha$  blocked the increase in the level of sirtuin 2 [89]. Pharmacologic inhibition of HIF-1 $\alpha$  in ischemic stroke may prevent Treg

activity suppression by microglia. Inhibition of HIF-1 $\alpha$  is considered as a possible approach to stroke therapy, regardless of its role in Treg regulation [90].

The relevance of this problem is evidenced by the number of published studies. Remote ischemic conditioning or remote ischemic postconditioning, a method that induces short reversible episodes of ischemia with reperfusion in certain tissues or organs to protect other distant tissues and organs from ischemic/reperfusion damage, was applied to mice, resulting in increased Treg levels and decreased affected area during stroke and, in turn, indicating that Tregs play a causative role in this process. The same effect was induced by nicotinamide adenine dinucleotide hydrate [91]. A study has discussed the function of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in regulating the metabolism of peripheral CD4<sup>+</sup> T cells. The study demonstrated that neutralizing RAGE action by adding circulating RAGE (sRAGE) to cells stimulates CD4<sup>+</sup> T-cell polarization toward the Treg phenotype and reduces stroke size [92]. Currently, active research on the therapeutic potential of microRNAs expressed in Tregs or activating their expansion is underway [93–95].

Notably, several biologically active substances used to treat ischemic stroke affect Tregs [96], including melatonin, estrogen, statins, and vitamin D [96]. Melatonin is particularly attractive owing to its well-known neuroprotective properties, such as in the treatment of cerebrovascular pathology [97]. Research has demonstrated that melatonin impacts T cells, including their activation and differentiation. However, the effect of melatonin is context-dependent. In cases of pathological processes characterized by inflammation, melatonin suppresses the immune response. Conversely, in conditions accompanied by immunosuppression, it stimulates the immune response [98]. For instance, melatonin has increased the number of Tregs in peripheral blood in patients with systemic lupus erythematosus [99]. Another drug candidate that affects Tregs in ischemic stroke is the multitarget drug metformin [100]. Studies have shown that the use of metformin, both along with the immunosuppressant tacrolimus and as monotherapy, leads to an increase in the number of Tregs [101].

Studies assessing the potential use of inhibitors of the sphingosine-1-phosphate receptor (S1P receptor) in stroke therapy have been ongoing for over a decade [102]. One such inhibitor, fingolimod, led to increased FoxP3<sup>+</sup>Tregs in the spleen and peripheral blood and in the brain after ischemia in a mouse model of ischemic

stroke [103]. In a small study cohort consisting of 5 healthy volunteers and 12 patients who had experienced acute ischemic stroke 72 h prior, treatment with the poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) inhibitor JPI-289 resulted in an increase in Tregs. The study showed a potential therapeutic benefit of JPI-289 for treating acute ischemic stroke. The pro-inflammatory cytokines (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and IL-17) decreased, whereas the anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10, and TGF- $\beta$ 1) increased. Initially, the proportion of Tregs in peripheral blood was significantly higher in healthy subjects [104]. The effect of PARP-1 inhibition on Treg functions can be explained by the fact that PARP-1 performs poly-ADP ribosylation of FohP3 [105].

Modulation of the immune response, including ischemic stroke, by metabolites of commensal or pathogenic microflora of the gastrointestinal tract has recently gained attention. Published data show that metabolites of commensal microflora, such as butyrate, belong to histone deacetylase inhibitors (HDACi) and can stimulate the formation of peripheral Tregs by increasing the level of histone acetylation in the locus where the gene encoding FoxP3 is located [106]. This is particularly interesting given the general immunomodulatory and neuroprotective role of histone deacetylase inhibitors. HDACi increase CTLA-4 expression, stimulating the immunosuppressive function of human Tregs [107].

### **Recruitment of Tregs to the brain in ischemic stroke**

Recruitment of immune cells to the brain parenchyma during ischemic injury begins with an increase in the permeability of the blood–brain barrier. This increase occurs early in ischemic stroke, within 10 min after reperfusion in rodents and within 2–6 h (average: 3.8 hours) from the onset of stroke in humans [108]. From approximately 24 h, there is a permanent pathological increase in the permeability of the blood–brain barrier, which continues for several weeks [109]. Simultaneously, mediators released in the inflammatory focus stimulate the production of chemokines, such as CXCL8 in humans and CXCL1 and CXCL2 in rodents. This enables peripheral monocytes, neutrophils, NK-cells, and lymphocytes to penetrate the blood–brain barrier and trigger the inflammatory cascade [110]. Tregs infiltrate the brain parenchyma later than other T cells [111]. Although immunophenotypically naive Tregs stay briefly, activated Tregs can migrate to the ischemic hemisphere of the brain and remain there for up to

30 days, particularly in mice [112]. Additionally, local and systemic immunologic mechanisms contribute to the pathogenesis of ischemic stroke, in which peripheral Tregs are likely involved [113].

### **COVID-19, Tregs, and stroke**

The relationship between systemic inflammation, Tregs, and ischemic stroke has become prominent because of the COVID-19 pandemic. Immunopathological mechanisms triggered by SARS-CoV-2 infection, especially in long COVID-19, alter the Treg system, increasing the risk of ischemic stroke and other complications [114, 115]. Previously, we discussed the neurological consequences of COVID-19, including cerebral circulatory disorders [116], and the pathogenetic mechanisms responsible for the increased risk of stroke during and after COVID-19 [26]. In this section, we summarize the main immunopathological links between COVID-19 and increased stroke risk, specifically focusing on the role of Tregs.

Four key pathogenetic mechanisms of COVID-19 damage to the nervous system have been identified. First, SARS-CoV-2 is neurotropic and can directly infect the neuroepithelial cells of the olfactory analyzer, causing damage to the first pair of cranial nerves, allowing the virus to penetrate and spread in the brain. Second, SARS-CoV-2-induced systemic inflammation leads to hypercoagulability and an increased risk of thrombosis, including in cerebral vessels. Third, hypoxemia caused by partial lung damage inevitably affects the central nervous system, leading to a range of complications. The most severe manifestation of these complications is critical-state encephalopathy. SARS-CoV-2 infection can cause immune-mediated damage to nervous tissue. This is due to the production of pro-inflammatory cytokines by resident macrophages and Th17<sup>+</sup> cells and a shift in the immune balance toward systemic inflammation in response to central nervous system cell infection [114–116]. Tregs play a key role in this mechanism, which increases the risk of stroke.

A 2021 meta-analysis has found that COVID-19 survivors have at least a threefold increased risk of stroke compared to non-survivors [117]. Moreover, all COVID-19 patients experience decreased Treg levels and impaired function [118], which is a key mechanism of the immunopathologic manifestations of the disease [119, 120]. A decrease in Treg levels leads to a Treg/Th17 imbalance, promoting the development of systemic inflammation. This worsens both the prognosis of

COVID-19 and comorbid disease outcomes and coronavirus infection complications [120, 121]. The most significant and prolonged decrease in Treg levels was observed in long COVID-19 [121, 122].

Transcriptome analysis of over 100,000 viral antigen-recognizing CD4<sup>+</sup> T cells from 40 COVID-19 patients revealed that hospitalized patients, as opposed to outpatients with mild forms of the disease, exhibit a significant increase in cytotoxic T-helper cells (CD4-CTL) compared with SARS-CoV-2-reactive Tregs [123]. These findings reveal a shift in the immune balance toward systemic inflammation, which is associated with the severity of coronavirus infection. Transcriptome analysis has revealed that the severity of COVID-19 is positively correlated with Treg functional impairment, as evidenced by decreased expressions of FoxP3 and immunosuppressive cytokines IL-10 and TGF- $\beta$  [121]. Conversely, in COVID-19 convalescents, the pool of long-lived Tregs with high HLA-DRA expression levels is restored after  $\geq 4$  months, and a unique cluster of Tregs overexpressing TGF- $\beta$  appear [124].

The present study examines the relationship between COVID-19, vaccination, and the risk of stroke. This retrospective study analyzed a cohort of 466 patients and found that those who received the SARS-CoV-2 vaccine had a more favorable course of ischemic stroke compared with the control group. The authors believe that vaccination, which affects the pathogen, may trigger a sanogenetic mechanism by increasing the Treg level in cerebral vessels that provide microcirculation in the area of cerebral ischemia or infarction [125].

## CONCLUSIONS

The role of Tregs in the modulation of ischemic stroke is widely acknowledged. A comprehensive set of markers for all Treg subpopulations will enable a more accurate assessment of the functioning of individual Treg populations at different stages of ischemic stroke, from the initial acute phase to its long-term consequences. Available data indicate that Tregs have a protective role in ischemic stroke by affecting the size of the ischemic penumbra and limiting the size of brain infarction, promoting the recovery of neurological deficits. Therapeutic approaches aimed at increasing the number and activity of Tregs may be the optimal solution to protect ischemic neural tissue from immune inflammatory responses, prevent astrogliosis, provide systemic neuroprotection, and facilitate more efficient recovery of neurological impairment after a stroke.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was supported by the grant of Federal Medical and Biological Agency of Russia (The project “TILs-Glioblastoma”).

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** O.A. Zhukova, D.A. Chudakova, V.V. Belopasov — analysis of the literature, writing a draft version of the manuscript; E.V. Shirshova, V.P. Baklaushev — manuscript editing; G.M. Yusubalieva — conceptualization of the manuscript, literature review, manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИР «TILs-Глиобластома»).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** O.A. Жукова, Д.А. Чудакова, В.В. Белопасов — анализ литературы, написание чернового варианта рукописи; E.V. Ширшова, В.П. Баклаушев — редактирование текста рукописи; Г.М. Юсубалиева — идея обзора, анализ литературы, редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1): 18–29. doi: 10.1177/17474930211065917
2. Sakai S, Shichita T. Inflammation and neural repair after ischemic brain injury. *Neurochem Int*. 2019;(130):104316. doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.013
3. Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical recommendations for the treatment and prevention of ischemic stroke. *J Neurology Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119 (8-2):95–100. (In Russ). Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 8-2. С. 95–100. doi: 10.17116/jnevro201911908295
4. Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke. *Cell*. 2019;177(5):1262–1279. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.032

5. Zhang SR, Phan TG, Sobey CG. Targeting the immune system for ischemic stroke. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(2):96–105. doi: 10.1016/j.tips.2020.11.010
6. Vorobyev SV, Yanishevsky SN, Kudryavtsev IV, et al. Involvement of the immune response in the pathogenesis of ischemic stroke. *Medical Advice.* 2023;(3):8–16. (In Russ). Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В., и др. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта // *Медицинский совет.* 2023. № 3. С. 8–16.
7. Thapa K, Shivam K, Khan H, et al. Emerging targets for modulation of immune response and inflammation in stroke. *Neurochem Res.* 2023;48(6):1663–1690. doi: 10.1007/s11064-023-03875-2
8. Lifshitz GV, Zhdanov DD, Lokhonina AV, et al. Ex vivo expanded regulatory T cells CD4+CD25+FoxP3+CD127<sup>low</sup> develop strong immunosuppressive activity in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis. *Autoimmunity.* 2016;49(6):388–396. doi: 10.1080/08916934.2016.1199020
9. Brea D, Agulla J, Rodríguez-Yañez M, et al. Regulatory T cells modulate inflammation and reduce infarct volume in experimental brain ischaemia. *J Cell Mol Med.* 2014;18(8):1571–1579. doi: 10.1111/jcmm.12304
10. Olson KE, Mosley RL, Gendelman HE. The potential for Treg-enhancing therapies in nervous system pathologies. *Clin Exp Immunol.* 2023;211(2):108–121. doi: 10.1093/cei/uxac084
11. Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluff A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood.* 2013;121(4):679–691. doi: 10.1182/blood-2012-04-426734
12. Selvaraj UM, Stowe AM. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke. *Discovery Med.* 2017;24(134):323.
13. Wu Y, Li J, Shou J, et al. Diverse functions and mechanisms of regulatory T cell in ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2021; (343):113782. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113782
14. Malviya V, Yshii L, Junius S, et al. Regulatory T-cell stability and functional plasticity in health and disease. *Immunol Cell Biol.* 2023;101(2):112–129. doi: 10.1111/imcb.12613
15. Mao L, Li P, Zhu W, et al. Regulatory T cells ameliorate tissue plasminogen activator-induced brain haemorrhage after stroke. *Brain.* 2017;140(7):1914–1931. doi: 10.1093/brain/awx111
16. Yuan C, Shi L, Sun Z, et al. Regulatory T cell expansion promotes white matter repair after stroke. *Neurobiol Dis.* 2023;(179):106063. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106063
17. Sarvari S, Moakedi F, Hone E, et al. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metab Brain Dis.* 2020;35(6):851–868. doi: 10.1007/s11011-020-00573-8
18. Nikolic D, Jankovic M, Petrovic B, Novakovic I. Genetic aspects of inflammation and immune response in stroke. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7409. doi: 10.3390/ijms21197409
19. Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, et al. Immune responses in stroke: How the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? *Immunology.* 2018;154(3):363–376. doi: 10.1111/imm.12918
20. Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: What is known and where we go from here. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(10):1573–1584. doi: 10.1038/jcbfm.2014.130
21. Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell.* 2021;184(4):1000–1016.e27. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.040
22. Fan X, Chen H, Jiang F, et al. Comprehensive analysis of cuproptosis-related genes in immune infiltration in ischemic stroke. *Front Neurol.* 2023;(13):1077178. doi: 10.3389/fneur.2022.1077178
23. Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev.* 2022;(42):259–305. doi: 10.1002/med.21817
24. Yang K, Zhang Z, Liu X, et al. Identification of hypoxia-related genes and exploration of their relationship with immune cells in ischemic stroke. *Sci Rep.* 2023;13(1):10570. doi: 10.1038/s41598-023-37753-2
25. Mao R, Zong N, Hu Y, et al. Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke. *Neurosci Bull.* 2022;38(10):1229–1247. doi: 10.1007/s12264-022-00859-0
26. Samoilova EM, Yusubalieva GM, Belopasov VV, et al. Infections and inflammation in the development of stroke. *J Neurology Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2021;121(8-2):11-21. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro202112108211
27. Han L, Wang Z, Yuan J, et al. Circulating leukocyte as an inflammatory biomarker: Association with fibrinogen and neuronal damage in acute ischemic stroke. *J Inflamm Res.* 2023;(16):1213–1226. doi: 10.2147/JIR.S399021
28. Seifert HA, Vandenbark AA, Offner H. Regulatory B cells in experimental stroke. *Immunology.* 2018;154(2):169–177. doi: 10.1111/imm.12887
29. Ito M, Komai K, Mise-Omata S, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature.* 2019;565(7738):246–250. doi: 10.1038/s41586-018-0824-5
30. Astarita JL, Dominguez CX, Tan C, et al. Treg specialization and functions beyond immune suppression. *Clin Exp Immunol.* 2023;211(2):176–183. doi: 10.1093/cei/uxac123
31. Wang Y, Sadike D, Huang B, et al. Regulatory T cells alleviate myelin loss and cognitive dysfunction by regulating neuroinflammation and microglial pyroptosis via TLR4/MyD88/NF-κB pathway in LPC-induced demyelination. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):41. doi: 10.1186/s12974-023-02721-0
32. Bluestone JA, McKenzie BS, Beilke J, Ramsdell F. Opportunities for Treg cell therapy for the treatment of human disease. *Front Immunol.* 2023;(14):1166135. doi: 10.3389/fimmu.2023.1166135
33. Li Y, McBride DW, Tang Y, et al. Immunotherapy as a treatment for stroke: Utilizing regulatory T cells. *Brain Hemorrhages.* 2023. doi: 10.1016/j.hest.2023.02.003
34. Zhang Y, Liesz A, Li P. Coming to the rescue: Regulatory T cells for promoting recovery after ischemic stroke. *Stroke.* 2021;52(12):e837–e841. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036072
35. Qiao C, Liu Z, Qie S. The Implications of microglial regulation in neuroplasticity-dependent stroke recovery. *Biomolecules.* 2023;13(3):571. doi: 10.3390/biom13030571
36. Ruhnau J, Schulze J, von Sarnowski B, et al. Reduced numbers and impaired function of regulatory T cells in peripheral blood of ischemic stroke patients. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:2974605. doi: 10.1155/2016/2974605
37. Thornton AM, Lu J, Korty PE, et al. Helios+ and Helios- Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires. *Eur J Immunol.* 2019;49(3):398–412. doi: 10.1002/eji.201847935
38. Thornton AM, Korty PE, Tran DQ, et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. *J Immunol.* 2010;184(7):3433–3441. doi: 10.4049/jimmunol.0904028
39. Reinhardt J, Sharma V, Stavridou A, et al. Distinguishing activated T regulatory cell and T conventional cells by single-cell technologies. *Immunology.* 2022;166(1):121–137. doi: 10.1111/imm.13460
40. Mishra S, Srinivasan S, Ma C, Zhang N. CD8+ regulatory T cell: A mystery to be revealed. *Front Immunol.* 2021;(12):708874. doi: 10.3389/fimmu.2021.708874
41. Zhang B, Zhang X, Tang FL, et al. Clinical significance of increased CD4+ CD25- Foxp3+ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1037–1040. doi: 10.1136/ard.2007.083543
42. Liston A, Dooley J, Yshii L. Brain-resident regulatory T cells and their role in health and disease. *Immunol Letters.* 2022;(248):26–30. doi: 10.1016/j.imlet.2022.06.005
43. Khantakova JN, Bulygin AS, Sennikov SV. The regulatory T-cell memory phenotype: What we know. *Cells.* 2022;11(10):1687. doi: 10.3390/cells11101687
44. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nature Immunol.* 2003;4(4):330–336. doi: 10.1038/ni904

45. Wan YY, Flavell RA. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature*. 2007;445(7129):766–770. doi: 10.1038/nature05479
46. Husebye ES, Anderson MS, Kämpfe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132–1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301
47. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
48. Hsieh CS, Lee HM, Lio CW. Selection of regulatory T cells in the thymus. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):157–167. doi: 10.1038/nri3155
49. Allan SE, Passerini L, Bacchetta R., et al. The role of 2 FOXP3 isoforms in the generation of human CD4+ Tregs. *J Clin Invest*. 2005;115(11):3276–3284. doi: 10.1172/JCI24685
50. Mailer RK, Falk K, Rotzschke O. Absence of leucine zipper in the natural FOXP3D2D7 isoform does not affect dimerization but abrogates suppressive capacity. *PLoS One*. 2009;4(7):e6104. doi: 10.1371/journal.pone.0006104
51. Donetskova AD, Litvina MM, Smirnov DS, et al. Comparison of the expression of isoforms of the FOXP3 molecule by regulatory T cells of peripheral blood in allergic and lymphoproliferative diseases. *Russ Med J*. 2020;4(1):4–9. (In Russ). Донецкова А.Д., Литвина М.М., Смирнов Д.С., и др. Сравнение экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при аллергических и лимфопролиферативных заболеваниях // *Русский медицинский журнал*. 2020. Т. 4, № 1. С. 4–9.
52. Bushnell CD, Chaturvedi S, Gage KR, et al. Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2179–2191. doi: 10.1177/0271678X18793324
53. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ Regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: Implications for human reproduction. *J Immunol*. 2014;178(4):2572–2578. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2572
54. Lee JH, Lydon JP, Kim CH. Progesterone suppresses the mTOR pathway and promotes generation of induced regulatory T cells with increased stability. *Eur J Immunol*. 2012;42(12):2683–2696. doi: 10.1002/eji.201142317
55. Brown MA, Su MA. An inconvenient variable: Sex hormones and their impact on T cell responses. *J Immunol*. 2019;202(7):1927–1933. doi: 10.4049/jimmunol.1801403
56. McCullough LD, Mirza MA, Xu Y, et al. Stroke sensitivity in the aged: Sex chromosome complement vs. gonadal hormones. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(7):1432. doi: 10.18632/aging.100997
57. Savage PA, Klawon DE, Miller CH. Regulatory T cell development. *Annu Rev Immunol*. 2020;38(1):421–453. doi: 10.1146/annurev-immunol-100219-020937
58. De Laffaille MA, Laffaille JJ. Natural and adaptive FOXP3+ regulatory T cells: More of the same or a division of labor? *Immunity*. 2009;30(5):626–635. doi: 10.1016/j.immuni.2009.05.002
59. Lal G, Zhang N, van der Touw W, et al. Epigenetic regulation of Foxp3 expression in regulatory T cells by DNA methylation. *J Immunol*. 2009;182(1):259–273. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.259
60. Magg T, Mannert J, Ellwart JW, et al. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2012;42(6):1627–1638. doi: 10.1002/eji.201141838
61. Yang W, Yu T, Cong Y. CD4+ T cell metabolism, gut microbiota, and autoimmune diseases: Implication in precision medicine of autoimmune diseases. *Precis Clin Med*. 2022;5(3):pbac018. doi: 10.1093/pcmedi/pbac018
62. Angelin A, Gil-de-Gómez L, Dahiya S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metabol*. 201725(6):1282–1293.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.018
63. André S, Tough DF, Lacroix-Desmazes S, et al. Surveillance of antigen-presenting cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmunity: Immunopathogenesis and therapeutic implications. *Am J Pathol*. 2009;174(5):1575–1587. doi: 10.2353/ajpath.2009.080987
64. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271–275. doi: 10.1126/science.1160062
65. Qiu M, Zong JB, He QW, et al. Cell heterogeneity uncovered by single-cell RNA sequencing offers potential therapeutic targets for ischemic stroke. *Aging Dis*. 2022;13(5):1436–1454. doi: 10.14336/AD.2022.0212
66. Miragaia RJ, Gomes T, Chomka A, et al. Single-cell transcriptomics of regulatory T cells reveals trajectories of tissue adaptation. *Immunity*. 2019;50(2):493–504.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.001
67. Szabo PA, Levitin HM, Miron M, et al. Single-cell transcriptomics of human T cells reveals tissue and activation signatures in health and disease. *Nat Commun*. 2019;10(1):4706. doi: 10.1038/s41467-019-12464-3
68. Dolati S, Ahmadi M, Khalili M, et al. Peripheral Th17/Treg imbalance in elderly patients with ischemic stroke. *Neuro Sci*. 2018;39(4):647–654. doi: 10.1007/s10072-018-3250-4
69. Santamaría-Cadavid M, Rodríguez-Castro E, Rodríguez-Yáñez M, et al. Regulatory T cells participate in the recovery of ischemic stroke patients. *BMC Neurol*. 2020;20(1):68. doi: 10.1186/s12883-020-01648-w
70. Chan A, Yan J, Csurhes P, et al. Circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) and frequency of BDNF positive T cells in peripheral blood in human ischemic stroke: Effect on outcome. *J Neuroimmunol*. 2015;(286):42–47. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.013
71. Pang X, Qian W. Changes in regulatory T-cell levels in acute cerebral ischemia. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017;78(4):374–379. doi: 10.1055/s-0037-1599055
72. Booth NJ, McQuaid AJ, Sobande T, et al. Different proliferative potential and migratory characteristics of human CD4+ regulatory T cells that express either CD45RA or CD45RO. *J Immunol*. 2010;184(8):4317–4326. doi: 10.4049/jimmunol.0903781
73. Deng G, Tang Y, Xiao J, et al. Naïve-memory regulatory T cells ratio is a prognostic biomarker for patients with acute ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2023;(15):1072980. doi: 10.3389/fnagi.2023.1072980
74. Li S, Huang Y, Liu Y, et al. Change and predictive ability of circulating immunoregulatory lymphocytes in long-term outcomes of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41(9):2280–2294. doi: 10.1177/0271678X21995694
75. Yan J, Greer JM, Etherington K, et al. Immune activation in the peripheral blood of patients with acute ischemic stroke. *J Neuroimmunol*. 2009;206(1-2):112–117. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.11.001
76. Wang M, Thomson AW, Yu F, et al. Regulatory T lymphocytes as a therapy for ischemic stroke. *Semin Immunopathol*. 2023;45(3):329–346. doi: 10.1007/s00281-022-00975-z
77. Xiao S, Jin H, Korn T, et al. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J Immunol*. 2008;181(4):2277–2284. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2277
78. Manicassamy S, Pulendran B. Retinoic acid-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages. *Seminars Immunol*. 2009;21(1):22–27. doi: 10.1016/j.smim.2008.07.007
79. Патент RUS RU 2791738 C1. Shardina KYu, Zamorina SA, Bochkova MS, et al. A method for obtaining autologous regulatory T-lymphocytes by culturing ex vivo in the presence of chorionic gonadotropin. (In Russ). Патент РФ № RU 2791738 C1. Шардина К.Ю., Заморина С.А., Бочкова М.С., и др. Способ получения аутологичных регуляторных Т-лимфоцитов путем культивирования ex vivo в присутствии хорионического гонадотропина. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2791738C1/ru>. Дата обращения: 15.08.2023.
80. Golovina TN, Mikheeva T, Brusko TM, et al. Retinoic acid and rapamycin differentially affect and synergistically promote the

- ex vivo expansion of natural human T regulatory cells. *PLoS One*. 2011;6(1):e15868. doi: 10.1371/journal.pone.0015868
81. Battaglia M, Stabilini A, Roncarolo MG. Rapamycin selectively expands CD4+CD25+FoxP3+regulatory T cells. *Blood*. 2005; 105(12):4743–4748. doi: 10.1182/blood-2004-10-3932
  82. Chapman NM, Zeng H, Nguyen TL, et al. mTOR coordinates transcriptional programs and mitochondrial metabolism of activated Treg subsets to protect tissue homeostasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):2095. doi: 10.1038/s41467-018-04392-5
  83. Chan MW, Chang CB, Tung CH, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine pretreatment inhibits experimental autoimmune encephalomyelitis by induction of regulatory T cells. *Mol Med*. 2014;20(1):248–256. doi: 10.2119/molmed.2013.00159
  84. Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, et al. DNA methylation controls Foxp3 gene expression. *Eur J Immunol*. 2008; 38(6):1654–1663. doi: 10.1002/eji.200838105
  85. Zhang H, Xia Y, Ye Q, et al. In vivo expansion of regulatory T cells with IL-2/IL-2 antibody complex protects against transient ischemic stroke. *J Neurosci*. 2018;38(47):10168–10179. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3411-17.2018
  86. Greilach SA, McIntyre LL, Nguyen QH, et al. Presentation of human neural stem cell antigens drives regulatory T cell induction. *J Immunol*. 2023;210(11):1677–1686. doi: 10.4049/jimmunol.2200798
  87. Xia Y, Hu G, Chen Y, et al. Embryonic stem cell derived small extracellular vesicles modulate regulatory T cells to protect against ischemic stroke. *ACS Nano*. 2021;15(4):7370–7385. doi: 10.1021/acsnano.1c00672
  88. Guo S, Luo Y. Brain Foxp3+ regulatory T cells can be expanded by Interleukin-33 in mouse ischemic stroke. *Int Immunopharmacol*. 2020;(81):106027. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106027
  89. Shu L, Xu C, Yan ZY, et al. Post-Stroke microglia induce Sirtuin2 expression to suppress the anti-inflammatory function of infiltrating regulatory T cells. *Inflammation*. 2019;42(6):1968–1979. doi: 10.1007/s10753-019-01057-3
  90. Pan Z, Ma G, Kong L, Du G. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke. *Pharmacol Res*. 2021;(170):105742. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105742
  91. Yu HH, Ma XT, Ma X, et al. Remote limb ischemic postconditioning protects against ischemic stroke by promoting regulatory T cells thriving. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e023077. doi: 10.1161/JAHA.121.023077
  92. Zhang Y, Liesz A, Li P. Coming to the rescue: Regulatory T cells for promoting recovery after ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(12):e837–e841. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036072
  93. Liu C, Li N, Liu G. The role of MicroRNAs in regulatory T cells. *J Immunol Res*. 2020;2020:3232061. doi: 10.1155/2020/3232061
  94. Kadir RR, Alwajaj M, Bayraktutan U. MicroRNA: An emerging predictive, diagnostic, prognostic and therapeutic strategy in ischaemic stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(5):1301–1319. doi: 10.1007/s10571-020-01028-5
  95. Xu W, Gao L, Zheng J, et al. The roles of MicroRNAs in stroke: Possible therapeutic targets. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1778–1788. doi: 10.1177/0963689718773361
  96. Copsel SN, Malek TR, Levy RB. Medical treatment can unintentionally alter the regulatory T cell compartment in patients with widespread pathophysiologic conditions. *Am J Pathol*. 2020;190(10):2000–2012. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.012
  97. Poluektov MG, Narbut AM, Shuvakhina NA. The use of melatonin as a neuroprotector in ischemic stroke. *Medical Council*. 2019;(18):18–24. (In Russ). Полуэктов М.Г., Нарбут А.М., Шувыхина Н.А. Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте // *Медицинский совет*. 2019. № 18. С. 18–24.
  98. Ren W, Liu G, Chen S, et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J Pineal Res*. 2017;62(3):e12394. doi: 10.1111/jpi.12394
  99. Medrano-Campillo P, Sarmiento-Soto H, Álvarez-Sánchez N, et al. Evaluation of the immunomodulatory effect of melatonin on the T-cell response in peripheral blood from systemic lupus erythematosus patients. *J Pineal Res*. 2015;58(2):219–226. doi: 10.1111/jpi.12208
  100. Sharma S, Nozohouri S, Vaidya B, Abbruscato T. Repurposing metformin to treat age-related neurodegenerative disorders and ischemic stroke. *Life Sci*. 2021;(274):119343. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119343
  101. Lee SK, Park MJ, Jhun JY, et al. Combination treatment with metformin and tacrolimus improves systemic immune cellular homeostasis by modulating Treg and Th17 imbalance. *Front Immunol*. 2021;(11):581728. doi: 10.3389/fimmu.2020.581728
  102. Wang Z, Kawabori M, Houkin K. FTY720 (Fingolimod) ameliorates brain injury through multiple mechanisms and is a strong candidate for stroke treatment. *Curr Med Chem*. 2020; 27(18):2979–2993. doi: 10.2174/0929867326666190308133732
  103. Malone K, Diaz Diaz AC, Shearer JA, et al. The effect of fingolimod on regulatory T cells in a mouse model of brain ischaemia. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):37. doi: 10.1186/s12974-021-02083-5
  104. Noh MY, Lee WM, Lee SJ, et al. Regulatory T cells increase after treatment with poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor in ischemic stroke patients. *Int Immunopharmacol*. 2018;(60):104–110. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.043
  105. Luo X, Nie J, Wang S, et al. Poly(ADP-ribosylation) of FOXP3 protein mediated by PARP-1 protein regulates the function of regulatory T cells. *J Biol Chem*. 2015;290(48):28675–82. doi: 10.1074/jbc.M115.661611
  106. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451–455. doi: 10.1038/nature12726
  107. Akimova T, Ge G, Golovina T, et al. Histone/protein deacetylase inhibitors increase suppressive functions of human FOXP3+ Tregs. *Clin Immunol*. 2010;136(3):348–363. doi: 10.1016/j.clim.2010.04.018
  108. Ao LY, Yan YY, Zhou L, et al. Immune cells after ischemic stroke onset: Roles, migration, and target intervention. *J Mol Neurosci*. 2018;66(3):342–355. doi: 10.1007/s12031-018-1173-4
  109. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(2):185–199. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203
  110. Pinheiro MA, Kooij G, Mizee MR, et al. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(3):461–471. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.018
  111. Zhang D, Ren J, Luo Y, et al. T cell response in ischemic stroke: From mechanisms to translational insights. *Front Immunol*. 2021;(12):707972. doi: 10.3389/fimmu.2021.707972
  112. Stubbe T, Ebner F, Richter D, et al. Regulatory T cells accumulate and proliferate in the ischemic hemisphere for up to 30 days after MCAO. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(1):37–47. doi: 10.1038/jcbfm.2012.128
  113. Yu H, Cai Y, Zhong A, et al. The «dialogue» between central and peripheral immunity after ischemic stroke: Focus on spleen. *Front Immunol*. 2021;(12):5194. doi: 10.3389/fimmu.2021.792522
  114. Belopasov VV, Zhuravleva EN, Nugmanova NP, Abdrashitova AT. Postcovid neurological syndromes. *Clin Pract*. 2021;12(2):69–82. (In Russ). Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы // *Клиническая практика*. 2021. Т. 12, № 2. С. 69–82. doi: 10.17816/clinpract71137
  115. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, et al. Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci*. 2022;21(3):77. doi: 10.31083/jjin2103077
  116. Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19. *J Clin Pract*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851
  117. Katsanos AH, Palaodimou L, Zand R, et al. The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2021;89:380–388. doi: 10.1002/ana.25967
  118. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV-2 patients compared with

- healthy controls. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2829–2839. doi: 10.1002/jcp.30047
119. Wang H, Wang Z, Cao W, et al. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis.* 2021;12(7):1545–1553. doi: 10.14336/AD.2021.0709
120. Wang HY, Ye JR, Cui LY, et al. Regulatory T cells in ischemic stroke. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43(1):1–9. doi: 10.1038/s41401-021-00641-4
121. Dhawan M, Rabaan AA, Alwarthan S, et al. Regulatory T Cells (Tregs) and COVID-19: Unveiling the mechanisms, and therapeutic potentialities with a special focus on long COVID. *Vaccines (Base).* 2023;11(3):699. doi: 10.3390/vaccines11030699
122. Haunhorst S, Bloch W, Javelle F, et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients: Indications for their potential involvement in the development of Long COVID? *Front Immunol.* 2022;(13):1070994. doi: 10.3389/fimmu.2022
123. Meckiff BJ, Ramírez-Suástegui C, Fajardo V, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4+ T Cells in COVID-19. *Cell.* 2020;183(5):1340–1353.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.001
124. Hoffmann AD, Weinberg SE, Swaminathan S, et al. Unique molecular signatures sustained in circulating monocytes and regulatory T cells in convalescent COVID-19 patients. *Clin Immunol.* 2023;(252):109634. doi: 10.1016/j.clim.2023.109634
125. Rizzo PA, Bellavia S, Scala I, et al. COVID-19 vaccination is associated with a better outcome in acute ischemic stroke patients: A retrospective observational study. *J Clin Med.* 2022;11(23):6878. doi: 10.3390/jcm11236878

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Oksana A. Zhukova**, Research Associate;  
address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-0907-0078;  
e-mail: Oksana.saprikina82@mail.ru

Co-authors:

**Daria A. Chudakova**, PhD, Senior Researcher;  
ORCID: 0000-0002-9354-6824;  
eLibrary SPIN: 1410-9581;  
e-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

**Vladimir V. Belopasov**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-0458-0703;  
eLibrary SPIN: 6098-1321; e-mail: belopasov@yandex.ru

**Elena V. Shirshova**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-3557-5424;  
eLibrary SPIN: 7491-0434; e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru

**Vladimir P. Baklaushev**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.),  
Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0003-1039-4245;  
eLibrary SPIN: 3968-2971;  
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

**Gaukhar M. Yusubalieva**, MD, PhD;  
ORCID: 0000-0003-3056-4889;  
eLibrary SPIN: 1559-5866; e-mail: gaukhar@gaukhar.org

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Жукова Оксана Анатольевна**, н.с.;  
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;  
ORCID: 0000-0002-0907-0078;  
e-mail: Oksana.saprikina82@mail.ru

Соавторы:

**Чудакова Дарья Александровна**, к.б.н., с.н.с.;  
ORCID: 0000-0002-9354-6824;  
eLibrary SPIN: 1410-9581;  
e-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

**Белопасов Владимир Викторович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: 0000-0003-0458-0703;  
eLibrary SPIN: 6098-1321; e-mail: belopasov@yandex.ru

**Ширшова Елена Вениаминовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: 0000-0002-3557-5424;  
eLibrary SPIN: 7491-0434; e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru

**Баклаушев Владимир Павлович**,  
д.м.н., доцент;  
ORCID: 0000-0003-1039-4245;  
eLibrary SPIN: 3968-2971;  
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

**Юсубалиева Гаухар Маратовна**, к.м.н.;  
ORCID: 0000-0003-3056-4889;  
eLibrary SPIN: 1559-5866; e-mail: gaukhar@gaukhar.org



# ВАРИАНТ OMICRON КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 И ЕГО РАЗНОВИДНОСТИ / СУБВАРИАНТЫ

С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1,2</sup>, А.С. Голота<sup>1</sup>, А.М. Сарана<sup>2,3</sup>, С.В. Макаренко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Коронавирус SARS-CoV-2 уже три года циркулирует среди людей, заражая сотни миллионов человек. Многочисленные сообщения со всего мира свидетельствуют о том, что в настоящее время большинство инфекций вызвано различными вариантами Omicron, преобладающими над всеми ранее появившимися вариантами. Геном штамма Omicron накопил десятки мутаций, которые увеличивают приспособляемость вируса и являются причиной возникновения новых вариантов и субвариантов с повышенной контагиозностью, трансмиссивностью и способностью уклоняться от иммунного ответа. Это ставит под угрозу защиту, обеспечиваемую вакцинами, или гуморальный иммунитет, индуцированный предыдущими инфекциями. Несмотря на то, что биология SARS-CoV-2 хорошо изучена, его способность инфицировать, размножаться и распространяться среди населения зависит от конкретного иммунного контекста в разные периоды пандемии. Предполагается, что новые варианты возникают в результате хронической инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом. Внутрелинейная рекомбинация обеспечивает вирусу фенотипические преимущества от отдалённо родственными циркулирующими вариантами. Один из последних субвариантов Omicron, который получил название «Kraken» из-за беспрецедентно высокой трансмиссивности, является потомком рекомбинантной линии. Вирус непрерывно эволюционирует в направлении уклонения от вируснейтрализующих антител, поэтому ведётся постоянная работа по созданию новых более эффективных вакцин и других противовирусных средств.

**Ключевые слова:** коронавирус; SARS-CoV-2; Omicron; «Kraken»; мутация; контагиозность; трансмиссивность; способность уклоняться от иммунного ответа; вакцина; противовирусные средства.

## Для цитирования:

Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Сарана А.М., Макаренко С.В. Вариант Omicron коронавируса SARS-CoV-2 и его разновидности / субварианты. *Клиническая практика*. 2023;14(3):50–68. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract322036>

Поступила 07.04.2023

Принята 28.08.2023

Опубликована 29.09.2023

## ВВЕДЕНИЕ. ЭВОЛЮЦИЯ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 27.03.2023, в мире зарегистрированы 761 402 282 подтверждённых случая COVID-19, в том числе 6 887 000 случаев смерти<sup>1</sup>. ВОЗ классифицирует варианты коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, как варианты, вызывающие обеспокоенность (variants of concern, VOC), варианты, представляющие интерес (variants of interest, VOI), и варианты, находящиеся под наблюдением (variants under monitoring, VUM). К VOC отнесены варианты Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) и Omicron (BA.1/B.1.1.529), каждый с новым набором мутаций в вирусном геноме, изменяю-

щих патогенность, трансмиссивность, способность к уклонению от иммунитета и заболеваемость [1]. Каждый VOC стал доминирующим регионально (Alpha B.1.1.7, Beta B.1.351 и Gamma P.1 — в Европе, Южной Африке и Южной Америке соответственно) или глобально (Delta B.1.617.2/AY и Omicron BA.1/B.1.1.529, BA.2 и BA.5). Степень опасности варианта зависит от взаимодействия трёх основных факторов — трансмиссивности, способности к уклонению от иммунитета и тяжести течения инфекции (количество госпитализаций в отделения интенсивной терапии). Коронавирус SARS-CoV-2 обладает большим геномом (~30 000 нуклеотидов), что в сочетании с прерывистым характером трансмиссии коронавируса привело к появлению штаммов с высокой скоростью генетической рекомбинации и возникновения точечных мутаций, инсерций

<sup>1</sup> WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [интернет]. Режим доступа: <https://covid19.who.int/>.

## THE OMICRON STRAIN OF THE SARS-COV-2 CORONAVIRUS AND ITS VARIANTS

S.G. Shcherbak<sup>1,2</sup>, D.A. Vologzhanin<sup>1,2</sup>, A.S. Golota<sup>1</sup>, A.M. Sarana<sup>2,3</sup>, S.V. Makarenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The SARS-CoV-2 coronavirus has been circulating among the world population for 3 years, infecting hundreds of millions of people. Numerous reports from all over the world indicate that the majority of infections are caused by the Omicron variant and its subvariants, which predominate over all the previously emerged variants. The genome of the Omicron strain has accumulated dozens of mutations that increase the virus's adaptability and cause the emergence of new variants and subvariants with the increased contagiousness, transmissibility, and ability to evade the immune response. This compromises the protection provided by vaccines or the humoral immunity induced by previous infections. Although the biology of SARS-CoV-2 is well understood, its ability to infect, replicate, and spread in a population depends on the specific immune context during different periods of the pandemic. It is assumed that new variants arise as a result of chronic infection in immunocompromised individuals. The intralineage recombination is an opportunity for the virus to gain phenotypic advantages from distantly related circulating variants. The last of the subvariants of the Omicron variant, named «Kraken» due to its unprecedentedly high transmissibility, is a descendant of the recombinant line. The virus is constantly evolving in the direction of evading immune neutralization by vaccines, therefore, a constant work is underway to develop new, more effective vaccines and other antiviral agents.

**Keywords:** coronavirus; SARS-CoV-2; Omicron; «Kraken»; mutation; infectivity; transmissibility; ability to evade the immune response; vaccine; antiviral agents.

### For citation:

Shcherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Sarana AM, Makarenko SV. The Omicron Strain of the SARS-CoV-2 Coronavirus and Its Variants. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):50–68. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract322036>

Submitted 07.04.2023

Revised 28.08.2023

Published 29.09.2023

и делеций. В результате множественных мутаций, преимущественно в S(Spike)-белке вирусного шипа, возникли новые варианты с разными свойствами. Например, повышенной контагиозностью Omicron обязан мутациям S371L, G339D, S375F, S373P, K417N, N440K, S477N, G446S, E484A, T478K, Q493K, Q498R, G496S, N501Y и Y505H. Симптомы инфекции Omicron менее опасны и уровень летальности ниже, чем у других вариантов, но он более заразен и менее чувствителен к вакцинам [2].

До появления Omicron VOC возникли и развивались независимо друг от друга, и каждый из них быстро стал доминирующим на региональном или глобальном уровне. Теперь последовательные волны пандемии вызывают субварианты Omicron, который филогенетически отличается от более ранних штаммов SARS-CoV-2, включая предыдущий доминировавший вариант Delta [3]. Успех каждого VOC по сравнению с ранее доминировавшим вариантом

обеспечен генетическим изменением функциональных свойств и антигенности вируса, придающими ему способность уклоняться от гуморального иммунного ответа. Эволюция SARS-CoV-2 в контексте врождённого и популяционного иммунитета демонстрирует сложную взаимосвязь между антигенностью, трансмиссивностью и вирулентностью вируса, что имеет непредсказуемые последствия для будущей траектории COVID-19. Для общественного здравоохранения важно понять движущие силы приспособляемости SARS-CoV-2, которая зависит от факторов, определяющих его способность инфицировать, реплицироваться в клетке и распространяться в популяции [2].

### ВАРИАНТ OMICRON

#### Эпидемиология Omicron

Вариант коронавируса SARS-CoV-2 Omicron (BA.1/B.1.1.529), который в конце ноября 2021 года

признан ВОЗ вариантом VOC, характеризуется беспрецедентно высокой скоростью распространения. Ранние данные из Южно-Африканской Республики (ЮАР) и Великобритании и последующие сообщения из других регионов мира свидетельствуют о том, что быстро распространяющийся Omicron менее опасен, чем его предшественник Delta, который доминировал в мире с середины 2021 года. Однако гипертрансмиссивность штамма Omicron привела к быстрому заполнению больниц, несмотря на снижение тяжести вызываемого им заболевания. 30 декабря 2021 года власти ЮАР объявили, что страна преодолела пик заболеваемости новым вариантом без значительного всплеска летальности. А в отчёте правительства Великобритании от 31.12.2021 говорится, что жители Англии, инфицированные Omicron, вдвое реже нуждаются в госпитализации, чем инфицированные вариантом Delta. Тем не менее наличие на момент появления Omicron иммунитета против SARS-CoV-2, который многие люди получили в результате вакцинации, инфекции или того и другого, не позволяет уверенно утверждать, что Omicron вызывает более лёгкую форму заболевания, чем более ранние варианты [4].

В США Omicron первые клинически идентифицирован 01.12.2021, к концу декабря стал преобладающим штаммом, и к 15.01.2022 на него приходилось 99,5% секвенированных образцов. Вариант Omicron более заразен, но менее вирулентен, чем ранее циркулировавшие варианты. По данным системы эпиднадзора США, в период преобладания штамма Omicron (19.12.2021–15.01.2022) семидневный максимум числа смертей был ниже, чем в предыдущие периоды, а число госпитализаций в отделения интенсивной терапии почти не изменилось. В 199 больницах США средняя продолжительность пребывания и процент пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии и умерших в больнице, были меньше в течение периода Omicron, чем в предыдущие периоды. Таким образом, тяжесть течения COVID-19 в период распространения Omicron ниже, чем в предыдущие периоды высокой трансмиссии, что, возможно, связано с большим охватом вакцинацией и инфекционно-приобретённым иммунитетом, которые снижают тяжесть заболевания, а также более низкой вирулентностью штамма Omicron. Штамм Omicron вызывает более сильную инфекцию верхних дыхательных путей, но менее тяжёлое клиническое заболевание ниж-

них дыхательных путей по сравнению с другими вариантами коронавируса [5].

### Эволюция варианта Omicron

Вариант Omicron впервые был обнаружен в Южной Африке и Ботсване в ноябре 2021 года [6]. Количество мутаций в геноме Omicron больше, чем в геноме любого другого штамма SARS-CoV-2, к S-белку вирусного шипа относятся 37 мутаций (табл. 1) [3]. Штамм Delta, для сравнения, имеет 9 мутаций в гене S-белка. Мутации в рецептор-связывающем домене (receptor binding domain, RBD) S-белка регулируют функциональность этой области [7].

В результате мутаций к апрелю 2022 года эволюция генома Omicron BA.1 привела к появлению субвариантов, которые обозначаются как BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 [8]. Вариант BA.2 с наиболее резким ростом числа случаев в 163 странах постепенно вытеснил исходный Omicron BA.1, а затем его производные (субварианты BA.2.12.1, BA.2.3, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.2.9, BA.4 и BA.5 с повышенной способностью уклоняться от иммунитета и вызывать реинфекции) заменили BA.2. Вариант Omicron BA.5 накопил дополнительные мутации в S-белке и стал преобладающим вариантом во всём мире в июне 2022 года [9]. На тот момент BA.5 продемонстрировал сильнейшее иммунное уклонение от антител, индуцированных инфекцией или вакцинацией против SARS-CoV-2, и терапевтических моноклональных антител [8]. Однако непрерывная эволюция варианта Omicron привела к возникновению дополнительных сублиний, включая BQ.1 и BQ.1.1, с относительной долей всех секвенированных вариантов во всём мире, составлявшей 0,1% в августе и 49,7% в ноябре 2022 года. Увеличение способности уклонения от иммунного ответа субвариантов BQ.1 и BQ.1.1 позволяет им заражать вакцинированных людей и выздоровевших от COVID-19. Распространяются потомки вариантов BA.4 и BA.5 — сублинии BQ.1, BQ.1.1, BF.7 и BA.4.6. Субвариант BQ.1, выявленный в 65 странах, содержит мутации S-белка N460K и K444T в антигенных сайтах, сублиния BQ.1.1 содержит фундаментально важную мутацию R346T, придающую способность к усиленному уклонению от индуцированных вакциной и моноклональных антител [10–12]. Эти варианты имеют преимущество в усиленном росте по сравнению с другими субвариантами. Все новые варианты и субварианты обладают повышенной устойчивостью к нейтрализации антителами, особенно BA.2.75.2, BQ.1 и BQ.1.1 [13].

Таблица 1 / Table 1

**Мутации варианта Omicron и его субвариантов (ECDC<sup>2</sup>) /  
Mutations of the Omicron variant and its subvariants (ECDC<sup>2</sup>)**

Вариант	Мутации в S-белке
BA.1	G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, A67V, HV69-, T95I, G142D, VYY143-, NL211I, 215EPE, T547K, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F
BA.2	G339D, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, T19I, ЛПП24-26-/A27C, G142D, V213G, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.3	G339D, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, A67V, HV69-, T95I, G142D, VYY143-, NL211I, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.4	G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405A, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, T19I, L24_P26del, A27S, H69_V70del, G142D, V213G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.5	G339, S371F, S373P, S375F, T376A, D405A, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, T19I, L24_P26del, A27S, G142D, V213G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K
BA.2.75 (VOI)	G446S, N460K, W152R, F157L, I210V, G257S, D339H, K147E, Q493 (реверсия)
BA.2.75.2	F486S
BA.2.12.1	L452Q
BA.4.6	R346T, N658S
BF.7 (VUM)	R346T
BQ.1 и BQ.1.1 (VOI)	N460K, K444T, R346T
B.1	D614G
XBB* (VOI)	N460K, F490S
XBB.1	G252V
XBB.1.5** (VOI)	N460K, S486P, F490S, Q183E
XBC*** (VUM)	N440K, F486P
XE	C14599T, V1069I, C3241T
BN.1 (VUM)	R346T, K356T, F490S
CH.1.1 (VUM)	K444T, L452R
XAY (VUM)	F486P
XBB.1.16 (VUM)	E180V, T478R, F486P

**Примечание.** Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) исключил BA.2, BA.4 и BA.5 из своего списка VOC SARS-CoV-2, поскольку эти родительские линии больше не циркулируют и не имеют отношения к эпидемиологической ситуации. \* XBB и его субварианты, за исключением XBB.1.5 и его сублиний; \*\* группа XBB.1.5-подобных вариантов включает в себя сублинии XBB.1.5, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2 и XBB.1.16, которые имеют схожие профили S-белков и характеризуются определённым набором мутаций (Q183E, F486P и F490S); \*\*\* рекомбинант Delta (21I)/BA.2.

**Note:** European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has excluded BA.2, BA.4 and BA.5 from their VOC SARS-CoV-2 list, since these parent lines are no longer circulating and are not relevant to the epidemiological situation. \* XBB and its sub-variants, with the exception of XBB.1.5 and its subline; \*\* XBB group.1.5-like variants includes XBB sublines.1.5, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2 and XBB.1.16, which have similar S-protein profiles and are characterized by a certain set of mutations (Q183E, F486P and F490S); \*\*\* Delta (21I)/VA.2 recombinant.

<sup>2</sup> European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. SARS-CoV-2 variants of concern as of 7 September 2023. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.

Варианты и субварианты Omicron обладают широким спектром генетического разнообразия и различными механизмами ускользания от иммунного ответа. Субварианты Omicron несут мутации N969K, Q954H, D796Y и N764K в субъединице S2; Y505H, N501Y, Q498R, E484A, T478K, S477N, N440K, K417N, S375F, S373P, S371L/F и G339D — в домене RBD; G142D — в домене NTD (N-terminal domain) S-белка, которые увеличивают его способность избегать нейтрализующих антител, индуцированных естественной инфекцией или вакцинацией. Сегодня нет эпидемиологических данных, свидетельствующих об увеличении тяжести заболевания, вызванного субвариантами Omicron [7]. Мутация D614G вызывает конформационное изменение S-белка, повышая аффинность его связывания с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2). Это, в свою очередь, повышает контагиозность вируса SARS-CoV-2, обеспечивая ему положительный отбор и постоянное присутствие в человеческой популяции. Мутация D614G в геноме Omicron и его субвариантов связана с ускользанием SARS-CoV-2 от иммунного ответа, повышенной способностью к трансмиссии и репликации, повышенной частотой реинфекции. К счастью, несмотря на высокую скорость трансмиссии, мутация D614G не связана с повышенной летальностью [14].

Различные варианты Omicron имеют разные профили мутаций, особенно в S-белке, которые играют решающую роль в эволюции вируса. По сравнению с S-белком предкового штамма HU-1/Wu01 (Wuhan-1, штамм дикого типа из Уханя), S-белок Omicron BA.1 содержит более 30 мутаций [15]: в частности, мутации в домене RBD S-белка Omicron значительно изменяют конформацию RBD, усиливая способность уклоняться от иммунного надзора и снижая тем самым клиническую эффективность вакцин [16]. В многочисленных исследованиях сообщалось, что субварианты BA.4 и BA.5 повторно заражали тех пациентов, которые уже выздоровели от инфекций BA.1 или BA.2 [16, 17].

#### **Генетическая рекомбинация**

В случаях длительной коинфекции вариантов SARS-CoV-2 происходит рекомбинация вирусных геномов с образованием новых рекомбинантных линий. Рекомбинантные варианты содержат мутации, придающие патогенные свойства, отличные от свойств родительских линий. К рекомбинантным вариантам относят до 2,7% секвенированных геномов SARS-CoV-2. Большинство из них возник-

ло в результате рекомбинации между совместно циркулирующими сублиниями Omicron (BA.1, BA.1.1 или BA.2) и штаммом Delta. Рекомбинанты, которые содержат генетические элементы высокопатогенного варианта Delta AY.4 и варианта Omicron BA.1 с высокой степенью иммунного избегания и трансмиссии, назвали «Deltacron» [18].

Вариант XBB, возникший в результате рекомбинации между сублиниями BA.2.10.1 и BA.2.75, впервые обнаруженный в Индии в январе 2022 года, распространяется в Азии, Европе и США [3]. К настоящему времени сформировались пять основных сублиний XBB (XBB.1–XBB.5), при этом большинство случаев приходится на сублинию XBB.1 [19]. Субвариант Omicron XBB.1.5, получивший имя «Kraken», является потомком этой рекомбинантной линии. Помимо этих сублиний, распространены рекомбинантные варианты XD, XE, XS и XF, которые вызывают серьезные инфекции. Субвариант XE представляет собой результат рекомбинации линий BA.1 и BA.2, который содержит три новые мутации, которых не было в субвариантах BA.1 и BA.2 (см. табл. 1), и обладает в 10 раз более высокой скоростью заражения, чем сублиния BA.2. Варианты XD и XF — рекомбинанты между Omicron BA.1 и Delta [20]. Нет доказательств того, что какой-либо из них обладает большей контагиозностью, чем Omicron BA.1, и большей клинической тяжестью, чем Delta [21].

Генетическая рекомбинация является эволюционным механизмом, который постоянно изменяет генетическое разнообразие SARS-CoV-2, поэтому нельзя исключить появление в будущем ещё более высокотрансмиссивных рекомбинантных вариантов [18].

#### **Клинические проявления инфекции, вызываемой Omicron**

Вариант Omicron (BA.1/B.1.1.529) оказался более заразным, но менее смертоносным, чем вариант Delta, и за несколько недель распространился более чем на 150 стран и территорий, вызвав большой всплеск случаев COVID-19 по всему миру. Основными клиническими проявлениями являются симптомы лёгкой инфекции.

M.K. Kim и соавт. [22] описали клинико-эпидемиологические характеристики первых 40 пациентов (55% женщин) с инфекцией Omicron, изолированных в Национальном медицинском центре Южной Кореи в период с 04.12. по 17.12.2021. Медиана возраста пациентов составила 39,5 лет. Полностью

вакцинированными были 17 (42,5%) пациентов, и ни у одного из них заражение штаммом Omicron не было повторным. У 19 (47,5%) пациентов заболевание протекало бессимптомно, у остальных были лёгкие симптомы. У 6 (15%) пациентов на компьютерной томографии грудной клетки обнаружены инфильтраты в лёгких, но ни один из них не нуждался в дополнительном кислороде.

По состоянию на 09.03.2023, варианты Omicron BA.2.75, BQ.1, XBB и XBB.1.5 «Kraken» относятся к VOI<sup>3</sup>. Хотя случаи госпитализации инфицированных штаммом Omicron менее часты, чем инфицированных предыдущими вариантами, у госпитализированных пациентов может развиваться заболевание, сравнимое с тяжёлой формой COVID-19, вызываемой штаммом Delta. У инфицированных штаммами Omicron и Delta наблюдаются эквивалентные инфекционные титры вируса, но пик вирусной РНК при инфекциях Omicron ниже, чем при инфекциях Delta. Поступившие в отделения интенсивной терапии пациенты с инфекцией Omicron в той же степени нуждались в дополнительном кислороде, что и пациенты, поступившие с инфекцией Delta. Вирусная нагрузка была сходной в образцах пациентов, инфицированных штаммами Omicron и Delta, независимо от статуса вакцинации. При этом выделение инфекционного вируса было одинаковым у инфицированных Omicron невакцинированных лиц, полностью вакцинированных и получивших ревакцинацию [23].

Преобладающими клиническими проявлениями штамма Omicron являются кашель, насморк и утомляемость. Кроме того, распространёнными симптомами являются боль в горле и хриплый голос, лихорадка, сильная головная боль [24]. Острые симптомы у инфицированных вирусом Omicron наблюдались в течение менее длительного периода (в среднем 6,9 дня), чем у пациентов, инфицированных Delta (в среднем 8,9 дня). Больше количество бессимптомных носителей идентифицировано во время вспышки Omicron. Варианты Omicron не вызывают значительной потери массы тела; вирусная нагрузка, степень повреждения лёгких, летальность меньше по сравнению с другими штаммами. Omicron имеет тенденцию оставаться в верхних дыхательных путях (нос, горло и бронхи), а не распространяться вглубь лёгких [25]. В Великобритании, в проспективном когортном исследовании взрослых (≥18 лет), госпитализированных в больницы неотложной помощи с острым заболеванием

нижних дыхательных путей, установлено, что вероятность госпитализации, потребности в искусственной вентиляции лёгких и более интенсивной терапии, а также пребывания в больнице более 3 дней с Omicron меньше по сравнению с Delta на 58, 67 и 16% соответственно [26]. Эти нетяжёлые симптомы описываются в сообщениях разных регионов мира о COVID-19 с вариантом Omicron [27, 28], однако тяжёлые случаи с пневмонией, дыхательной недостаточностью и летальным исходом также возможны. У 36,1% инфицированных Omicron людей не обнаружены никакие антитела, 62,7% продуцировали IgG, а 1,2% — IgG и IgM [7].

Люди молодого и среднего возраста и дети чаще заражаются штаммом Omicron, чем это происходило во время предыдущих волн пандемии, однако в большинстве случаев инфекции Omicron госпитализации не требуется [29]. Пока неясно, связано ли это со снижением вирулентности вируса или с иммунитетом инфицированных. Факторами риска развития тяжёлого течения COVID-19 у инфицированных штаммом Omicron, как и предыдущими штаммами, являются пожилой возраст (≥60 лет) и сопутствующие хронические заболевания [30].

В университете Претории (ЮАР) проведён сравнительный анализ 466 случаев госпитализации с COVID-19 со дня первого обнаружения штамма Omicron B.1.1.529 (с 14.11.2021 по 16.12.2021) и 3962 случаев госпитализации с 04.05.2020 до вспышки Omicron (во время предыдущих трёх волн пандемии) для сравнения первичных показаний к госпитализации, клинической тяжести, уровня кислородной поддержки, влияния вакцинации и предшествующей инфекции COVID-19. Для Omicron и предыдущих волн пандемии летальность и частота госпитализации в отделения интенсивной терапии составили 4,3 против 21,3% ( $p < 0,00001$ ) и 1 против 4,3% ( $p < 0,00001$ ); продолжительность пребывания в отделениях интенсивной терапии — 4 дня против 9 дней, а средний возраст пациентов — 39 против 50 лет соответственно. Число госпитализаций в волне Omicron достигло пика (28.11–05.12.2021) и быстро снизилось, при этом пиковая занятость коек составила 51% от самого высокого пика во время волны Delta. В интенсивной терапии нуждались 28% пациентов, из них 45% — в различных видах кислородной поддержки по сравнению с 99,5% в первой волне COVID-19. У 63% пациентов, госпитализированных по поводу другого диагноза, был выявлен Omicron. Эти случаи были названы «случайным COVID», поскольку

<sup>3</sup> European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. COVID-19. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en>.

они были диагностированы в результате тестирования на SARS-CoV-2 при госпитализации. Феномен «случайного COVID» отражает высокую частоту бессимптомного течения инфекции Omicron. Авторы исследования предполагают, что изменение клинической картины инфекции SARS-CoV-2 связано с высоким уровнем предшествующей инфекции и охвата населения вакцинацией. Другой вероятной причиной снижения тяжести заболевания и уменьшения числа госпитализаций является снижение вирулентности Omicron [31].

Изучение биологических и клинических характеристик варианта SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) по данным ВОЗ, Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) и других организаций в период 24.11–09.12.2021 установило, что его основными клиническими проявлениями служат симптомы лёгкой инфекции, включая головную боль, генерализованную миалгию, кашель, одышку, першение в горле, лихорадку [32]. Omicron утроил количество ежедневных случаев госпитализации, однако количество ежедневных случаев интенсивной терапии оказалось ниже в случае инфекции Omicron во всех странах. Таким образом, степень тяжести инфекции Omicron намного ниже, чем во время вспышки Delta [33].

В обсервационном исследовании с участием 2626 лиц, госпитализированных с COVID-19, изучена распространённость пост-COVID синдрома [34], известного как «длинный COVID» (long COVID) и определяемого ВОЗ как состояние, которое «возникает у лиц с вероятной или подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [35]. Наиболее распространёнными персистирующими симптомами, о которых участники сообщали спустя 6 месяцев от начала COVID-19, были патологическая усталость, одышка, головная боль, отсутствие концентрации внимания и мышечная боль. Среди участников исследования, болевших во время Delta-волны, 71% испытывали  $\geq 1$  симптома через 3 месяца и 61% — через 6 месяцев. Среди участников, болевших во время волны Omicron, 28% сообщили об одном или более симптомов через 3 месяца и 19% — через 6 месяцев [34]. Инфекция Omicron, по-видимому, значительно реже

сопровождается пост-COVID синдромом, чем предыдущие варианты. Аналогичные результаты получены в других исследованиях с более коротким периодом наблюдения [36, 37]. Однако остаётся неясным, связано это снижение частоты пост-COVID синдрома с самим вариантом Omicron или иммунитетом от вакцинации, предшествовавшей естественной инфекции.

**Влияние мутаций на биологические свойства вариантов Omicron  
Контагиозность и трансмиссивность**

Появление варианта Omicron и его субвариантов вызвало рост числа инфекций и реинфекций. В последнее время доминируют несколько новых субвариантов Omicron с различными мутационными профилями, значительно увеличенной контагиозностью, трансмиссивностью и способностью уклоняться от вакциноиндуцированного иммунитета. Вирусная нагрузка во время инфекции штамма HU-1 вируса SARS-CoV-2 выше в нижних дыхательных путях, а во время инфекции Omicron — в верхних дыхательных путях, особенно в слизистых оболочках носа и горла [38].

В инфицировании клетки вирусом SARS-CoV-2 важную роль играют аффинность домена RBD к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) и расщепление S-белка фурином. Мутации в сайте расщепления S-белка фурином (furin cleavage site, FCS) и домене RBD значительно увеличивают количество вируса в клетках, контагиозность и трансмиссивность Omicron. Варианты Alpha, Beta и Delta обладают в 7, 19 и 11 раз более высокой скоростью трансмиссии, чем исходный штамм HU-1, а Omicron продемонстрировал вдвое (или даже в 3,2 раза) более высокую скорость трансмиссии, чем Delta, и более чем в 10 раз большую контагиозность, чем другие варианты [39, 40]. Одна из ранних мутаций S-белка, однонуклеотидная замена D614G, возникшая в начале пандемии, усилила расщепление S-белка на субъединицы S1 и S2 и обеспечила этим преимущество в росте примерно на 20% по сравнению со штаммом HU-1. В настоящее время мутация D614G присутствует во всех существующих вариантах SARS-CoV-2 [2]. Большинство мутаций RBD увеличивают энергию связывания и плотность интерфейса между ACE2 и RBD, что делает Omicron более заразным [41]. Аффинность S-белка некоторых вариантов Omicron к ACE2 намного выше, чем у предыдущих вариантов [42]. Замена

N501Y в домене RBD S-белка — одна из наиболее важных мутаций, которая повышает аффинность связывания с рецептором ACE2, особенно в комбинации с мутацией Q498R [43]. В дополнение к N501Y мутации T478K, S477N, Q496S, Q493R и Q498R потенцируют взаимодействие вируса Omicron с рецептором ACE2, образуя с ним новые водородные связи [44]. Среди мутаций, повышающих пролиферацию и контагиозность, — двойная мутация R203K+G204R нуклеокапсидного белка в штаммах Alpha, Gamma и Omicron [45].

Наличие в S-белке сайта FCS является уникальной особенностью SARS-CoV-2. У предкового штамма HU-1 этот сайт был субоптимальным и расщеплялся фурином не очень эффективно. Последующие штаммы SARS-CoV-2 содержат мутации, которые изменяют FCS: например, Delta содержит мутацию FCS P681R, а Omicron — мутацию в той же позиции P681H и дополнительную мутацию N679K, которые вместе оптимизируют FCS, усиливая расщепление S-белка и репликацию. Все сублинии штамма Omicron содержат мутации P681H и N679K, которые по отдельности или вместе усиливают расщепление сайта S1-S2 в S-белке [46]. Однако оптимизация только фуринового сайта не повышает трансмиссивность SARS-CoV-2, для этого необходимы дополнительные мутации [2]. Тем не менее сублинии Omicron продолжают демонстрировать высокую трансмиссивность, что подразумевает разделение между эффективностью расщепления фурином и фузогенностью (слиянием с клеточной мембраной) и их вкладом в трансмиссивность вируса [47, 48].

#### **Фузогенность — слияние с клеточной мембраной**

Опосредованная S-белком способность сливаться с клеточной мембраной, так называемая фузогенность (fusogenicity), играет важную роль в патогенезе вирусной инфекции. Хотя трансмиссивность Omicron BA.1 превосходит трансмиссивность штамма HU-1 и других VOC, фузогенность Omicron BA.1 значительно снижена, что согласуется с его сниженной клинической патогенностью [49]. Однако S. Xia и соавт. [15] обнаружили у новых субвариантов Omicron BA.5, BA.2.75, BA.4.6 и BF.7 в 2–4 раза более эффективное слияние S-белка с клеточной мембраной, чем у исходного штамма Omicron BA.1. Штамм Omicron содержит мутации в субъединице S2 S-белка (N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F), которые отсутствовали

у других VOC, а также три мутации (P681H, H655Y и N679K) в FCS, которые увеличивают расщепление S-белка на субъединицы S1 и S2 и образование синцитиев, ассоциированное с патогенезом тяжёлой формы COVID-19. Именно поэтому ожидалось, что он будет высококонтагиозным и высокопатогенным. Парадоксальным образом оказалось, что инфекция Omicron отличается меньшей клинической тяжестью по сравнению со штаммами HU-1 и Delta. S-белок вируса Omicron не способен обеспечить слияние клеток, образование синцития и, соответственно, дополнительный путь распространения вируса в инфицированном организме. Слияние клеток, индуцированное вирусом SARS-CoV-2, требует расщепления S-белка на субъединицы в присутствии трансмембранной протеазы TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). Несмотря на наличие мутаций, способствующих расщеплению S-белка штамма Omicron на субъединицы S1 и S2, Omicron неэффективно использует клеточный активатор S-белка протеазу TMPRSS2, от которой зависит проникновение SARS-CoV-2 в клетку [49]. Исследователи из Гонконгского университета подтвердили, что Omicron хуже, чем Delta, реплицируется в клетках лёгочной линии Calu-3, которая имеет устойчивую экспрессию TMPRSS2. Omicron также показал более слабую активность межклеточного слияния и образования синцитиев по сравнению с вариантом Delta в клетках, экспрессирующих TMPRSS2. Хотя инфицирование клеток вирусом Omicron привело к большему количеству очагов инфекции, каждый очаг инфекции был значительно меньше по размеру очагов, образованных вирусом Delta. Omicron инфицирует дыхательные пути и размножается в бронхах человека в 70 раз быстрее, чем HU-1 и Delta, но инфицированность лёгких вирусом Omicron значительно ниже, чем другими штаммами SARS-CoV-2, что является показателем меньшей тяжести заболевания [50]. Изменение маршрута входа в клетку указывает на то, что он более приспособлен для репликации в верхних дыхательных путях [51].

Смещение клеточного тропизма Omicron от клеток, экспрессирующих TMPRSS2 в нижних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте, в верхние дыхательные пути изменило патогенез заболевания. Независимо от фенотипа расщепления и экспрессии TMPRSS2 Omicron может использовать альтернативный путь входа в клетку с помощью эндосомальных протеаз, такими как катепсины. Способность проникать в эндосомы



связана со сниженным лёгочным тропизмом и сниженной патогенностью субвариантов Omicron BQ.1.1 и BA.2.75.2 [52]. Это позволяет вирусу инфицировать большее количество клеток в респираторном эпителии, делая его более заразным и приводя к повышенной трансмиссивности и большому числу случаев реинфекции. Однако у субвариантов Omicron BA.4/5, BA.2.75, BQ.1, BQ.1.1 и BA.2.75.2 обнаружена повышенная способность к образованию синцитиев по сравнению с их предковыми вариантами. Это может указывать на сдвиг в сторону более эффективного использования TMPRSS2, чтобы обеспечить слияние с плазматической мембраной [13].

После взаимодействия с клеточным рецептором области гептадных повторов (HR1 и HR2) в субъединице S2 S-белка коронавируса образуют структуру, которая стимулирует слияние вируса с клеточной мембраной и проникновение в клетку. HR1 является консервативной мишенью, против которой S. Xia и соавт. [15] разработали панкоронавирусный пептидный ингибитор слияния EK1, который эффективно ингибирует инфекцию всех протестированных аутентичных и псевдотипированных коронавирусов, включая штаммы SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) и Omicron (B.1.1.529), а также MERS-CoV и SARS-CoV. Циркулирующие субварианты Omicron BA.2.75, BA.4.6, BA.5 и BF.7 с усиленной кинетикой слияния по сравнению с BA.1 имеют разные мутационные профили S-белка, но их домены HR1 остаются неизменными. Соответственно, ингибиторы слияния на основе EK1 сохраняют эффективность против этих новых субвариантов Omicron. При этом пептид EK1 проявляет низкую иммуногенность. Таким образом, панкоронавирусные пептидные ингибиторы фузогенности на основе EK1 — перспективные кандидаты для разработки в качестве клинических противовирусных агентов против циркулирующих в настоящее время субвариантов Omicron [15].

***Уклонение от иммунного надзора вариантов и субвариантов Omicron***

Наиболее тревожным открытием является способность новых вариантов Omicron благодаря дополнительным мутациям активно ускользать от иммунной системы инфицированного человека и снижать эффективность вакцинации. Недавно появившийся субвариант BA.2.12.1 демонстрирует особенность, заключающуюся в том, что антитела, присутствующие в организме хозяина, становятся неэффективными [7].

В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном международной группой экспертов, рассмотрены 65 ретроспективных и проспективных когортных исследований из 19 стран, опубликованных до 31 сентября 2022 года, в которых сравнивали риск заболевания COVID-19 с риском реинфекции SARS-CoV-2. Эффективность защиты от реинфекции оценивали по характеру течения (инфекция, симптоматическое заболевание и тяжёлое заболевание), варианту и времени с момента заражения. Метаанализ показал, что защита от инфекции и симптоматического заболевания была высокой для штаммов HU-1, Alpha, Beta и Delta, но значительно ниже для Omicron BA.1. Со временем защита от повторного заражения штаммами HU-1, Alpha, Beta и Delta несколько снизилась, но через 40 недель после выздоровления оставалась на уровне 79%. Защита от повторного заражения вариантом Omicron снижалась быстрее и через 40 недель оценивалась в 36%. В то же время защита от тяжёлых форм заболевания через 40 недель оставалась высокой для всех вариантов: 90% для HU-1, Alpha, Beta и Delta и 89% для Omicron BA.1 [53].

Популяционный иммунитет против SARS-CoV-2 имеет решающее значение для оценки риска заражения и предотвращения (смягчения) последствий. С этой целью в многоцентровом исследовании изучили серопревалентность SARS-CoV-2 и нейтрализующую активность сыворотки против вариантов Wu01 (HU-1), BA.4/BA.5 и BQ.1.1 у 1411 человек, которые получили медицинскую помощь в пяти отделениях неотложной помощи Германии [54]. Доля участников, сообщивших о предыдущих инфекциях, составила 45%. Предыдущие инфекции в значительной степени способствуют нейтрализующей активности против SARS-CoV-2, что согласуется с другими сообщениями [55, 56]. Нейтрализующая активность сыворотки против вариантов BA.4/BA.5 и BQ.1.1 была снижена в 6 и 23 раза по сравнению с предковым штаммом Wu01; 23-кратное снижение нейтрализующей активности против субварианта BQ.1.1 по сравнению со штаммом Wu01 означает, что BQ.1.1 является одним из вариантов с наибольшей степенью ускользания от иммунного ответа, которые наблюдались до сих пор [8, 11, 13]. Учитывая соблюдение рекомендаций по вакцинации против COVID-19 только 68% участников, авторы подчёркивают необходимость вакцинации для снижения риска COVID-19 в предстоящих волнах инфекции с вариантами, уклоняющимися от иммунитета. Популяционный иммунитет против SARS-CoV-2

будет играть ключевую роль в ходе пандемии и определять заболеваемость и летальность от COVID-19. Сегодня, спустя 3 года после появления SARS-CoV-2, уклонение от иммунитета представляет собой наиболее серьёзную проблему в борьбе с COVID-19. Авторы считают важным подчеркнуть, что почти у 60% лиц с S-специфичными антителами IgG <1000 БАЕ/мл не обнаруживается нейтрализующая активность в отношении варианта BQ.1.1. Эта информация актуальна для рутинного клинического тестирования и должна учитываться при оценке риска заражения ввиду потенциально всемирного доминирования варианта BQ.1.1. Наблюдаемая значительная доля лиц без обнаруживаемой нейтрализующей активности отражает последствия уклонения от иммунитета и несоблюдения рекомендаций по вакцинации. Авторы пришли к выводу, что увеличение охвата вакцинацией имеет решающее значение для снижения риска COVID-19 в предстоящих волнах инфекций BQ.1.1 [54].

Уклонение от иммунитета является ключевым компонентом повышенной трансмиссивности Omicron (BA.1) по сравнению со штаммом Delta в период их совместной циркуляции. Первоначальный вариант Omicron BA.1, вызвавший большую волну случаев COVID-19, продемонстрировал сильную способность к ускользанию от иммунитета, индуцированного двумя или тремя дозами мРНК-вакцины, которая преодолевается введением бустерной мРНК-вакцины [57, 58].

Вариант Omicron BA.2 оказался ещё более способным заражать как невакцинированных, так и вакцинированных лиц, а также людей, которые ранее были инфицированы BA.1, что обусловлено свойствами уклонения от иммунного ответа, подобными свойствам BA.1, но с более высокой внутренней трансмиссивностью [48]. Из BA.2 в быстрой последовательности возникли несколько вариантов, включая BA.4 и BA.5, которые затем стали доминантными и демонстрировали дальнейшее усиление способности к ускользанию от иммунного ответа. Кроме того, BA.2 дал начало субварианту BA.2.75, который в настоящее время увеличивает долю случаев COVID-19, но без усиления уклонения от иммунного ответа по сравнению с BA.4 и BA.5<sup>4</sup>. Субварианты BA.4, BA.5 и BA.2.75 привели к дальнейшей диверсификации SARS-CoV-2 с появлением нескольких дополнительных субвариан-

антов, включая BA.4.6, BF.7, BQ.1 и BQ.1.1, а также BA.2.75.2 [59]. Способность вариантов BA.2, BA.4 и BA.5 и их сублиний уклоняться от иммунитета, приобретённого во время предшествовавшей инфекции Omicron BA.1, в значительной степени связано с мутациями в антигенно значимых позициях RBD, особенно в L452R и F486V в сублиниях BA.4/BA.5 [60]. Считается, что антигенная новизна (антигенное расстояние) и способность ускользать от иммунитета являются главными факторами, определяющими эволюционный успех варианта [2].

Многочисленные мутации в геноме Omicron и его вариантов, особенно в доменах RBD и NTD, изменяют область связывания нейтрализующих антител (nAb) и позволяют им избегать нейтрализации вакциной. Одна или две дозы вакцины не могут защитить от этого штамма, поэтому эффективность вакцинации постепенно снижается. Даже люди, получившие три инъекции вакцины, имеют только частичную защиту от этой инфекции [7]. Высокая частота мутаций в этих позициях является ключевым фактором, ответственным за изменение антигенности. Антигенный сдвиг может аннулировать даже общий иммунитет хозяина. Конформация RBD и S-белка в целом является значимым фактором распознавания антителами. Мутации Q498R, S371L, S373P, S375F, S477N, Y505H, K417N, G496H и Q493R в домене RBD S-белка, наряду с мутациями D614G, T478K, N501Y и E484K, присутствующими и в других VOC и вовлечённых в изменение антигенности Omicron, спасают его от иммунной системы [61], увеличивают относительную устойчивость к существующим вакцинам и общий риск повторного заражения [3]. Варианты Omicron BA.4, BA.5 и BA.2.12.1 имеют ещё более надёжные стратегии избегания иммунной системы, чем варианты BA.1 и BA.2. Благодаря мутациям F486V и D405N они способны лишить антитела нейтрализующей активности [16].

Продолжающаяся эволюция SARS-CoV-2 привела к появлению нескольких новых субвариантов Omicron, включая BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7 и BA.2.75.2, устойчивых к нейтрализации сыворотками пациентов, госпитализированных с инфекцией BA.1, BA.4 или BA.5, и медицинских работников, вакцинированных тремя дозами. Сильная устойчивость к нейтрализации у субвариантов BQ.1 и BQ.1.1 обусловлена в основном мутацией N460K, а у субварианта BA.2.75.2 — мутацией F486S. Примечательно, что F486S снижает контагиозность BA.2.75.2 в клетках лёгочной линии Calu-3. Мутации R346T и F486S придают устойчивость к антителам,

<sup>4</sup> Centers for Disease Control and Prevention [интернет]. US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. COVID data tracker. Режим доступа: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.

индуцированным инфекциями BA.1, BA.4 и BA.5 и бустерной мРНК-вакцинацией. Таким образом, конформационные изменения S-белка изменяют чувствительность к нейтрализации [13].

P. Arora и соавт. [19] проанализировали чувствительность сублинии ХВВ.1 к нейтрализации моноклональными антителами (mAb) и коктейлями mAb, которые находятся в клиническом применении (или клиническое применение которых прекращено) или разрабатываются для профилактики и терапии COVID-19. Все протестированные mAb и коктейли mAb эффективно нейтрализуют вариант В.1, тогда как сублинию ХВВ.1 способны нейтрализовать только сотровимаб и S2H97, причём эффективность нейтрализации снизилась более чем в 10 раз по сравнению с обезвреживанием предкового варианта В.1. Авторы оценили также чувствительность ХВВ.1 к нейтрализации антителами, индуцированными вакцинацией и вакцинацией в сочетании с антителами, индуцированными прорывной инфекцией. Высокая нейтрализующая активность плазмы троекратно вакцинированных лиц в отношении В.1 практически не обнаруживается в отношении ХВВ.1.

Совокупность этих данных свидетельствует о том, что линия ХВВ.1 проявляет чрезвычайно сильную способность уклоняться от антител, что придаёт ей сходство с субвариантами BQ.1 и BQ.1.19 — высокоустойчивыми к нейтрализации сублиниями Omicron, рост заболеваемости которыми наблюдается в настоящее время в ряде стран мира. Тот факт, что большинство mAb неэффективны против ХВВ.1, подчёркивает, что для лечения COVID-19 нужны новые mAb и что в регионах с высокой заболеваемостью субвариантами ХВВ следует рассматривать другие или дополнительные варианты лечения (например, паксловид, молнупиравир или ремдесивир) [19].

### **Врождённый иммунитет и варианты SARS-CoV-2**

Множественные мутации S-белка способствуют уклонению вируса Omicron от нейтрализации антителами, однако другие компоненты иммунного ответа, такие как Т-клетки, по-прежнему могут участвовать в защите от тяжёлых последствий инфекции. Т-лимфоциты являются основным звеном иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2, выраженный ответ Т-клеток CD4 и Т-клеток CD8 наблюдается у большинства инфицированных людей и защищает от тяжёлой формы COVID-19. Полностью функциональный Т-клеточный ответ CD8 мобилизуется

через 1 неделю после введения первой дозы мРНК-вакцины BNT162b2, когда нейтрализующие антитела практически отсутствуют. Возможно, ранняя вакциноиндуцированная защита зависит от Т-клеток [2].

Функциональные ответы Т-клеток направлены против нескольких вирусных белков, при этом величина ответа коррелирует с уровнями экспрессии вирусных белков. Доминируют ответы на S-белок, N-белок и М-белок, заметные ответы также наблюдаются против ORF3а и неструктурных белков NSP3 и NSP12. Прямым доказательством ускользания от Т-клеток является эволюция в инфицированном организме вирусных эпитопов, распознаваемых Т-клетками. Мутации в эпитопах N-белка (M322I и L331F), М-белка (L90F) и S-белка (L270F), обнаруженные во время острых инфекций SARS-CoV-2, привели к потере эпитоп-специфичных ответов Т-клеток CD8 [62]. Продолжительные инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ослабленным иммунитетом предоставляют больше возможностей для ускользания от Т-клеток. Возникновение мутации T504P в белке NSP3, приводящей к потере эпитоп-специфичного ответа Т-клеток CD8, зарегистрировано у лиц с гуморальным иммунодефицитом [59]. Этот феномен ограничен несколькими случаями, поэтому необходимы когортные исследования, систематически оценивающие риск ускользания вируса от Т-клеточного надзора у определённых категорий пациентов.

Несколько мутаций в иммунодоминантных эпитопах ORF3а и N-белка, которые приводят к полной потере распознавания Т-клетками CD8, возникли независимо во многих линиях SARS-CoV-2. Замена L452R, обнаруженная в S-белках вариантов Delta, Epsilon, Каппа и Omicron BA.4/BA.5, приводит к потере HLA A\*24:02-рестриктированного ответа Т-клеток CD8. Замена P272L возникла в S-белке многих линий SARS-CoV-2 по всему миру и приводит к потере доминантного HLA A\*02:01-рестриктированного эпитопа, распознаваемого Т-клетками CD8 [63]. Несмотря на потерю этих специфических ответов, общий Т-клеточный ответ, вызванный инфекциями и вакцинами первого поколения, сохраняется в отношении большинства VOC. Даже обширные мутации в S-белке Omicron приводят к снижению общего количества ответов Т-клеток CD4 и CD8 менее чем на 30% со значительной межличностной вариабельностью [64]. Мутации в доменах RBD и NTD S-белка многих VOC, которые приводят к уклонению от антител и повышают аффинитет к ACE2, имеют ограниченное влияние

на общий Т-клеточный ответ. Большинство распознаваемых Т-клетками эпитопов консервативны в различных VOC, что, по-видимому, способствует сохранению эффективности второй и третьей дозы вакцины против Omicron по сравнению с отсутствием вакцинации<sup>5</sup>.

На популяционном уровне также существует гораздо большая гетерогенность Т-клеточного ответа, чем гуморального иммунитета, из-за генетического полиморфизма антигенов HLA-системы. Уклонение от врождённого иммунитета может происходить посредством нескольких механизмов. Аминокислотные замены могут нарушать процессинг антигена или препятствовать его связыванию с молекулами HLA [65]. Оба эти механизма приводят к необратимой потере чувствительности Т-клеток к определённым вирусным эпитопам. Изменения, которые нарушают связывание Т-клеточного рецептора с комплексом пептид–HLA, могут привести к частичному или полному ускользанию. У некоторых людей иммунитет к S-белкам возникает только в результате вакцинации [2]. Кроме того, SARS-CoV-2, как и многие другие вирусы, непосредственно подавляет экспрессию HLA класса I на инфицированных клетках, чтобы избежать распознавания Т-клетками белков ORF8, ORF7a, ORF3a и ORF6 [66, 67].

Специалисты из ЮАР оценили способность Т-клеток реагировать на Omicron у невакцинированных выздоравливающих пациентов с COVID-19 и у вакцинированных лиц и обнаружили ответ Т-клеток CD4 и CD8 на вирусный S-белок на уровне 70–80% во всех исследованных группах. Величина ответа перекрёстно-реактивных Т-клеток на Omicron аналогична ответам на вытесненные варианты, включая вариант Delta, несмотря на то, что геном Omicron содержит значительно больше мутаций. У госпитализированных пациентов, инфицированных вариантом Omicron, Т-клеточные ответы на структурные белки вируса сопоставимы с ответами у пациентов, госпитализированных во время предыдущих волн пандемии. Таким образом, несмотря на множественные мутации Omicron, большинство ответов Т-клеток, индуцированных вакцинацией или инфекцией, перекрёстно распознают этот новый вариант коронавируса [68].

<sup>5</sup> UK Health Security Agency (UKHSA). COVID-19 vaccine surveillance report [2022 Dec 1]. Week 48. 2022. Режим доступа: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1134074/vaccine-surveillance-report-week-48-2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1134074/vaccine-surveillance-report-week-48-2022.pdf).

## Противовирусные средства

### Противовирусные вакцины

Вакцинация считается наиболее эффективным средством профилактики и борьбы с COVID-19, хотя иммунитет, вызванный инфекцией, так же или даже более эффективен, чем вакцинация, в снижении тяжести повторного заражения вариантами Delta или Omicron [69]. Мишенью современных вакцин против COVID-19 является S-белок вируса SARS-CoV-2. Нейтрализующая активность плазмы лиц, получивших две дозы мРНК-вакцины, в 4–6 раз меньше в отношении Omicron, чем в отношении исходного штамма HU-1 [70] и штамма Delta [71], однако две дозы вакцины по-прежнему защищают пациента от тяжёлой формы заболевания и смерти [72], поскольку Т-клетки, образованные после вакцинации, не подвержены влиянию мутаций Omicron [73].

Коллектив авторов из различных медицинских учреждений Шанхая (Китай) изучил иммунный ответ у пациентов с COVID-19, вызванным штаммом Omicron. Это исследование показало, что Omicron с большей вероятностью может избежать вакциноиндуцированной иммунной защиты по сравнению со штаммом HU-1 и другими VOC. После введения двух доз инактивированных цельновирионных вакцин третья доза белковой субъединичной вакцины или инактивированной бустерной вакцины значительно увеличивает нейтрализацию Omicron [74].

Способность Omicron ускользать от существующих вакцин превысила эту способность других VOC из-за мутационных изменений в его S-белке. Масштабы этого антигенного изменения отражены в данных об эффективности вакцин против инфекций и симптоматических заболеваний [75]. Эффективность вакцинации против тяжёлого заболевания, вызванного вариантом Omicron, оставалась высокой через 4 месяца после бустерной дозы, а затем быстро снижалась, хотя снижение было не таким быстрым, как после первичной вакцинации [76]. Из-за короткой продолжительности защитного иммунитета против инфекции Omicron с помощью современных вакцин теперь усилия сосредотачиваются на вакцинах второго поколения, таких как Omicron-специфичные моновалентные или бивалентные бустеры [77].

Группа исследователей Центра по контролю и профилактике заболеваний США анализирует нейтрализующую активность сывороток, собранных после третьей или четвёртой дозы вакцины против 10 вариантов Omicron — BA.1, BA.2, BA.5, BA.2.75, BA.2.75.2, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1. Бивалент-

ная бустерная вакцинация повысила титры нейтрализующих антител против всех протестированных линий Omicron, включая 10-кратное увеличение нейтрализации вирусов BQ.1 и BQ.1.1, которые преобладали в США в течение последних двух месяцев 2022 года. Предварительные данные указывают на усиление защиты бустерной бивалентной вакциной от вариантов линии Omicron, которые произошли от предшественников BA.5 и BA.2 [78].

Получены доклинические данные о том, что бивалентный бустер, сочетающий два генетически отдалённых варианта — Delta и Omicron BA.2, индуцирует более широкий и количественно более сильный гуморальный ответ на субварианты Omicron BA.2, BA.2.12.1 и BA.4/5, но не BA.2.75 [79]. Гибридный иммунитет, вырабатываемый у лиц, которые заразились вирусом и получили вакцину против COVID-19, признан наиболее надёжным для борьбы с SARS-CoV-2. Это происходит за счёт кумулятивного эффекта естественного (в ответ на инфекцию) и приобретённого (в результате вакцинации) иммунитета, который обеспечивает в 25–100 раз более сильный гуморальный ответ на VOC SARS-CoV-2 по сравнению с одним только естественным и одним только вакцинным иммунитетом [80]. Компания Moderna разработала двухвалентную вакцину mRNA-1273.214, которая содержит РНК S-белка предкового штамма HU-1 и штамма Omicron B.1.1.529/BA.1 и вызывает сильные и стойкие гуморальные ответы на S-белок субвариантов Omicron BA.2, BA.2.12.1 и BA.4/5 [81].

Чувствительность к нейтрализации субвариантов BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1 сывороткой вакцинированных лиц с предшествовавшей инфекцией или без неё, включая ревакцинированных новыми бивалентными (WA1/BA.5) mRNA-вакцинами, резко снижена вследствие антигенного сдвига, сравнимого с антигенным скачком первоначального штамма Omicron. Хотя эти субварианты могут привести к всплеску прорывных инфекций и реинфекций, вакцины против SARS-CoV-2 остаются эффективными в предотвращении госпитализаций и тяжёлого течения заболевания [82], а также, возможно, снижают риск последствий COVID-19 (синдрома «длинный COVID») [83].

Результаты исследования степени ускользания от нейтрализующих антител новых субвариантов XBB, включая XBB.1.5, CH.1.1 и CA.3.1, продемонстрировали почти полный уход этих вариантов от антител, индуцированных тремя дозами mRNA-вакцины, но нейтрализация была восстановлена

двухвалентной ревакцинацией. В исследованных когортах субвариант XBB.1.5 «Kraken» не проявлял повышенной устойчивости к нейтрализации по сравнению с недавно доминировавшим вариантом BQ.1.1. Примечательно, что повышенная фузогенность S-белка вариантов XBB.1.5, CH.1.1 и CA.3.1, а также BQ.1.1 и BA.2.75.2, по сравнению с S-белком ранних вариантов Omicron, коррелирует с усиленным процессингом. В целом, результаты подтверждают эффективность новых бивалентных mRNA-вакцин в борьбе с недавно появившимися субвариантами Omicron [84].

С целью получить ответ на критически важный вопрос, способны ли антитела, индуцированные бустерной вакцинацией, нейтрализовать Omicron, анализировали образцы сыворотки людей, вакцинированных вакцинами BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) или ChAdOx-1, через месяц после первой дозы, через 6 месяцев после второй дозы и через 1 месяц после третьей дозы. После второй дозы наблюдалась более чем 10-кратная потеря нейтрализации штамма Omicron по сравнению с Delta. Нейтрализация Omicron не обнаружена у большинства лиц, получивших две дозы вакцины ChAdOx-1. После вакцинации третьей дозой (вакцины BNT162b2, mRNA-1273 или Coronavac) наблюдалось увеличение более чем в 10 раз нейтрализации как Omicron, так и Delta за счёт увеличения не только титра антител, но и широты иммунных ответов [49]. Дозозатательства усиления нейтрализации Omicron третьей дозой имеют решающее значение для наращивания усилий по ревакцинации. Накопленные данные свидетельствуют, что даже люди, привитые двойной дозой вакцины и выздоравливающие, недостаточно защищены от Omicron: он по-прежнему будет вызывать тяжёлую форму COVID-19 и смерть в группах риска и у непривитых людей [1].

В США, Китае и Израиле разработаны новые вакцины, которые индуцируют образование нейтрализующих антител против мутантных сайтов в доменах NTD и RBD штамма Omicron [7]. Например, химерный иммуногенный RBD-димер Delta-Omicron BA.1 индуцирует широкий иммунный ответ против всех протестированных вариантов SARS-CoV-2. Результаты доклинического исследования демонстрируют усиленный эффект этой химерной RBD-димерной вакцины у мышей после праймирования двумя дозами инактивированных вакцин по сравнению с бустерной иммунизацией инактивированной вакциной. Бустерная иммунизация бивалентной вакциной Delta-Omicron BA.1 значительно

повысила нейтрализующую активность сыворотки вакцинированных по отношению ко всем вариантам SARS-CoV-2 [85].

### Противовирусные препараты

До сих пор разработка вакцин не успевала за развитием вируса SARS-CoV-2, поэтому в текущих исследованиях внимание уделяется разработке эффективных противовирусных препаратов для индукции иммунного ответа против BA.4/BA.5 и их новых потомков. Низкомолекулярные противовирусные препараты ремдесивир и молнупиравир (remdesivir и molnupiravir — ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2), а также нирматрелвир (nirmatrelvir — ингибитор основной протеазы) и луфотрелвир (lufotrelvir) обладают терапевтическим эффектом против сублиний BA.2.12.1, BA.4 и BA.5 [49, 86]. Нуклеозидный аналог азвудин — ингибитор вирусной ретротранскриптазы — подавляет репликацию SARS-CoV-2 [87]. Молнупиравир, нирматрелвир и их комбинация могут предотвратить заражение Omicron и предыдущими VOC [88]. R. Arbel и соавт. [89] оценили активность нирматрелвира у 3902 пациентов с инфекцией Omicron. Показатели госпитализации и летальности были значительно ниже у пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших нирматрелвир, чем у тех, кто его не получал. Не обнаружено доказательств пользы этого препарата у молодых людей. L. Vangeel и соавт. [90] подтвердили противовирусную активность нуклеозидных препаратов ремдесивира и молнупиравира и протеазы нирматрелвира против Omicron и других VOC. Молнупиравир и комбинация нирматрелвир+ритонавир являются значимым дополнением к лечению ранней фазы COVID-19, особенно инфекции Omicron и его субвариантов [7].

По информации ВОЗ, кортикостероиды и блокаторы рецептора IL-6 всё ещё могут успешно лечить тяжёлые случаи COVID-19, вызванные штаммом Omicron<sup>6</sup>.

### Моноклональные антитела

Вариант Omicron вызывает беспокойство и по поводу эффективности терапевтических моноклональных антител (mAb) из-за количества мутаций в S-белке. В совместном японо-американском исследовании панель mAb против домена RBD вирусного S-белка, используемую в клинической

практике [сотровимаб (sotrovimab), тиксагевимаб (tixagevimab), цилгавимаб (cilgavimab), казиривимаб (casirivimab), имдевимаб (imdevimab), бамланвивимаб (bamlanivimab), этесевимаб (etesevimab) и регданвивимаб (regdanvimab)], протестировали на способность нейтрализовать вирус Omicron. Бамланвивимаб, этесевимаб, казиривимаб, имдевимаб и регданвивимаб полностью утратили нейтрализующую активность в отношении штамма Omicron в клетках линий Vero-TMPRSS2 и Vero-hACE2-TMPRSS2, в то время как активность комбинации сотровимаб+цилгавимаб была снижена в ~12 раз. Результаты исследования показывают, что некоторые антитела при клиническом применении могут утратить эффективность против штамма Omicron [91]. Благодаря мутациям в антигенных сайтах доменов RBD и NTD линии Omicron BA.1, BA.2, BA.4 и BA.5 и их потомки очень слабо нейтрализуются терапевтическими mAb. Например, мутация H655Y у штаммов Gamma и Omicron изменяет антигенность, усиливая отклонение от подавляющего большинства терапевтических mAb [92]. В настоящее время только бектеловимаб (bebtelovimab) сохраняет эффективность против всех вариантов SARS-CoV-2 [51, 93], кроме XBB.1.5 «Kraken» [94]. Высокоэффективными против XBB.1.5 остаются нейтрализующие антитела SA55, выделенные у вакцинированных лиц, перенёсших SARS, которые нацелены на некодирующие консервативные эпитопы [94].

Четыре новых субварианта Omicron (BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1) распространяются в глобальном масштабе и уже преобладают в некоторых регионах, создавая опасность ещё одной волны инфекции в ближайшие месяцы. BQ.1 и BQ.1.1 очень быстро распространились в Европе и Северной Америке, XBB и XBB.1 были впервые выявлены в Индии в середине августа 2022 года и уже стали преобладающими в Азии. BQ.1 и BQ.1.1 произошли от BA.5, тогда как XBB и XBB.1 возникли в результате рекомбинации между двумя производными BA.2 — BJ.1 и BA.2.75. Эти две сублинии продолжают развиваться и диверсифицироваться с постоянно возрастающим числом мутаций S-белка. Быстрый рост этих субвариантов и их обширный набор мутаций напоминает первое появление варианта Omicron и вызывает опасения, что они могут снизить эффективность существующих вакцин и mAb против SARS-CoV-2, особенно субвариантов XBB и XBB.1 [11].

Противовирусный препарат Эвуселд (Evusheld), разработанный компанией AstraZeneca, представляет собой комбинацию двух mAb длительного дей-

<sup>6</sup> World Health Organization [интернет]. Enhancing response to Omicron (COVID-19 variant B.1.1.529). Режим доступа: [https://www.technet-21.org/images/easyblog\\_images/3194/2021201-07-Global-technical-brief-and-priority-action-on-Omicron.pdf](https://www.technet-21.org/images/easyblog_images/3194/2021201-07-Global-technical-brief-and-priority-action-on-Omicron.pdf).

ствия — тиксагевимаба и цилгавимаба. Если требуется постоянная защита, например, медицинским работникам, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует повторное введение Evusheld каждые 6 месяцев в дозе 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба [18]. Моноклональные антитела бамланвимаб, казиривимаб, имдевимаб, сотровимаб, этесевимаб, которые эффективно нейтрализовали штаммы Wu01 и Alpha, не продемонстрировали нейтрализующую активность против варианта Omicron [3].

S-белки субвариантов BQ и XBB имеют такую же аффинность связывания с ACE2, как и S-белки их предшественников. Это, по-видимому, означает, что преимущество новых субвариантов связано с другими факторами. Прежде всего, это могут быть их экстраемальные свойства уклонения от антител, так как субварианты BQ.1, BQ.1.1, XBB и XBB.1 проявляют гораздо большую устойчивость к антителам, чем более ранние варианты. Несмотря на все усилия научных коллективов в течение более двух лет, вирус продолжает развиваться и уклоняться от иммунитета. Очевидна острая необходимость в разработке вакцин и активных mAb для клинического применения [11].

### Вариант Omicron «Kraken»

В конце 2022 года сублинии SARS-CoV-2 Omicron BQ.1 и XBB, характеризующиеся аминокислотными заменами в S-белке шипа, которые повышают приспособляемость вируса, стали преобладать в западном (BQ.1) и восточном (XBB) полушариях. Сублиния BQ.1 является потомком варианта BA.5, тогда как XBB — продукт рекомбинации двух высокодиверсифицированных коциркулирующих субвариантов BA.2 — BJ.1 и BA.2.75/BM.1.1.1 [11, 95, 96]. XBB.1.5 представляет собой сублинию XBB с дополнительной мутацией S486P в домене RBD. В декабре 2022 года на XBB.1.5 приходилось 5% секвенированных геномов в Нью-Йорке, а уже 7 января — более 80% (по всей стране 26%). Это позволяет предположить, что Нью-Йорк был эпицентром появления XBB.1.5. По данным, опубликованным 17 марта 2023 года на сайте агентства ECDC, в пяти странах Европы с адекватным объёмом секвенирования или генотипирования доля случаев заражения субвариантом XBB.1.5 за период 20.02–05.03.2023 составила 18,7%<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>.

Центр по профилактике и контролю заболеваний США (CDC) сообщает, что на 25.02.2023 количество случаев заражения вариантом Omicron XBB.1.5 в США составило 78,5%, время удвоения доли — 9 дней, а текущую долю варианта оценивает около 28%<sup>8</sup>. На 22.03.2023 вирус Omicron XBB.1.5 обнаружен в 85 странах<sup>9</sup>, и он вытесняет сублинию BQ.1.1, доминировавшую в США в декабре 2022 года. Все эти данные свидетельствуют о том, что XBB.1.5 благодаря своей повышенной трансмиссивности и экспоненциальному росту быстро распространится по всему миру в ближайшем будущем и, весьма вероятно, вызовет следующую глобальную волну COVID-19 [94, 96]. Из-за этой необыкновенной трансмиссивности субвариант XBB.1.5 получил имя «Kraken» (с англ. — морское чудовище, спрут).

Значение константы диссоциации домена RBD S-белка варианта XBB.1.5 от клеточного рецептора ACE2 в 4,3 раза ниже, чем у RBD XBB.1, т.е. XBB.1.5 проявляет удивительно сильное сродство к клеточному рецептору ACE2, что связано с мутацией в S-белке — заменой двух нуклеотидов S486P. Эта мутация ранее была редкостью во время пандемии, вероятно, из-за того, что для замены фенилаланина на пролин требовались две нуклеотидные замены в одном и том же кодоне. Варианты с этой двойной мутацией появлялись и раньше, но не были успешными в смысле распространения. Несмотря на более высокое сродство к ACE2, вариант XBB.1.5 не отличается от предшественника степенью снижения нейтрализации сывороткой вакцинированных и выздоравливающих, что указывает на преимущество XBB.1.5 по сравнению с предковым вариантом XBB.1, обусловленное только увеличением трансмиссивности [94]. В то же время «Kraken» успешно уклоняется от нейтрализующего действия бивалентной вакцины против вариантов Omicron BA.1 и BA.5<sup>10</sup> и обладает высокой устойчивостью к нейтрализации сыворотками пациентов с прорывной инфекцией BA.2 (в 20 раз устойчивее BA.2 и более

<sup>8</sup> European Centre for Disease Prevention and Control [интернет]. Update on SARS-CoV-2 variants: ECDC assessment of the XBB.1.5 sub-lineage. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-sars-cov-2-variants-ecdc-assessment-xbb15-sub-lineage>.

<sup>9</sup> WHO [интернет]. Weekly epidemiological update on COVID-19-22 March 2023, Edition 135. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-march-2023>.

<sup>10</sup> PCR.news [интернет]. «Кракен» — новый субвариант штамма омикрон SARS-CoV-2. Режим доступа: <https://pcr.news/novosti/kraken-novyy-subvariant-shtamma-omikron-sars-cov-2/?ysclid=ld7muleb8d861991435>.

чем в 40 раз устойчивее B.1.1) и сыворотками пациентов с прорывной инфекцией BA.5 (в 9,5 раза устойчивее BA.5 и в 32 раза устойчивее B.1.1). В ходе исследований K. Uriu и соавт. [96] заметили, что у варианта ХВВ.1.5 произошла реверсия делеции 144Y в S-белке (Y144del). Мутация Y144del придаёт повышенную способность ускользать от иммунного ответа [95], однако ХВВ.1.5 с реверсией (ХВВ.1.5 ins144Y) показал более низкое значение константы диссоциации по сравнению с исходным ХВВ.1.5. Авторы установили, что инсерция 144Y повышает контагиозность ХВВ.1, но не влияет на контагиозность ХВВ.1.5, и, кроме того, значительно повышает чувствительность к сывороткам пациентов с прорывными инфекциями BA.2 и BA.5. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что реверсия Y144del не увеличивает приспособляемость вируса. Таким образом, ХВВ.1.5 «Kraken» является наиболее успешной сублинией ХВВ благодаря мутации S486P, которая повышает аффинность связывания S-белка с рецептором ACE2 без ущерба для его замечательной иммунной устойчивости [96].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варианты и субварианты Omicron демонстрируют повышенную контагиозность и трансмиссивность по сравнению с предковым штаммом HU-1 и другими VOC. Изменённый клеточный тропизм, различные пути заражения клеток и уклонение от иммунного ответа способствуют повышенной скорости трансмиссии Omicron.

В этой статье мы собрали и обобщили различные мутации варианта Omicron и его субвариантов, а также их влияние на контагиозность, трансмиссивность, способность уклоняться от иммунного ответа и действия противовирусных вакцин. Основное препятствие в борьбе с пандемией связано с количеством ускользающих мутаций в геноме вируса и внезапным появлением новых вариантов. Новый субвариант штамма Omicron ХВВ.1.5 «Kraken» в настоящее время имеет преимущество в росте более чем вдвое по сравнению с другими циркулирующими линиями в Северной Америке и Европе.

В настоящее время недостаточно информации для оценки изменения тяжести инфекции, вызванной вариантом «Kraken», и прогнозирования новых волн пандемии. Эволюция вируса по своей природе непредсказуема, и вероятным сценарием является появление нового VOC, который антигенно и фенотипически будет отличаться от ранних вариантов Omicron. «Бесконечная история»...

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; А.М. Сарана, С.В. Макаренко, Д.А. Вологжанин — написание и редактирование текста статьи; А.М. Сарана — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Благодарности.** Авторы выражают свою признательность к.б.н. Камиловой Татьяне Аскарловне за помощь в подготовке публикации.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** S.G. Shcherbak, A.C. Golota — writing the text of the article; A.M. Sarana, S.V. Makarenko, D.A. Vologzhanin — writing and editing the text of the article; A.M. Sarana — search and analytical work, discussion and editing of the text of the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Acknowledgments.** The authors express the gratitude to the Ph.D in Biology, Tatiana A. Kamilova.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jung C, Kmiec D, Koeppke L, et al. Omicron: what makes the latest SARS-CoV-2 variant of concern so concerning? *J Virol*. 2022;96(6):e0207721. doi: 10.1128/jvi.02077-21
- Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, et al. SARS-CoV-2 variant biology: Immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):162–177. doi: 10.1038/s41579-022-00841-7
- Afshar ZM, Pirzaman AT, Karim B, et al. SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant: A challenge with COVID-19. *Diagnostics*. 2023;13(3):559. doi: 10.3390/diagnostics13030559
- Kozlov M. Omicron's feeble attack on the lungs could make it less dangerous. *Nature*. 2022;601(7892):177. doi: 10.1038/d41586-022-00007-8



5. McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, et al. Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in hamsters. *Med (NY)*. 2022;3(4):262–268.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.03.004
6. Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature*. 2021;600(7887):21. doi: 10.1038/d41586-021-03552-w
7. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, et al. A detailed overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its sub-variants, mutations and pathophysiology, clinical characteristics, immunological landscape, immune escape, and therapies. *Viruses*. 2023; 15(1):167. doi: 10.3390/v15010167
8. Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA. 4 and BA. 5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022;185(14):2422–2433.e13. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.005
9. Zhou Y, Zhi H, Teng Y. The outbreak of SARS-CoV-2 Omicron lineages, immune escape, and vaccine effectiveness. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28138. doi: 10.1002/jmv.28138
10. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):22–23. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2
11. Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 2023;186(2):279–286.e8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018
12. Bruel T, Stefic K, Nguyen Y, et al. Longitudinal analysis of serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, BA.4, and BA.5 in patients receiving monoclonal antibodies. *Cell Rep Med*. 2022;3(12):100850. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100850
13. Qu P, Evans JP, Faraone JN, et al. Enhanced neutralization resistance of SARS-CoV-2 Omicron subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7, and BA.2.75.2. *Cell Host Microbe*. 2023;31(1):9–17. doi: 10.1016/j.chom.2022.11.012
14. Chakraborty C, Saha A, Bhattacharya M, et al. Natural selection of the D614G mutation in SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and its subvariants. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;31:437–439. doi: 10.1016/j.omtn.2023.01.013
15. Xia S, Wang L, Jiao F, et al. SARS-CoV-2 Omicron subvariants exhibit distinct fusogenicity, but similar sensitivity, to pan-CoV fusion inhibitors. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(1):2178241. doi: 10.1080/22221751.2023.2178241
16. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022;608 (7923):593–602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y
17. Hansen CH, Friis NU, Bager P, et al. Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: A nation-wide population-based study in Denmark. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):167–176. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00595-3
18. Wang Y, Long Y, Wang F, et al. Characterization of SARS-CoV-2 recombinants and emerging Omicron sublineages. *Int J Med Sci*. 2023;20(1):151–162. doi: 10.7150/ijms.79116
19. Arora P, Cossmann A, Schulz SR, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):147–148. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00831-3
20. Mohapatra RK, Kandi V, Tuli HS, et al. The recombinant variants of SARS-CoV-2: Concerns continues amid COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2022;94(8):3506–3508. doi: 10.1002/jmv.27780
21. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol*. 2022; 32(5):e2381. doi: 10.1002/rmv.2381
22. Kim MK, Lee B, Choi Y, et al. Clinical characteristics of 40 patients infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37(3):e31. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e31
23. Fall A, Eldesouki RE, Sachithanandham J, et al. The displacement of the SARS-CoV-2 variant Delta with Omicron: An investigation of hospital admissions and upper respiratory viral loads. *EBio Med*. 2022;79:104008. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104008
24. Tostmann A. Time to consider unusual or severe headache and fatigue as indicator symptoms for COVID-19 testing? *Euro Surveill*. 2022;27(1):2101188. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.1.2101188
25. Kneidinger N, Hecker M, Bessa V, et al. Outcome of lung transplant recipients infected with SARS-CoV-2/Omicron/B.1.1.529: A Nationwide German study. *Infection*. 2022;9:1–9. doi: 10.1007/s15010-022-01914-8
26. Hyams C, Challen R, Marlow R, et al. Severity of Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. *medRxiv*. 2023. doi: 10.1101/2022.06.29.22277044
27. World Health Organization; ECDC. Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th.
28. CDC COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant-United States, December 1–8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(50):1731–1734. doi: 10.15585/mmwr.mm7050e1
29. Cloete J, Kruger A, Masha M, et al. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: A multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(5):294–302. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00027-X
30. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa: A data linkage study. *Lancet*. 2022;399(10323):437–446. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00017-4
31. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global Omicron variant Covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis*. 2022;116:38–42. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357
32. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, Klonoff DC. Omicron SARS-CoV-2 new variant: Global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24): 8012–8018. doi: 10.26355/eurrev\_202112\_27652
33. Bhattacharya M, Chatterjee S, Sharma AR, et al. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Current understanding of infection, transmission, immune escape, and mutational landscape. *Folia Microbiol*. 2023;68(1):17–28. doi: 10.1007/s12223-022-01001-3
34. Jassat W, Mudara C, Vika C, et al. A cohort study of post-COVID-19 condition across the Beta, Delta, and Omicron waves in South Africa: 6-month follow-up of hospitalized and nonhospitalized participants. *Int J Infect Dis*. 2023;128:102–111. doi: 10.1016/j.ijid.2022.12.036
35. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
36. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022;399(10343):2263–2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2
37. Wise J. Covid-19: Long covid risk is lower with omicron than delta, researchers find. *BMJ*. 2022;377:o1500. doi: 10.1136/bmj.o1500
38. Duong BV, Larpruenrudee P, Fang T, et al. Is the SARS CoV-2 Omicron variant deadlier and more transmissible than Delta variant? *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4586. doi: 10.3390/ijerph19084586
39. Le TT, Vasanthakumaran T, Thi Hien HN, et al. SARS-CoV-2 Omicron and its current known unknowns: A narrative review. *Rev Med Virol*. 2023;33(1):e2398. doi: 10.1002/rmv.2398
40. Riediker M, Briceno-Ayala L, Ichihara G, et al. Higher viral load and infectivity increase risk of aerosol transmission for Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30133. doi: 10.4414/SMW.2022.w30133
41. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron variant (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *J Chem Inf Model*. 2022;62(2):412–422. doi: 10.1021/acs.jcim.1c01451
42. Pascarella S, Ciccozzi M, Bianchi M, et al. The electrostatic potential of the Omicron variant spike is higher than in Delta and Delta-plus variants: A hint to higher transmissibility? *J Med Virol*. 2022;94(4):1277–1280. doi: 10.1002/jmv.27528

43. Araf Y, Akter F, Tang YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825–1832. doi: 10.1002/jmv.27588
44. Bhattacharya M, Chatterjee S, Lee SS, Chakraborty C. Therapeutic applications of nanobodies against SARS-CoV-2 and other viral infections: Current update. *Int J Biol Macromol.* 2023;229:70–80. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.284
45. Johnson BA, Zhou Y, Lokugamage KG, et al. Nucleocapsid mutations in SARS-CoV-2 augment replication and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2022;18(6):e1010627. doi: 10.1371/journal.ppat.1010627
46. Lubinski B, Jaimes JA, Whittaker GR. Intrinsic furin-mediated cleavability of the spike S1/S2 site from SARS-CoV-2 variant B.1.1.529 (Omicron). *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.04.20.488969
47. Allen H, Tessier E, Turner C, et al. Comparative transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants and the impact of vaccination: National cohort study, England. *Epidemiol Infect.* 2023;1–20. doi: 10.1017/S0950268823000420
48. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 Omicron variant of concern subvariants BA.1 and BA.2 in Denmark. *Nat Commun.* 2022; 13(1):5760. doi: 10.1038/s41467-022-33498-0
49. Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature.* 2022;603(7902):706–714. doi: 10.1038/s41586-022-04474-x
50. Zhao H, Lu L, Peng Z, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):277–283. doi: 10.1080/22221751.2021.2023329
51. Willett BJ, Grove J, MacLean OA, et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol.* 2022;8(8):1161–1179. doi: 10.1038/s41564-022-01143-7
52. Suzuki R, Yamasoba D, Kimura I, et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature.* 2022;603(7902):700–705. doi: 10.1038/s41586-022-04462-1
53. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5
54. Dewald F, Pirkel M, Ahmadov E, et al. Impaired humoral immunity to BQ.1.1 in convalescent and vaccinated patients. *medRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2022.12.31.22284088
55. Suryawanshi R, Ott M. SARS-CoV-2 hybrid immunity: Silver bullet or silver lining? *Nat Rev Immunol.* 2022;22(10):591–592. doi: 10.1038/s41577-022-00771-8
56. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2201–2212. doi: 10.1056/NEJMoa2118946
57. Xia H, Zou J, Kurhade C, et al. Neutralization and durability of 2 or 3 doses of the BNT162b2 vaccine against Omicron SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe.* 2022;30(4):485–488. doi: 10.1016/j.chom.2022.02.015
58. Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med.* 2022;28(3): 477–480. doi: 10.1038/s41591-021-01676-0
59. Wilkinson SA, Richter A, Casey A, et al. Recurrent SARS-CoV-2 mutations in immunodeficient patients. *Virus Evol.* 2022; 8(2):veac050. doi: 10.1093/ve/veac050
60. Wang Q, Guo Y, Iketani S, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature.* 2022;608(7923):603–608. doi: 10.1038/s41586-022-05053-w
61. Cerutti G, Guo Y, Liu L, et al. Cryo-EM structure of the SARS-CoV-2 Omicron spike. *Cell Rep.* 2022;38(9):110428. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110428
62. Agerer B, Koblishcke M, Gudipati V, et al. SARS-CoV-2 mutations in MHC-I-restricted epitopes evade CD8+ T cell responses. *Sci Immunol.* 2021;6(57):eabg6461. doi: 10.1126/sciimmunol.abg6461
63. Dolton G, Rius C, Hasan MS, et al.; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Emergence of immune escape at dominant SARS-CoV-2 killer T cell epitope. *Cell.* 2022; 185(16):2936–2951.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.002
64. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell.* 2022;185(5):847–859.e11. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.015
65. Wellington D, Yin Z, Yu Z, et al. SARS-CoV-2 mutations affect proteasome processing to alter CD8+ T cell responses. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.04.08.487623
66. Arshad N, Laurent-Rolle M, Ahmed WS, et al. SARS-CoV-2 accessory proteins ORF7a and ORF3a use distinct mechanisms to downregulate MHC-I surface expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;120(1):e2208525120. doi: 10.1073/pnas.2208525120
67. Moriyama M, Lucas C. SARS-CoV-2 subvariants evolved to promote further escape from MHC-I recognition. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.05.04.490614
68. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature.* 2022;603(7901):488–492. doi: 10.1038/s41586-022-04460-3
69. De la Vega MA, Polychronopoulou E, Xiii A, et al. SARS-CoV-2 infection-induced immunity reduces rates of reinfection and hospitalization caused by the Delta or Omicron variants. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(1):e2169198. doi: 10.1080/22221751.2023.2169198
70. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, et al. Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *N Engl J Med.* 2022;386(6):599–601. doi: 10.1056/NEJMc2119641
71. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell.* 2022;185(3):467–484.e415. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.046
72. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell.* 2022; 185(3):447–456.e411. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.032
73. Ren SY, Wang WB, Gao RD, Zhou AM. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases.* 2022;10(1):1–11. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.1
74. Ai J, Zhang H, Zhang Y, et al. Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):337–343. doi: 10.1080/22221751.2021.2022440
75. Kherabi Y, Launay O, Nguyen LB, et al. COVID-19 vaccines against Omicron variant: Real-world data on effectiveness. *Viruses.* 2022;14(10):2086. doi: 10.3390/v14102086
76. Higdon MM, Baidya A, Walter KK, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1114–1116. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00409-1
77. Fang Z, Peng L, Filler R, et al. Omicron-specific mRNA vaccination alone and as a heterologous booster against SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2022;13(1):3250. doi: 10.1038/s41467-022-30878-4
78. Jiang N, Wang L, Hatta M, et al. Bivalent mRNA vaccine improves antibody-mediated neutralization of many SARS-CoV-2 Omicron lineage variants. *bioRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2023.01.08.523127
79. Fang Z, Monteiro VS, Hahn AM, et al. Bivalent mRNA vaccine booster induces robust antibody immunity against Omicron lineages BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75 and BA.5. *Cell Discov.* 2022;8(1):108. doi: 10.1038/s41421-022-00473-4
80. Bhattacharya M, Sharma AR, Dhama K, et al. Hybrid immunity against COVID-19 in different countries with a special emphasis on the Indian scenario during the Omicron period. *Int Immunopharmacol.* 2022;108:108766. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108766
81. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A Bivalent Omicron-containing booster vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1279–1291. doi: 10.1056/NEJMoa2208343
82. Havers FP, Pham H, Taylor CA, et al. COVID-19-associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults 18 years or older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med.* 2022;182(10):1071–1081. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.4299

83. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, et al. Risk of Long COVID in people infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 after 2 doses of a coronavirus disease 2019 vaccine: Community-based, matched cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(9):ofac464. doi: 10.1093/ofid/ofac464
84. Qu P, Faraone JN, Evans JP, et al. Extraordinary evasion of neutralizing antibody response by Omicron XBB.1.5, CH.1.1 and CA.3.1 Variants. *bioRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2023.01.16.524244
85. Duan M, Duan H, An Y, et al. A booster of Delta-Omicron RBD-dimer protein subunit vaccine augments sera neutralization of Omicron sub-variants BA.1/BA.2/BA.2.12.1/BA.4/BA.5. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(1):e2179357. doi: 10.1080/22221751.2023.2179357
86. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med.* 2022;387(5):468–470. doi: 10.1056/NEJMc2207519
87. Zhang G, Cong Y, Liu FL, et al. A nanomaterial targeting the spike protein captures SARS-CoV-2 variants and promotes viral elimination. *Nat Nanotechnol.* 2022;17(9):993–1003. doi: 10.1038/s41565-022-01177-2
88. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res.* 2022;32(3):322–324. doi: 10.1038/s41422-022-00618-w
89. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir use and severe COVID-19 Outcomes during the Omicron surge. *N Engl J Med.* 2022;387(9):790–798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919
90. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antivir Res.* 2022;198:105252. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105252
91. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med.* 2022;28(3):490–495. doi: 10.1038/s41591-021-01678-y
92. Escalera A, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):373–387. doi: 10.1016/j.chom.2022.01.006
93. Newman J, Thakur N, Peacock TP, et al. Neutralizing antibody activity against 21 SARS-CoV-2 variants in older adults vaccinated with BNT162b2. *Nat Microbiol.* 2022;7(8):1180–1188. doi: 10.1038/s41564-022-01163-3
94. Yue C, Song W, Wang L, et al. ACE2 binding and antibody evasion in enhanced transmissibility of XBB.1.5. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(3):278–280. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00010-5
95. Tamura T, Ito J, Uriu K, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.12.27.521986
96. Uriu K, Ito J, Zahradnik J, et al. Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.5 variant. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(3):280–281. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00051-8

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,  
Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;  
ORCID: 0000-0002-5632-3963;  
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Соавторы:

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н.;  
ORCID: 0000-0002-1176-794X;  
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

**Сарана Андрей Михайлович**, к.м.н., доцент;  
ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

**Макаренко Станислав Вячеславович**, ассистент;  
ORCID: 0000-0002-1595-6668;  
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Aleksandr S. Golota**, MD, PhD, Associate Professor;  
address: 9B Borisova street, 197706 Sestroretsk,  
Saint Petersburg, Russia;  
ORCID: 0000-0002-5632-3963;  
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Co-authors:

**Sergey G. Shcherbak**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Dmitry A. Vologzhanin**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-1176-794X;  
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

**Andrey M. Sarana**, MD, PhD, Associate Professor;  
ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

**Stanislav V. Makarenko**, Assistant Lecturer;  
ORCID: 0000-0002-1595-6668;  
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

# ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ПЛАЗМЫ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК КАК СПОСОБ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.И. Рахматуллин<sup>1</sup>, М. Джайн<sup>1</sup>, Л.М. Самоходская<sup>1</sup>, В.А. Животов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Рак щитовидной железы занимает 9-е место по распространённости среди всего населения. Пятилетняя выживаемость при этом заболевании составляет более 98%. Однако у части пациентов наблюдаются случаи быстро прогрессирующего, стойкого к лечению рака, которые не могут быть выявлены на ранней стадии рутинными методами. Одним из методов решения данной проблемы является использование жидкостной биопсии. Эта процедура заключается в анализе опухолевых дериватов (в частности, циркулирующей ДНК) в биологических жидкостях организма. Для выявления опухолевого компонента применяют анализ hotspot-мутаций и паттернов эпигенетической регуляции, характерных для определённого новообразования. Известно, что повышение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови может на несколько месяцев опережать диагностику по данным МРТ пациентов, а также превосходить конвенциональные биомаркеры, такие как кальцитонин, при медуллярной карциноме щитовидной железы. Кроме того, имеется возможность малоинвазивного установления генотипа опухоли для подбора оптимальной химиотерапии. В данном обзоре обсуждаются современные достижения в области анализа циркулирующей опухолевой ДНК при таких онкологических заболеваниях щитовидной железы, как папиллярная, фолликулярная, медуллярная и анапластическая карциномы.

**Ключевые слова:** циркулирующая опухолевая ДНК; жидкостная биопсия; рак щитовидной железы; скрининг; оценка ответа на химиотерапию.

## Для цитирования:

Рахматуллин Т.И., Джайн М., Самоходская Л.М., Животов В.А. Жидкостная биопсия плазмы с выявлением циркулирующей опухолевой ДНК как способ малоинвазивной диагностики рака щитовидной железы. *Клиническая практика*. 2023;14(3):69–79. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract321281>

Поступила 28.03.2023

Принята 31.07.2023

Опубликована 29.09.2023

## ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году рак щитовидной железы (ЩЖ) занимал 9-е место по распространённости среди населения планеты [1]. Основу этого заболевания составляют малоинвазивные формы — папиллярная (ПК) и фолликулярная (ФК) карциномы ЩЖ, 5-летняя выживаемость при которых превышает 98% [2, 3]. В то же время у некоторых пациентов наблюдаются случаи устойчивого к терапии или рецидивирующего заболевания, например анапластическая (АК) и медуллярная (МК) карциномы, которые ответственны более чем за половину смертей от всех онкологических заболеваний ЩЖ [4, 5]. С 1974 по 2013 год заболеваемость ПК и ФК росла в среднем на 4,4 и 0,6% в год (а в Южной Корее в период между 1999 и 2016 годами на фоне более частого обследования пациентов — на 11,7–16%), однако заболе-

ваемость АК и ФК за период с 1972 по 2016 год не претерпела значительных изменений [6, 7].

В настоящее время основными методами диагностики рака ЩЖ являются ультразвуковое исследование узлов и метастазов, тонкоигольная аспирационная биопсия, а также анализ сывороточных маркеров (тиреоглобулина, кальцитонина) [8]. Однако стоит отметить, что данные подходы не обладают достаточной чувствительностью для ранней диагностики высокоинвазивных и наиболее опасных опухолей ЩЖ [9–14]. Их выявление происходит на довольно позднем этапе, что и обуславливает высокую смертность, ассоциированную с ними [4, 5, 15]. Именно поэтому необходима разработка новых подходов к диагностике этих заболеваний на ранних стадиях.

Одним из наиболее перспективных методов решения данной проблемы является использование

# LIQUID BIOPSY AS A METHOD FOR MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

T.I. Rakhmatullin<sup>1</sup>, M. Jain<sup>1</sup>, L.M. Samokhodskaya<sup>1</sup>, V.A. Zhivotov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

*Thyroid cancer is the 9th most common cancer in the world. The five-year survival rate for this disease is over 98%. However, in some patients there are cases of rapidly progressive treatment-resistant cancer that cannot be differed from poor-invasive cancer by routine methods. Liquid biopsy could be one of the methods to solve this problem. This procedure consists in the analysis of tumor derivatives (in particular, circulating DNA) in body fluids. The analysis of “hotspot” mutations and patterns of epigenetic regulation, which are usual for neoplasms with a certain genotype, is used to identify the tumor component in the total mass of circulating DNA. The increase of circulating tumor DNA in the plasma is observed several months ahead of the characteristic signs at MR images of patients, and also surpasses conventional biomarkers such as calcitonin in medullary thyroid carcinoma. In addition, a possibility of minimally invasive determination of the tumor genotype by analyzing circulating DNA is important to select the optimal chemotherapy. This review discusses the current advances in the analysis of circulating tumor DNA in thyroid cancers such as papillary, follicular, medullary, and anaplastic carcinomas.*

**Keywords:** cell-free nucleic acids; liquid biopsy; thyroid neoplasms.

## For citation:

Rakhmatullin TI, Jain M, Samokhodskaya LM, Zhivotov VA. Liquid Biopsy as a Method for Minimally Invasive Diagnosis of Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):69–79. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract321281>

Submitted 28.03.2023

Revised 31.07.2023

Published 29.09.2023

жидкостной биопсии — технологии, позволяющей анализировать содержащиеся в плазме клеточные дериваты. К таким относятся свободные нуклеиновые кислоты, внеклеточные везикулы, циркулирующие опухолевые клетки и т.д. [16]. Среди них фрагменты циркулирующей ДНК (цДНК) представляются наиболее стабильным субстратом для исследования и диагностики рака [17].

## ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ДНК

Термин «циркулирующие нуклеиновые кислоты» включает в себя как ядерный, так и митохондриальный компонент ДНК, а также некоторые разновидности РНК. Бесклеточные фрагменты цДНК обычно обладают размером около 135–240 пар оснований, что соответствует длине нуклеосомы [18].

Опухолевые клетки и их окружение являются источником большого количества ядерной цДНК [19, 20]. Долгое время считалось, что основной причиной тому являются апоптоз и некроз клеток опухоли [21, 22]. Действительно, вокруг опухоли формируется гипоксическое микроокружение с пониженным рН, что приводит к гибели клеток: это явление названо эффектом Варбурга [23]. Однако такие условия несут больше вреда для нормальных клеток, поскольку

у них нет эффективного способа борьбы с гипоксией и ацидозом в отличие от опухолевых клеток [24–26].

Именно генетический материал неопухолевых (в особенности имеющих гемопоэтическое происхождение) клеток составляет основу общей цДНК при онкологических заболеваниях [27, 28]. Однако увеличение концентрации общей цДНК не является признаком определённого онкологического процесса. Более того, её уровень может статистически не отличаться у пациентов с раком ЩЖ и здоровых людей [29]. Это может объясняться индивидуальными особенностями в скорости деградации цДНК в плазме и её клиренсе печенью и почками [30, 31]. С другой стороны, даже у людей без онкологических заболеваний может происходить увеличение количества цДНК вследствие различных причин: травм, ожогов, воспаления, сепсиса и даже физической нагрузки [32, 33]. По нашему мнению, это делает невозможной диагностику рака лишь на основании анализа общего уровня цДНК, хотя допускает его использование в качестве вспомогательного маркера.

Именно по вышеназванным причинам жидкостная биопсия подразумевает прицельный анализ опухолевого компонента цДНК. Для этого производят исследование так называемых hotspot-мута-

ций, т.е. ключевых, лежащих в основе разных видов рака и характерных для них. Эти альтерации включают в себя как точечные мутации, так и геномные перестройки, например, изменение количества определённых генов или их слияние между собой. Кроме того, для различения нормальной и опухолевой цДНК можно использовать анализ паттернов эпигенетической регуляции, например, метилирование [34]. Анализ мутантных форм цДНК вместо общей цДНК в плазме позволяет гораздо точнее отслеживать течение опухолевого процесса и судить о происхождении, состоянии опухоли и динамике её развития или регрессии [35, 36].

### ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ПЛАЗМЫ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Дифференцированный рак составляет около 95% новообразований ЩЖ [2]. Он представлен папиллярной и фолликулярной карциномами ЩЖ, пятилетняя выживаемость при которых равна примерно 98% [3]. Несмотря на то, что современные методы диагностики позволяют успешно выявлять этот тип рака, зачастую окончательная верификация диагноза производится уже после частичной или тотальной резекции органа. Так, например, частота доброкачественных новообразований среди пациентов, перенёвших тиреоидэктомию по подозрению на наличие злокачественной опухоли ЩЖ, составляет около 70% для новообразований III и VI категорий по классификации Bethesda [37, 38]. При этом известно, что тотальная или частичная резекция ЩЖ оказывает серьёзное влияние на состояние человека, вызывая у него усталость, нарушения сна, потерю аппетита, а также в редких случаях повреждение возвратного гортанного нерва, гортани, трахеи, подкожное кровотечение и т.д. [39].

Самой частой генетической альтерацией при ПК ЩЖ (от 20 до 40%) являются мутации гена *BRAF* (табл. 1). Среди них до 98% занимает мутация *BRAF V600E* [40, 41]. Другими типичными для ПК ЩЖ являются мутации генов *RAS* и *RET*, промотора *TERT* (*pTERT*), а также парное слияние генов *RET+PTC* друг с другом [34, 42]. Кроме того, иногда при ПК можно обнаружить мутации генов *PPM1D*, *CHEK2*, *ARID1B*, *PTEN*, *TP53*, *EIF1AX* и слияния генов *BRAF*, *NTRK1*, *NTRK3*, *ALK*, *THADA* с некими генами без определённых часто встречающихся закономерностей, а также парные слияния *SWI+SNF* и *PAX8+PPARG* [34, 42]. Клетки ФК часто содержат мутации генов *RAS*, *DICER1*, *PTEN*, *pTERT*, *EIF1AX*,

*TP53*, *PIK3CA*, *EZH1*, *IDH1* и *SPOP* и парное слияние генов *PAX8+PPARG* [34, 42]. Кроме того, известно, что при дифференцированном раке ЩЖ наблюдается изменение метилирования ряда CpG-островков по сравнению с нормальной тканью [43, 44]. Так, для ПК ЩЖ в первую очередь характерно наличие участков гиперметилирования генов *MIG-6*, *SLC26A4*, *COL4A2*, *DACT2*, *RASSF1* и гипометилирования гена *KLK10*, а ФК содержит большое количество участков гиперметилирования в генах *THRβ*, *DLEC1*, *RASSF1*, *ZIC1*, *p16 INK4A* [45–49].

В табл. 2 представлены результаты актуальных исследований, посвящённых анализу цДНК в диагностике дифференцированного рака ЩЖ [50–59]. Наиболее часто в них опухолевую цДНК определяли по наличию мутации *BRAF V600E*. При изучении метилирования цДНК оценивалась эпигенетическая модификация генов *CALCA*, *CDH1*, *TIMP3*, *DAPK*, *RARβ2*, *MGMT* и *DNMT1*.

Чувствительность и специфичность диагностики рака по анализу мутации *BRAF V600E* доходят до 61,54 и 90,91% соответственно [55–57]. В настоящее время доступно лишь небольшое количество исследований, посвящённых диагностике рака ЩЖ на основе анализа мутаций *RAS* с использованием жидкостной биопсии [51]. По данным авторов этих сообщений, обособленный анализ мутаций гена *RAS* характеризуется чувствительностью и специфичностью, достигающими 50,0 и 98,2% соответственно [57]. В исследовании S. Hu и соавт. [59] совместный анализ метилирования генов *CALCA*, *CDH1*, *TIMP3*, *DAPK* и *RARβ2* характеризовался чувствительностью 68% и специфичностью 95% [59]. В исследовании F. Khatami и соавт. [58] были продемонстрированы чувствительность и специфичность 78 и 72% соответственно. Кроме того, было показано, что метилирование промоторных регионов *MGMT* и *DNMT1* ассоциировано с присутствием папиллярной карциномы ЩЖ [58].

### ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ПРИ АНАПЛАСТИЧЕСКОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Анапластическая карцинома в отличие от фолликулярной и папиллярной карцином составляет всего 1–2% всех злокачественных заболеваний ЩЖ [60]. Несмотря на это, она является причиной гибели до 50% пациентов со всеми злокачественными заболеваниями ЩЖ [4]. Медианная длительность выживания составляет около 4 месяцев, а годовая выживаемость не превышает 20% [4, 15].

Таблица 1 / Table 1

**Частота и характер (%) генетических изменений в опухолях щитовидной железы /  
Frequency of types (%) of genetic changes in thyroid tumors**

Генетические изменения	Папиллярная карцинома	Фолликулярная карцинома	Анапластическая карцинома	Медуллярная карцинома
Изменения в одном гене	<i>BRAF V600E</i> (60) <i>pTERT</i> (<9) <i>NRAS</i> (8,5) <i>HRAS</i> (<5) <i>KRAS</i> (<5) <i>EIF1AX</i> (<5) <i>PPM1D</i> (<5) <i>CHEK2</i> (<5) <i>ARID1B</i> (<5) <i>PTEN</i> (<5) <i>TP53</i> (<5) <i>EIF1AX</i> (2)	<i>RAS (NRAS, HRAS и KRAS)</i> (40–49) <i>DICER1</i> (10–19) <i>PTEN</i> (10–19) <i>pTERT</i> (10–19) <i>EIF1AX</i> (3–19) <i>TP53</i> (5–9,9) <i>PIK3CA</i> (<5–9) <i>EZH1</i> (<5) <i>IDH1</i> (<5) <i>SPOP</i> (<5)	<i>pTERT</i> (70–79) <i>TP53</i> (60–69) <i>BRAF V600E</i> (30–39) <i>RAS</i> (20–29) <i>PI3K/AKT/mTOR</i> (10–19) <i>ALK</i> (10–19) <i>PTEN</i> (10–19) <i>EIF1AX</i> (5–19) <i>KMT2D</i> (10) <i>NF1/NF2</i> (9) <i>RB1</i> (8) <i>ATM</i> (7) <i>TSHR</i> (5–9,9) <i>DICER1</i> (<5) <i>RET</i> (<5) <i>RBM10</i> (<5) <i>DNMT3A</i> (3)	<i>RET</i> (50–59) <i>RAS</i> (20–29) <i>TP53</i> (<5) <i>BRAF non-V600E</i> (<5)
Слияния	<i>RET+PTC</i> (7) <i>RET</i> (6,3–7) <i>BRAF</i> (<5) <i>PPARG</i> (<5) <i>NTRK1</i> (<5) <i>NTRK3</i> (<5) <i>ALK</i> (<5) <i>THADA</i> (<5) <i>SWI+SNF</i> (<5) <i>PAX8+PPARG</i> (1)	<i>PAX8+PPARG</i> (27) <i>DERL-COX6C</i> (<5)	<i>SWI+SNF</i> (30–39) <i>NTRK</i> (<5) <i>ALK</i> (<5%) <i>NCOA4+RET</i> (<5) <i>NUT+BRD4</i> (<5) <i>KIAA1549+BRAF</i> (<5)	<i>NTRK</i> (<5) <i>SWI+SNF</i> (<5) <i>MYH13+RET</i> (<5) <i>EML4+ALK</i> (<5) <i>GFPT1+ALK</i> (<5)
DNA CNA	20–29%	60–69%	>80%	60–69%
Гиперметилирование	<i>MIG-6</i> (79) <i>SLC26A4</i> (71) <i>COL4A2</i> (41–66) <i>DACT2</i> (64,6) <i>RASSF1</i> (62) <i>TIMP3</i> (53) <i>pPTEN</i> (45,7) <i>Rap1GAP</i> (9–45) <i>p16 INK4A</i> (44) <i>DKK3</i> (38,8) <i>XAF1</i> (35,7) <i>DAPK</i> (34) <i>SLC5A8</i> (33) <i>DLEC1</i> (23) <i>RARB2</i> (22) <i>HOXB4</i> (18) <i>ADAMTS8</i> (18) <i>NIS</i> (<5) <i>RUNX3</i> (<5) <i>REC8</i> (<5) <i>GPX3</i> (<5) <i>NKX2-1</i> (<5)	<i>THRβ</i> (81) <i>DLEC1</i> (56–75) <i>RASSF1</i> (70) <i>ZIC1</i> (67) <i>p16 INK4A</i> (50) <i>SLC26A4</i> (46) <i>KISS1R</i> (17) <i>PTEN</i> (<5)	<i>SLC26A4</i> (71)	<i>RASSF1</i> (80) <i>TSHR</i> (33) <i>ERβ</i> (20)
Гипометилирование	<i>KLK10</i> (<5)	-	<i>TCL1B</i> (64) <i>NOTCH4</i> (45) <i>MAP17</i> (33)	<i>INSL4</i> (60) <i>DPPA2</i> (30) <i>MAP17</i> (38)

**Примечание.** Изменения в одном гене — генные мутации, которые включают в себя замену, вставку или выпадение нуклеотида в границах одного гена; слияния — частота слияний указанного гена с множеством неких других генов без часто проявляющихся закономерностей, либо частота парных слияний двух указанных генов (пары отмечены знаком «+»), которые встречаются достаточно часто. DNA CNA — изменение числа копий какого-либо гена в геноме. В скобках указана доля пациентов с указанными изменениями от общего числа участников исследования.

**Note:** Changes in one gene are gene mutations, which include the replacement, insertion or loss of a nucleotide within the boundaries of one gene; fusions are the frequency of fusions of the specified gene with a variety of some other genes without frequently occurring patterns, or the frequency of paired fusions of two specified genes (pairs marked with a “+” sign), which occur quite often. DNA CNA is a change in the number of copies of a gene in the genome. The percentage of patients with these changes from the total number of study participants is indicated in parentheses.

Таблица 2 / Table 2

**Исследования, посвящённые анализу циркулирующей ДНК  
в диагностике дифференцированного рака щитовидной железы /  
Studies on the analysis of circulating DNA in the diagnosis of differentiated thyroid cancer**

Исследование	Пациенты	Методология	Мишени	Исход
<b>Hotspot-мутации ядерной цДНК</b>				
Condello и соавт. [50]	59 ПК ЩЖ 24 контроль	4 мл плазмы ПЦР-PB	<i>BRAF</i>	ЧМ = 0 СМ = 1 ЧЗ = 0 СЗ = 1
Lupo и соавт. [51]	13 ПК ЩЖ 43 контроль	5 мл плазмы NGS	<i>BRAF, CTNNB1, EGFR, FOXL2, GNAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, TP53</i>	ЧМ = 0,091 СМ = 0,95 ЧЗ = 0,077 СЗ = 0,95
Scholarship и соавт. [52]	26 ПК ЩЖ 13 контроль	1 мл плазмы Количественная ПЦР	<i>BRAF</i>	ЧМ = 1 СМ = 1 ЧЗ = 0,308 СЗ = 1
Kwak и соавт. [53]	67 ПК ЩЖ 26 контроль	- ПЦР-PB	<i>BRAF</i>	ЧЗ = 0 СЗ = 1
Chuang и соавт. [54]	14 ПК ЩЖ 9 контроль	- ПЦР-PB	<i>BRAF</i>	ЧМ = 0,6 СМ = 1 ЧЗ = 0,21 СЗ = 1
Kim и соавт. [55]	72 ПК ЩЖ 1 ФК ЩЖ 4 контроль	500 мкл плазмы ПЦР-PB (clamp)	<i>BRAF</i>	ЧМ = 0,061 СМ = 1 ЧЗ = 0,041 СЗ = 1
Jensen и соавт. [56]	57 ПК ЩЖ	600 мкл плазмы цПЦР/цПЦР (COLD-ПЦР)	<i>BRAF</i>	ЧЗ цПЦР = 0,14 ЧЗ цПЦР (COLD-ПЦР) = 0,421
Li и соавт. [57]	59 ПК ЩЖ	10 мл крови QuantStudio™ 3D digital PCR	<i>BRAF</i> <i>NRAS</i>	ЧМ <i>BRAF</i> V600E = 0,615 СМ <i>BRAF</i> V600E = 0,909 ЧЗ <i>BRAF</i> V600E = 0,322 ЧМ <i>NRAS</i> Q61R = 0,5 СМ <i>NRAS</i> Q61R = 0,98 ЧЗ <i>NRAS</i> Q61R = 0,05
<b>Метилирование цДНК</b>				
Khatami и соавт. [58]	57 ПК ЩЖ 45 контроль	6 мл плазмы HRM	<i>MGMT, DNMT1</i>	ЧМ <i>MGMT</i> = 0,78 СМ <i>MGMT</i> = 0,72 ЧМ <i>DNMT</i> = 0,36 СМ <i>DNMT</i> = 0,84
Hu и соавт. [59]	38 ПК и ФК ЩЖ 19 контроль	1 мл сыворотки ПЦР-PB	<i>CALCA, CDH1, TIMP3, DAPK, RARβ2</i>	ЧЗ общая = 0,68 СЗ общая = 0,95

**Примечание.** ЩЖ — щитовидная железа; ПК — папиллярная карцинома; ФК — фолликулярная карцинома; ПЦР-PB — полимеразная цепная реакция в реальном времени; ЧМ и СМ — чувствительность и специфичность обнаружения мутации по сравнению с данными генотипирования резекционного материала; ЧЗ и СЗ — чувствительность и специфичность определения заболевания по сравнению с данными гистологического исследования резекционного материала.

**Note:** ЩЖ — thyroid gland; ПК — papillary carcinoma; ФК — follicular carcinoma; ПЦР-PB — polymerase chain reaction in real time; ЧМ and СМ — sensitivity and specificity of mutation detection compared with the genotyping data of resection material; ЧЗ and СЗ — sensitivity and specificity of disease detection compared with the data of histological examination of resection material.

Для анапластической карциномы ЩЖ характерно большое количество генетических альтераций (см. табл. 1). Наиболее часто мутации возникают в генах *BRAF, RAS, pTERT, TP53* и *PIK3CA*

[60, 61]. Впрочем, они могут присутствовать и в других генах: *ALK, PTEN, EIF1AX, KMT2D* и т.д. [34, 42]. В клетках анапластической карциномы ЩЖ часты слияния генов *NTRK, ALK* с неки-



ми генами без определённых закономерностей, а также парные слияния *NCOA4+RET*, *NUT+BRD4*, *KIAA1549+BRAF* и *SWI+SNF* [34, 62]. Имеются также данные о том, что зачастую при данном заболевании промотор гена *SLC26A4* оказывается гиперметилирован, а промоторы генов *TCL1B*, *NOTCH4* и *MAP17* гипометилированы [45, 48].

В табл. 3 представлены немногочисленные данные по изучению диагностического потенциала жидкостной биопсии плазмы при анапластической карциноме ЩЖ [63–66]. Показано, что частота совпадений мутаций генов *TP53*, *NRAS*, *BRAF* и *PIK3CA* между цДНК и опухолевой тканью, как и при анализе пациентов с дифференцированным раком ЩЖ, может достигать более 85% [63–66]. Существуют данные о том, что наличие мутации *PIK3CA* значимо связано с худшей выживаемостью пациентов, тогда как наличие мутации *BRAF* и применение соответствующих лекарственных препаратов-ингибиторов мутантного

белкового продукта позволяет увеличить общую выживаемость [63].

Жидкостная биопсия при анапластической карциноме ЩЖ также может быть полезна при контроле терапии. В исследовании D.M. Allin и соавт. [65] было отмечено, что повышение мутантных *NRAS* и *TP53* на несколько месяцев опережало обнаружение прогрессии опухоли с помощью конвенциональных маркеров. Кроме того, в исследовании P.C. Iyer и соавт. [66] высокие уровни цДНК в 71% случаев предсказывали ответ на лечение.

### ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ПРИ МЕДУЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медуллярная карцинома ЩЖ, как и анапластическая карцинома ЩЖ, составляет 1–2% всех онкологий ЩЖ, но является причиной смерти до 13% пациентов злокачественными новообразованиями

Таблица 3 / Table 3

**Исследования, посвящённые анализу цДНК в диагностике и контроле лечения анапластического рака щитовидной железы / Studies on the cDNA analysis in the diagnosis and treatment of anaplastic thyroid cancer**

Исследование	Пациенты	Методология	Мишени	Исход
Qin и соавт. [63]	87 АК ЩЖ	NGS	<i>TP53</i> <i>BRAF</i> <i>PIK3CA</i> <i>EGFR</i> <i>RAS</i> <i>NF1</i> и др.	ЧМ <i>TP53</i> = 0,875 СМ <i>TP53</i> = 0,75 ЧМ <i>BRAF</i> = 0,882 СМ <i>BRAF</i> = 1 ЧМ <i>PIK3CA</i> = 0,8 СМ <i>PIK3CA</i> = 0,957 ЧМ <i>NRAS</i> = 0,6 СМ <i>NRAS</i> = 1
Sandulache и соавт. [64]	23 АК ЩЖ	NGS на платформе Guardant 360	<i>BRAF</i> <i>TP53</i> <i>RAS</i> <i>PIK3CA</i> <i>EGFR</i> и др.	ЧЗ <i>TP53</i> = 0,65 ЧЗ <i>BRAF</i> = 0,48
Allin и соавт. [65]	3 СДК ЩЖ 1 АК ЩЖ	4 мл плазмы цкПЦР	АК ЩЖ: <i>TP53</i> , <i>AKT1</i> , <i>DOCK2</i> СДК: <i>NRAS</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , <i>NOTCH1</i>	ЧЗ = 1
Iyer и соавт. [66]	44 АК ЩЖ	3 мл плазмы цкПЦР	<i>BRAF</i>	ЧМ = 0,85 СМ = 1 ЧЗ = 0,39

**Примечание.** ЩЖ — щитовидная железа; АК — анапластическая карцинома; цкПЦР — цифровая капельная полимеразная цепная реакция; NGS — секвенирование нового поколения; ЧМ и СМ — чувствительность и специфичность обнаружения мутации по сравнению с данными генотипирования резекционного материала; ЧЗ и СЗ — чувствительность и специфичность определения заболевания по сравнению с данными гистологического исследования резекционного материала; СДК — слабодифференцированная карцинома.

**Note:** ЩЖ — thyroid gland; АК — anaplastic carcinoma; цкПЦР — digital droplet polymerase chain reaction; NGS — novel gene sequence; ЧМ and СМ — sensitivity and specificity of mutation detection in comparison with genotyping data of the resection material, ЧЗ and СЗ — sensitivity and specificity of disease detection in comparison with histological analysis of the resected material. In cases where specificity was not provided, the studies did not include a control group.

ЩЖ [5, 67]. Чрезвычайно важно выявлять медуллярную карциному ЩЖ как можно раньше: на стадии T1 десятилетняя выживаемость пациентов может достигать 87,5%, в то время как на стадии T4 она составляет лишь ~60% [5].

Наиболее часто при медуллярной карциноме ЩЖ мутируют гены *RET*, *RAS* и *TP53*. Кроме того, при этом типе рака происходят слияния гена *NTRK* с некими генами без определённых закономерностей, а также парные слияния *MYH13+RET*, *EML4+ALK*, *GFPT1+ALK* и *SWI+SNF* [34, 62] (см. табл. 1). Для медуллярной карциномы ЩЖ характерно гиперметилирование промоторов *RASSF1*, *TSHR*, *ERβ* и гипометилирование *INSL4*, *DDPA2* и *MAP17* [45, 48].

Исследований, посвящённых применению жидкостной биопсии при медуллярной карциноме ЩЖ, сравнительно мало (табл. 4) [65, 68]. В отличие от описанных ранее опухолей, для медуллярной карциномы уже существует эффективный лабораторный биомаркер — кальцитонин, позволяющий обнаружить даже опухоль размером менее миллиметра [69]. Чувствительность и специфичность диагностики на основе измерения его стимулированного уровня достигают 95 и 100% соответственно [70, 71]. Тем не менее анализ цДНК для неинвазивного генотипирования опухоли может оказаться ценным дополнением к измерению уровней кальцитонина. Продемонстрировано, что выявление у пациентов с медуллярной

карциномой ЩЖ цДНК с мутациями генов *RET* и *BRAF* было ассоциировано с наличием метастазов, высокой опухолевой нагрузкой и в целом менее благоприятным прогнозом [65, 68]. Кроме того, уровень *RET M918T* в плазме предсказывает прогрессирование медуллярной карциномы ЩЖ более точно, чем время удвоения кальцитонина, и иногда обратно коррелирует с уровнем кальцитонина [68].

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Ключевым достоинством жидкостной биопсии, разумеется, является сравнительная неинвазивность. Кроме того, уже сейчас анализ цДНК показывает большую точность в обнаружении рецидивов, чем анализ прочих лабораторных биомаркеров [65]. Способность данной технологии к обнаружению генов резистентности полезна для быстрого реагирования на изменение опухолевого фенотипа и возникновение невосприимчивости новообразования к текущей терапии [72]. Тем не менее она остаётся несовершенной, что приводит к большому разбросу чувствительности. В первую очередь это обусловлено отсутствием стандартных подходов к анализу опухолевой цДНК в плазме, в результате чего методологию в ряде рассмотренных работ можно признать неоптимальной. Так, зачастую выделение ДНК происходило из 1–4 мл плазмы (см. табл. 2–4), хотя заявленные авторами наборы реагентов для выделения ДНК позволя-

Таблица 4 / Table 4

**Исследования, посвящённые анализу цДНК в диагностике медуллярного рака щитовидной железы / Studies of the cDNA analysis in the diagnosis and treatment monitoring of medullary thyroid cancer**

Исследование	Пациенты	Методология	Мишень	Исход
Allin и соавт. [65]	14 МК ЩЖ	4 мл плазмы цкПЦР	ПК: <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>AKT1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>VHL</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>APC</i> . ФК: <i>NRAS</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>HRAS</i> , <i>ARID1A</i> , <i>KRAS</i> , <i>APC</i> , <i>ATM</i> . МК: <i>RET</i> , <i>BRAF</i> , <i>HRAS</i>	ЧЗ = 0,86
Cote и соавт. [68]	50 МК ЩЖ	3 мл плазмы ЦкПЦР	<i>RET</i> M918T	ЧМ в мл = 0,4 СМ в мл = 1 ЧЗ в мл = 0,27

**Примечание.** ЩЖ — щитовидная железа; МК — медуллярная карцинома; цкПЦР — цифровая капельная полимеразная цепная реакция; ЧМ и СМ — чувствительность и специфичность обнаружения мутации по сравнению с данными генотипирования резекционного материала; ЧЗ и СЗ — чувствительность и специфичность определения заболевания по сравнению с данными гистологического исследования резекционного материала; ПК — папиллярная карцинома; ФК — фолликулярная карцинома.

**Note:** ЩЖ — thyroid gland; МК — medullary carcinoma; цкПЦР — digital drip polymerase chain reaction; ЧМ and СМ — sensitivity and specificity of mutation detection compared with genotyping data of resection material; ЧЗ and СЗ — sensitivity and specificity of disease determination compared with histological examination data of resection material; ПК — papillary carcinoma; ФК — follicular carcinoma.

ли выделить цДНК из объёма до 5 мл без потери эффективности экстракции [73]. Тем самым происходила потеря от 20 до 80% общей цДНК, что могло быть причиной ложноотрицательных результатов.

При анализе опухолевой цДНК в ряде исследований применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, которая имеет ограничения при работе в диапазоне низких концентраций ДНК, а также слабую устойчивость к ингибиторам ПЦР, в то время как цифровая капельная ПЦР лишена вышеперечисленных недостатков [74]. Именно с этим может быть связана неоптимальная чувствительность в части рассмотренных работ [51, 53, 54]. Кроме того, низкая чувствительность могла быть связана с низким разнообразием анализируемых маркеров. В основном авторы анализировали мутации всего нескольких генов: *BRAF*, *TP53*, *NRAS*. Их частота в карциномах ЩЖ в совокупности не достигает 100%, т.е. не позволяет добиться охвата всей популяции пациентов [34]. Перспективными мишенями для анализа могли бы быть мутации промотора *TERT*, частота встречаемости которых в низкодифференцированных опухолях достигает 43–65% [34, 75]. Это особенно важно, поскольку опухоль, одновременно позитивная по мутациям промотора *TERT* и *BRAF*, является гораздо более опасной для пациента [75].

Малочисленные исследования, посвящённые анализу эпигенетической регуляции, также не характеризовались высокой точностью. Во многом это может быть связано с тем, что бисульфитная конверсия, использовавшаяся в ряде рассмотренных работ [58, 59], приводит к деградации до 90% нуклеиновых кислот [55, 58, 76]. Учитывая и без того незначительное количество опухолевой цДНК в плазме, даже небольшие её потери могут быть критическими для анализа [77, 78]. Возможно, для жидкостной биопсии более предпочтительно использование чувствительных к метилированию рестриктаз, которые позволяют избежать неспецифической рестрикции [78]. Наконец, низкая чувствительность жидкостной биопсии может быть обусловлена малым содержанием или даже отсутствием опухолевой ДНК в изымаемой периферической крови. Её концентрация может быть больше в смывах тонкоигольной аспирационной биопсии, что используется в диагностических молекулярных тестах, таких как *ThyroSeq* и *Afirma GSC* [79–81]. Их чувствительность и специфичность в перифериче-

ской крови, по сравнению с таковыми при анализе опухолевой ДНК, достигали 99 и 75% соответственно [81]. Однако стоит отметить, что тонкоигольная аспирационная биопсия может вызывать ряд осложнений, включающих в себя боль, кровоизлияния, воспаления места аспирации, а также в редких случаях паралич возвратного гортанного нерва, острый и отсроченный транзиторный отёк ЩЖ, дисфагию, постаспирационный тиреотоксикоз и т.д. [82]. Кроме того, выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии подразумевает более высокий уровень оснащения процедурного кабинета и квалификации специалиста, чем взятие периферической крови, что потенциально может ограничивать потенциал к сбору биоматериала для отправки на молекулярно-генетическое тестирование в лечебно-профилактические учреждения, удалённые от региональных центров.

Таким образом, несмотря на высокую специфичность, метод жидкостной биопсии плазмы по цДНК на сегодняшний день обладает сравнительно низкой чувствительностью для диагностики онкологических заболеваний ЩЖ. Для первичной диагностики более предпочтителен анализ опухолевых нуклеиновых кислот в совокупности с цитологическим исследованием биоматериала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии, совместная чувствительность и специфичность которых составляют около 80,1 и 100% соответственно [80, 83]. Для увеличения диагностического потенциала жидкостной биопсии необходимы расширение панели биомаркеров для выявления опухолевой цДНК, а также оптимизация и стандартизация процедуры выделения цДНК и её анализа. Впрочем, уже сейчас одной из наиболее перспективных точек приложения жидкостной биопсии плазмы может являться мониторинг рецидивов и контроль ответа на терапию. В ряде исследований продемонстрировано её превосходство над рутинно применяемыми подходами [65, 68, 84]. Данный метод может быть особенно эффективен, когда генотип опухоли пациента заведомо известен. В таком случае выявление цДНК, несущей мутантный аллель, после хирургического вмешательства может свидетельствовать о рецидиве опухоли или наличии метастазов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод жидкостной биопсии цДНК имеет ряд преимуществ перед УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсией ЩЖ, ключевыми из которых яв-

ляются малая инвазивность и высокая специфичность. Кроме того, информация, полученная при этом анализе, может облегчить прогнозирование заболевания и подбор противоопухолевой терапии. Несмотря на малое количество релевантных клинических исследований, жидкостная биопсия представляется весьма многообещающим методом диагностики и контроля эффективности терапии рака ЩЖ. Следующими этапами в развитии данной технологии должны стать стандартизация и оптимизация всех этапов анализа цДНК, а также расширение списка исследуемых маркеров для увеличения охвата генотипов опухолей в популяции пациентов с раком ЩЖ.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** *Т.И. Рахматуллин* — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи, обсуждение результатов исследования; *М. Джайн, Л.М. Самоходская, В.А. Животов* — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was carried within the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** *T.I. Rakhmatullin* — search and analytical work, writing the text of the article, discussion of the results of the study; *M. Jain, L.M. Samokhodskaya, V.A. Zhivotov* — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, World, both sexes, all ages (excl. NMSC). Accessed: February 6, 2023. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020>.
2. Rossi ED, Pantanowitz L, Hornick JL. A worldwide journey of thyroid cancer incidence centred on tumour histology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):193–194. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00049-8
3. Survival Rates for Thyroid Cancer. Accessed March 15, 2023. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
4. Kasemsiri P, Chaisakgreenon P, Vatanasapt P, et al. Survival benefit of intervention treatment in advanced anaplastic thyroid cancer. *Int J Surg Oncol.* 2021;2021. doi: 10.1155/2021/5545127
5. Sahli ZT, Canner JK, Zeiger MA, Mathur A. Association between age and disease specific mortality in medullary thyroid cancer. *Am J Surg.* 2021;221(2):478. doi: 10.1016/J.AMJSURG.2020.09.025
6. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338–1348. doi: 10.1001/JAMA.2017.2719
7. Oh CM, Lim J, Jung YS, et al. Decreasing trends in thyroid cancer incidence in South Korea: What happened in South Korea? *Cancer Med.* 2021;10(12):4087. doi: 10.1002/CAM4.3926
8. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856–1883. doi: 10.1093/ANNONC/MDZ400
9. Giovanella L, Ceriani L, Garo ML. Is thyroglobulin a reliable biomarker of differentiated thyroid cancer in patients treated by lobectomy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(7):1091–1100. doi: 10.1515/CCCLM-2022-0154
10. Jingzhu Z, Xiangqian Z, Ming G, et al. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: Three case reports and a review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022;104(3):221–230. doi: 10.1308/rcsann.2020.7118
11. Algeciras-Schimnich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):205–218. doi: 10.1080/10408363.2018.1450830
12. Santos AC, Horta M. Fast-growing cervical mass: Anaplastic thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223578. doi: 10.1136/bcr-2017-223578
13. Trimboli P, Giannelli J, Marques B, et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2022;75(1):33–39. doi: 10.1007/s12020-021-02892-x
14. Pálsdóttir K, Fridsten S, Blomqvist L, et al. Interobserver agreement of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging in local staging of cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(5):773–779. doi: 10.1002/UOG.23662
15. Zhou W, Yue Y, Zhang X. Radiotherapy plus chemotherapy leads to prolonged survival in patients with anaplastic thyroid cancer compared with radiotherapy alone regardless of surgical resection and distant metastasis: A retrospective population study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):1–10. doi: 10.3389/FENDO.2021.748023
16. Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy: From discovery to clinical application. *Cancer Discov.* 2021;11(4):858–873. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1311
17. Pös O, Biró O, Szemes T, Nagy B. Circulating cell-free nucleic acids: Characteristics and applications. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(7):937–945. doi: 10.1038/S41431-018-0132-4
18. Jiang P, Chan CW, Chan KC, et al. Lengthening and shortening of plasma DNA in hepatocellular carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(11):E1317–E1325. doi: 10.1073/PNAS.1500076112
19. Salvianti F, Giuliani C, Petrone L, et al. Integrity and quantity of total cell-free DNA in the diagnosis of thyroid cancer: Correlation with cytological classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1350. doi: 10.3390/IJMS18071350

20. Thakur S, Tobey A, Daley B, et al. Limited Utility of circulating cell-free DNA Integrity as a diagnostic tool for differentiating between malignant and benign thyroid nodules with indeterminate cytology (Bethesda Category III). *Front Oncol.* 2019;9:905. doi: 10.3389/FONC.2019.00905
21. Giacona MB, Ruben GC, Iczkowski KA, et al. Cell-free DNA in human blood plasma: Length measurements in patients with pancreatic cancer and healthy controls. *Pancreas.* 1998;17(1):89–97. doi: 10.1097/00006676-199807000-00012
22. Hu Z, Chen H, Long Y, et al. The main sources of circulating cell-free DNA: Apoptosis, necrosis and active secretion. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;157:103166. doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2020.103166
23. Liberti MV, Locasale JW. The warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211. doi: 10.1016/J.TIBS.2015.12.001
24. Lee J, Chang JY, Kang YE, et al. Mitochondrial energy metabolism and thyroid cancers. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(2):117–123. doi: 10.3803/ENM.2015.30.2.117
25. Starenki D, Sosonkina N, Hong SK, et al. Mortalin (GRP75/HSPA9) promotes survival and proliferation of thyroid carcinoma cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9). doi: 10.3390/IJMS20092069
26. McKenzie S, Kyrianiou N. Apoptosis evasion: The role of survival pathways in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *J Cell Biochem.* 2006;97(1):18. doi: 10.1002/JCB.20634
27. Diehl F, Li M, Dressman D, et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(45):16368. doi: 10.1073/PNAS.0507904102
28. Kustanovich A, Schwartz R, Peretz T, Grinshpun A. Life and death of circulating cell-free DNA. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(8):1057. doi: 10.1080/15384047.2019.1598759
29. Caglar O, Cilgin B, Eroglu M, Cayir A. Evaluation of circulating cell free DNA in plasma as a biomarker of different thyroid diseases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(3):321–326. doi: 10.1016/J.BJORL.2018.12.008
30. Khier S, Gahan PB. Hepatic clearance of cell-free DNA: Possible impact on early metastasis diagnosis. *Mol Diagn Ther.* 2021;25(6):677–682. doi: 10.1007/S40291-021-00554-2
31. Heitzer E, Auer M, Hoffmann EM, et al. Establishment of tumor-specific copy number alterations from plasma DNA of patients with cancer. *Int J Cancer.* 2013;133(2):346–356. doi: 10.1002/IJC.28030
32. Stawski R, Walczak K, Kosielski P, et al. Repeated bouts of exhaustive exercise increase circulating cell free nuclear and mitochondrial DNA without development of tolerance in healthy men. *PLoS One.* 2017;12(5). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0178216
33. Khatami F, Tavangar SM. Liquid biopsy in thyroid cancer: New insight. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018;12(3):234–247
34. Agarwal S, Bychkov A, Jung CK. Emerging biomarkers in thyroid practice and research. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):204. doi: 10.3390/CANCERS14010204
35. Wan JC, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(4):223–238. doi: 10.1038/NRC.2017.7
36. Fussey JM, Bryant JL, Batis N, et al. The clinical utility of cell-free DNA measurement in differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Front Oncol.* 2018;8:132. doi: 10.3389/FONC.2018.00132
37. Kraus-Fischer G, Alvarado-Bachmann R, de Rienzo-Madero B, et al. [Correlation between the Bethesda system for thyroid nodules and post-thyroidectomy histopathological diagnosis. (In Spanish).] *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(2):114–121. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000008
38. Bayrak BYa, Eruyar AT. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: A retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):48. doi: 10.1186/S12902-020-0530-9
39. Bongers PJ, Greenberg CA, Hsiao R, et al. Differences in long-term quality of life between hemithyroidectomy and total thyroidectomy in patients treated for low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2020;167(1):94–101. doi: 10.1016/J.SURG.2019.04.060
40. Celik M, Bulbul BY, Ayturk S, et al. The relation between BRAFV600E mutation and clinicopathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Med Glas (Zenica).* 2020;17(1):30–34. doi: 10.17392/1086-20
41. Ritterhouse LL, Barletta JA. BRAF V600E mutation-specific antibody: A review. *Semin Diagn Pathol.* 2015;32(5):400–408. doi: 10.1053/J.SEMDP.2015.02.010
42. Acuña-Ruiz A, Carrasco-López C, Santisteban P. Genomic and epigenomic profile of thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(1):101656. doi: 10.1016/J.BEEM.2022.101656
43. Yao Y, Xu P, Ying T, et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression identified follicular thyroid cancer-specific diagnostic biomarkers. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:736068. doi: 10.3389/FENDO.2021.736068/FULL
44. Gu P, Zeng Y, Ma W, et al. Characterization of the CpG island methylator phenotype subclass in papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1008301. doi: 10.3389/FENDO.2022.1008301/FULL
45. Rodríguez-Rodero S, Delgado-Álvarez E, Díaz-Naya L, Martín Nieto A, Menéndez Torre E. Epigenetic modulators of thyroid cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(1):44–56. doi: 10.1016/J.ENDINU.2016.09.006
46. Mancikova V, Buj R, Castelblanco E, et al. DNA methylation profiling of well-differentiated thyroid cancer uncovers markers of recurrence free survival. *Int J Cancer.* 2014;135(3):598–610. doi: 10.1002/IJC.28703
47. Alvarez-Nuñez F, Bussaglia E, Mauricio D, et al. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. *Thyroid.* 2006;16(1):17–23. doi: 10.1089/THY.2006.16.17
48. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F, et al. Altered epigenetic mechanisms in thyroid cancer subtypes. *Molecular Diagnosis Therapy.* 2017;22(1):41–56. doi: 10.1007/S40291-017-0303-Y
49. Asa SL, Ezzat S. The epigenetic landscape of differentiated thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;469:3–10. doi: 10.1016/J.MCE.2017.07.012
50. Condello V, Macerola E, Ugolini C, et al. Analysis of circulating tumor DNA does not improve the clinical management of patients with locally advanced and metastatic papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2018;40(8):1752–1758. doi: 10.1002/HED.25155
51. Lupo M, Guttler R, Geck Z, et al. Is measurement of circulating tumor dna of diagnostic use in patients with thyroid nodules? *Endocr Pract.* 2018;24(5):453–459. doi: 10.4158/EP-2017-0213
52. Scholarship W, Bhupendrabhai PK, Nichols AC, Bhupendrabhai K. Detection of circulating thyroid tumor DNA in patients with thyroid nodules. Published online 2015. Accessed: February 27, 2022. Available from: <https://ir.lib.uwo.ca/etd/3644/>.
53. Kwak JY, Jeong JJ, Kang SW, et al. Study of peripheral BRAF(V600E) mutation as a possible novel marker for papillary thyroid carcinomas. *Head Neck.* 2013;35(11):1630–1633. doi: 10.1002/HED.23195
54. Chuang TC, Chuang AY, Poeta L, et al. Detectable BRAF mutation in serum DNA samples from patients with papillary thyroid carcinomas. *Head Neck.* 2010;32(2):229–234. doi: 10.1002/HED.21178
55. Kim BH, Kim IJ, Lee BJ, et al. Detection of plasma BRAF(V600E) mutation is associated with lung metastasis in papillary thyroid carcinomas. *Yonsei Med J.* 2015;56(3):634–640. doi: 10.3349/YMJ.2015.56.3.634
56. Jensen K, Thakur S, Patel A, et al. Detection of BRAFV600E in liquid biopsy from patients with papillary thyroid cancer is associated with tumor aggressiveness and response to therapy. *J Clin Med.* 2020;9(8):1–12. doi: 10.3390/JCM9082481
57. Li H, Zhao J, Zhang J, et al. Detection of ctDNA in the plasma of patients with papillary thyroid carcinoma. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):3389–3396. doi: 10.3892/ETM.2019.7997
58. Khatami F, Teimoori-Toolabi L, Heshmat R, et al. Circulating ctDNA methylation quantification of two DNA methyl transferases in papillary thyroid carcinoma. *J Cell Biochem.* 2019; 120(10):17422–17437. doi: 10.1002/JCB.29007

59. Hu S, Ewertz M, Tufano RP, et al. Detection of serum deoxyribonucleic acid methylation markers: A novel diagnostic tool for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):98–104. doi: 10.1210/JC.2005-1810
60. Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: From clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):644–660. doi: 10.1038/NREND0.2017.76
61. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271
62. Yakushina VD, Lerner LV, Lavrov AV. Gene fusions in thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28(2):158–167. doi: 10.1089/thy.2017.0318
63. Qin Y, Wang JR, Wang Y, et al. Clinical utility of circulating cell-free DNA mutations in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2021;31(8):1235–1243. doi: 10.1089/THY.2020.0296
64. Sandulache VC, Williams MD, Lai SY, et al. Real-Time genomic characterization utilizing circulating cell-free DNA in patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2017;27(1):81–87. doi: 10.1089/THY.2016.0076
65. Allin DM, Shaikh R, Carter P, et al. Circulating tumour DNA is a potential biomarker for disease progression and response to targeted therapy in advanced thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2018;(103):165–175. doi: 10.1016/J.EJCA.2018.08.013
66. Iyer PC, Cote GJ, Hai T, et al. Circulating BRAF V600E cell-free DNA as a biomarker in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *JCO Precis Oncol.* 2018;(2):1–11. doi: 10.1200/PO.18.00173
67. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567–610. doi: 10.1089/THY.2014.0335
68. Cote GJ, Evers C, Hu MI, et al. Prognostic significance of circulating RET M918T mutated tumor DNA in patients with advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3591–3599. doi: 10.1210/JC.2017-01039
69. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2655–2663. doi: 10.1210/JC.2009-2368
70. Fugazzola L, di Stefano M, Censi S, et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: Updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(3):587. doi: 10.1007/S40618-020-01356-9
71. Kartal Baykan E, Erdoğan M. Basal and pentagastrin-stimulated calcitonin cut-off values in diagnosis of preoperative medullary thyroid cancer. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):650. doi: 10.3906/SAG-2003-182
72. Solomon BJ, Tan L, Lin JJ, et al. RET solvent front mutations mediate acquired resistance to selective RET inhibition in RET-Driven malignancies. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):541–549. doi: 10.1016/J.JTHO.2020.01.006
73. QIAamp Circulating Nucleic Acid Handbook, QIAGEN. Accessed: July 20, 2022. Available from: <https://www.qiagen.com/us/resources/resourcedetail?id=0c4b31ab-f4fb-425f-99bf-10ab9538c061&lang=en>.
74. Taylor SC, Laperriere G, Germain H. Droplet digital PCR versus qPCR for gene expression analysis with low abundant targets: From variable nonsense to publication quality data. *Scientific Reports* 2017;7(1):2409. doi: 10.1038/s41598-017-02217-x
75. Liu R, Xing M. TERT Promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(3):R143. doi: 10.1530/ERC-15-0533
76. Grunau C, Clark SJ, Rosenthal A. Bisulfite genomic sequencing: Systematic investigation of critical experimental parameters. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(13):65–65. doi: 10.1093/NAR/29.13.E65
77. Liu Y, Siejka-Zielińska P, Velikova G, et al. Bisulfite-free direct detection of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine at base resolution. *Nat Biotechnol.* 2019;37(4):424–429. doi: 10.1038/S41587-019-0041-2
78. Martisova A, Holcakova J, Izadi N, et al. DNA methylation in solid tumors: Functions and methods of detection. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4247. doi: 10.3390/IJMS22084247
79. About ThyroSeq. ThyroSeq International. Accessed: February 6, 2023. Available from: <https://thyroseqinternational.com/about-thyroseq>.
80. Silaghi CA, Lozovanu V, Georgescu CE, et al. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA panels versus previous molecular tests in the preoperative diagnosis of indeterminate thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):649522. doi: 10.3389/FENDO.2021.649522/FULL
81. Afirma Thyroid Molecular Diagnostics. Accessed: February 6, 2023. Available from: <https://www.afirma.com/>.
82. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):157–165. doi: 10.1111/J.1365-2265.2009.03522.X
83. Cao H, Kao RH, Hsieh MC. Comparison of core-needle biopsy and fine-needle aspiration in screening for thyroid malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1291–1301. doi: 10.1185/03007995.2016.1170674
84. Zane M, Agostini M, Enzo MV, et al. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAFV600E: A non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(8):723–730. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2013.06.007

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Рахматуллин Тагир Ирекович;**

адрес: Россия, Москва, 119991,

Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1;

ORCID: 0000-0002-4601-3478;

eLibrary SPIN: 7068-1678;

e-mail: Tagir.rakhmatullin@internet.ru

Соавторы:

**Джайн Марк;**

ORCID: 0000-0002-6594-8113;

eLibrary SPIN: 3783-4441; e-mail: jain-mark@outlook.com

**Самоходская Лариса Михайловна,** к.м.н., доцент;

ORCID: 0000-0001-6734-3989;

eLibrary SPIN: 5404-6202; e-mail: slm@fbm.msu.ru

**Животов Владимир Анатольевич,** к.м.н., доцент;

eLibrary SPIN: 3383-6547; e-mail: opb0321@gmail.com

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Tagir I. Rakhmatullin;**

address: 27/1 Lomonosovskii prospekt,

119991 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-4601-3478;

eLibrary SPIN: 7068-1678;

e-mail: Tagir.rakhmatullin@internet.ru

Co-authors:

**Mark Jain;**

ORCID: 0000-0002-6594-8113;

eLibrary SPIN: 3783-4441; e-mail: jain-mark@outlook.com

**Larisa M. Samokhodskaya,** MD, PhD, Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-6734-3989;

eLibrary SPIN: 5404-6202; e-mail: slm@fbm.msu.ru

**Vladimir A. Zhivotov,** MD, PhD, Associate Professor;

eLibrary SPIN: 3383-6547; e-mail: opb0321@gmail.com

# DIAGNOSIS OF EPILEPSY: FROM THE BEGINNING TO THE NEW HYBRID PET/MR TECHNIQUE

I.A. Znamenskiy<sup>1,2,3</sup>, M.B. Dolgushin<sup>1</sup>, A.A. Yurchenko<sup>2</sup>, T.M. Rostovtseva<sup>1</sup>, M.A. Karalkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Scientific and Clinical Center No. 2 of the Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

*The problem of diagnosis and treatment of epilepsy concerns medical society for a several thousands of years. The understanding of the causes and pathological mechanisms of this condition underwent numerous and substantial changes during this time, that allowed reaching significant advances in both the diagnosis or treatment. At the present time, there is a wide spectrum of diagnostic methods that allow localizing the epileptogenic focus, that is essential for planning the surgical treatment in patients with pharmaco-resistant epilepsy. The results of the surgical treatment are strongly dependent on the diagnostic accuracy in the detection of one or several epileptogenic foci and on the prognosis of their resection. In this connection, the research on the possibilities and perfection of new diagnostic methods hold the potential to improve the results of the surgical treatment and the life quality in patients with pharmaco-resistant epilepsy. This review presents a detailed description of the evolution of epilepsy diagnostics from the first implementation of electroencephalography in the 1920-s to the modern hybrid methods such as SISCOM (Subtraction Ictal SPECT Co-Registered to MRI) and PET-MRI.*

**Keywords:** epilepsy; diagnostics; magnetic resonance imaging; MRI; single-photon emission computed tomography; PET-CT; positron emission tomography combined with magnetic resonance imaging PET-MRI.

### For citation:

Znamenskiy IA, Dolgushin MB, Yurchenko AA, Rostovtseva TM, Karalkina MA. Diagnosis of Epilepsy: from the Beginning to the New Hybrid PET/MR Technique. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):80–94. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract400254>

Submitted 14.05.2023

Revised 12.07.2023

Published 29.09.2023

## INTRODUCTION

Epilepsy is a complex set of conditions ranging from asymptomatic to those accompanied by disability due to various types of epileptic seizures (convulsive and non-convulsive; focal and generalized), status epilepticus, and severe personality disorders [1].

Epilepsy has been known for thousands of years. In the past, it was referred to as a “sacred disease” and was believed to be caused by the gods visiting the patient’s body. Therefore, treatment was based on observing seizures [2]. The earliest known account of epilepsy was written by Hippocrates around 400 BC in his treatise “On the Sacred Disease” [3]. According to this account, epilepsy is caused by a brain disorder or injury and not by gods or spirits. Hippocrates referred to the fact that the sacred disease occurs in “watery” individuals (also called phlegmatic people). He believed that in epilepsy, liquefaction occurs in brain areas but never in “bile” individuals (jaundiced). If it were the will of the gods, it would occur equally in all.

The term “epilepsy” was first introduced by Avicenna in 1025 AD. The disease was defined as preventing

the “mental organs” from functioning and preventing a person from standing in the brain’s attempts to expel something foreign. During the Holy Inquisition, the belief that epilepsy was of magical or diabolical origin was widespread, which hindered the search for effective treatments [2].

The nineteenth century marked the beginning of rapid development in epileptology. Before 1870, epileptic seizure was believed to originate in the medulla oblongata. However, the development of physiology led to the formation of the idea of the reflex arc. In 1833, Marshall Hall first described the structure of the reflex arc, and in 1836, he revealed that epilepsy develops because of pathology in afferent or central neurons [4]. Excitation, ascending along the arc from the afferent neuron to the medulla oblongata, causes laryngeal muscle spasm, leading to hypoxia and seizure development [5]. Furthermore, the role of the medulla oblongata in epilepsy development was noted by Brown-Sequard [6], Kussmaul and Tanner [7], van der Kolk [8], and Reynolds [9].

The idea that epilepsy originates in the cortex was initially proposed by Richard Bright in 1831. He

# ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ: ОТ ИСТОКОВ ДО ГИБРИДНОГО МЕТОДА ПЭТ/МРТ

**И.А. Знаменский<sup>1,2,3</sup>, М.Б. Долгушин<sup>1</sup>, А.А. Юрченко<sup>2</sup>, Т.М. Ростовцева<sup>1</sup>, М.А. Каралкина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-клинический центр № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Проблема диагностики и лечения эпилепсии интересует медицинское сообщество на протяжении нескольких тысяч лет. Представления о причинах и механизмах развития данного состояния в течение этого периода неоднократно претерпевали существенные изменения, что позволило достичь несомненных успехов как в диагностике заболевания, так и в его лечении. Широкий спектр диагностических методов на современном этапе позволяет локализовать эпилептогенный очаг, что имеет особое значение у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при планировании хирургического лечения. Результаты операции напрямую зависят от того, насколько точно удалось выявить эпилептические очаги (один или несколько) и оценить возможности их резекции. В этой связи исследования возможностей и совершенствование новых диагностических методик обладают потенциалом улучшения результатов хирургического лечения и качества жизни пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. В статье подробно изложены этапы развития диагностики эпилепсии — от первого опыта применения электроэнцефалографии в 1920-х годах до современных гибридных методик, таких как SISCOM (Subtraction Ictal SPECT Co-Registered to MRI — субтракционная иктальная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с магнитно-резонансной томографией) и позитронная эмиссионная томография, совмещённая с магнитно-резонансной томографией.

**Ключевые слова:** эпилепсия; диагностика; магнитно-резонансная томография; МРТ; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ОФЭКТ; позитронная эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией; ПЭТ-КТ; позитронная эмиссионная томография, совмещённая с магнитно-резонансной томографией; ПЭТ-МРТ.

## Для цитирования:

Знаменский И.А., Долгушин М.Б., Юрченко А.А., Ростовцева Т.М., Каралкина М.А. Диагностика эпилепсии: от истоков до гибридного метода ПЭТ/МРТ. *Клиническая практика*. 2023;14(3):80–94. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract400254>

Поступила 14.05.2023

Принята 12.07.2023

Опубликована 29.09.2023

observed focal changes in the cortex of patients with convulsive seizures; however, his observations were not widely recognized at the time [5]. In 1878, Sam Wilks directly referred to the cortex of the large hemispheres. Wilks showed that the localization of changes and “local irritant syndrome” are crucial in the development of seizure syndrome and its specific manifestations, regardless of any changes found in pathological and anatomical examination of the brain [10]. John Dixon created the hypothesis of epileptogenesis based on Wilks’ work. Dixon defined an epileptic focus as an area of localized decrease in the energy activity of cortical neurons, resulting in decreased function control of this area. When a threshold value is reached, this area

begins to reduce energy exchange in neighboring neurons, and the process spreads, causing vasospasm, which leads to epileptic seizures [11].

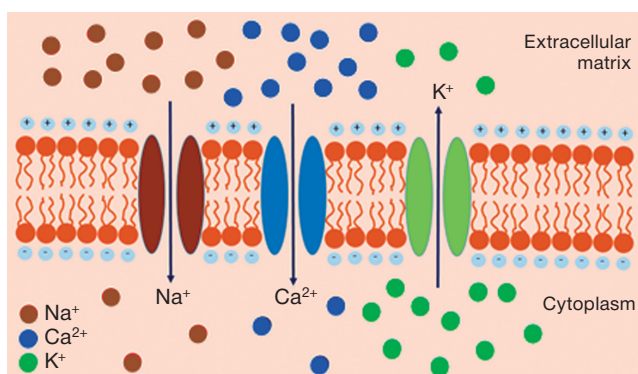
John Jackson is a pioneer of modern epileptology. In his 1870 article, Jackson has identified the cortical localization of the focus of seizure onset. Over the next two decades, he developed his concept which is now known as cortical epileptogenesis [12].

## MOLECULAR AND CELLULAR CHANGES IN EPILEPTIC FOCUS AND GLUCOSE METABOLISM

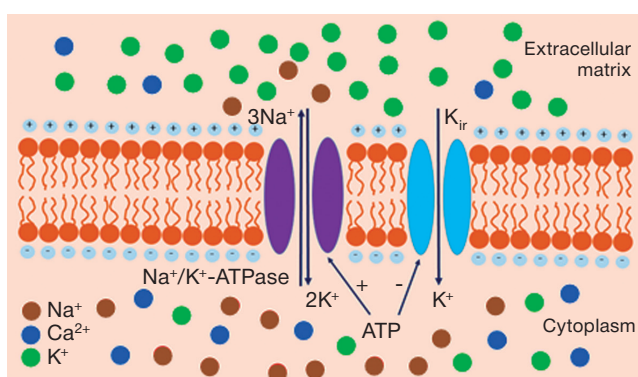
The mechanisms in epileptic foci formation have not yet been fully studied. However, epilepsy is



generally considered to be a result of canalopathy, which can be either genetically determined [13] or secondary, resulting from conditions such as stroke [14], tumor [15], and other diseases or metabolic disorders. There is a change in the ratio of inhibitory and excitatory regulatory impulses, resulting in a paroxysmal shift in depolarization. This shift is characterized by an increase in the resting potential of neuronal membranes in the epileptic focus, which increases their excitability. Epilepsy is characterized by a decrease in the efficiency of the mechanisms for the capture of  $K^+$  ions by neurons during the development of the action potential. This leads to the maintenance and enhancement of the paroxysmal



**Fig. 1.** Ionic currents during the action potential. The cytoplasmic concentration of  $K^+$  ions significantly exceeds their extracellular concentration, in contrast to the concentration of  $Na^+$  and  $Ca^{2+}$ . During the propagation of the action potential,  $Na^+$  and  $Ca^{2+}$  channels and later  $K^+$  channels are opening, that provides a concentration gradient for ions to flow.



**Fig. 2.** Mechanism for the decrease of the  $K^+$  ions' concentration in the extracellular matrix. The decrease of the  $K^+$  ions' concentration in the extracellular matrix generally results from the effect of  $3Na^+/2K^+$  adenosine triphosphatase and inward rectifying potassium channels  $K_{ir}$ . Functioning of adenosine triphosphatase requires the presence of adenosine triphosphate in the cytoplasm, whereas the increase of the adenosine triphosphate concentration leads to the decrease of the  $K_{ir}$  channels' activity.

shift in the depolarization of neuronal membranes. It has been shown that epileptic foci are more likely to develop in initially more excitable structures in a healthy brain [17].

The action potential initiates when the threshold membrane potential is reached, and  $Na^+$  and  $Ca^{2+}$  ions enter the neuron, whereas  $K^+$  ions exit. Restoring the resting membrane potential requires a decrease in potassium ion concentration in the intercellular matrix, which is mainly facilitated by  $Na^+/K^+$ -ATPase and  $K_{ir}$  channels [18, 19]. The  $Na^+/K^+$ -ATPase enzyme hydrolyzes adenosine triphosphate (ATP). However, its activity is reduced in epilepsy, which may be a result of the mutation and a compensatory response to general pathophysiological changes [20, 21]. ATP concentration should decrease to increase  $K_{ir}$ -channel activity, which in turn decreases glucose demand. This may be a contributing factor to decreased  $^{18}F$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}F$ -FDG) accumulation in the epileptic focus area during the interictal period, as visualized by positron emission tomography (PET). A possible explanation for the decreased  $^{18}F$ -FDG accumulation during the interictal period is a reduction in the activity of respiratory chain complexes in epileptic cells [22–24].

The propagation of an action potential in one neuron leads to its spread to all neurons in the pathological focus, resulting in hypersynchronization and spike activity on the electroencephalogram. Morphological studies of the resected foci tissues revealed a decrease in dendritic branching and excitatory synapse closure among neurons [25]. Inhibitory synapses increase over time, and hyperpolarization develops perifocal to the epileptic focus, hindering the propagation of paroxysmal impulses. During impulse development, inhibition occurs at the expense of the perifocal zone and a few inhibitory endings in the focus itself. This is registered on the electroencephalogram (EEG) as a slow wave whose size exceeds the size of the epileptic focus [25].

The development of an action potential in neurons releases neurotransmitters (Fig. 1 and 2). The most common excitation–inhibition system involves glutamate/gamma-aminobutyric acid mediators [26–28]. The effect of action potential development depends on whether it originates from an inhibitory or excitatory end. However, neurotransmitter release requires energy expenditure [2]. Thus, whether observing excitation or inhibition, PET imaging with  $^{18}F$ -FDG will visualize this process as a zone of hypermetabolism [29]. Additionally, after neurotransmitter release, a new

portion should be synthesized. Vesicle transport to the synaptic end of the neuron takes several hours to several days [22], during which energy expenditure and glucose metabolism increase [30].

Inhibitory mediator gamma-aminobutyric acid (GABA) release leads to membrane hyperpolarization primarily through the opening of chloride channels. This prevents the propagation of the epileptic impulse [22]. GABA synthesis and exocytosis require active energy expenditure. Zones of active inhibition during PET studies in the ictal period are visualized as foci of  $^{18}\text{F}$ -FDG hypermetabolism [29]. Thus, the zone of pathophysiological changes includes the epileptic focus and perifocal zone, which prevents impulse propagation from the focus. PET studies have shown  $^{18}\text{F}$ -FDG hypermetabolism in both of these zones during the development of epileptic seizures. This is due to the active release of excitatory mediators in the focus and an attempt at compensatory inhibition and active exocytosis of GABA in the perifocal environment. Furthermore, comparable enhancements in metabolism can be observed in the opposite homotopic region and in other regions that are functionally linked to the focus through collaterals [28]. Simultaneously, constant background hyperpolarization in the perifocal zone may reduce the overall functional activity of the surrounding area. This results in decreased glucose consumption and the emergence of a hypometabolic area that encompasses both the focal and perifocal zones in PET studies using  $^{18}\text{F}$ -FDG during the interictal period [31].

Thus, at the cellular level, the main mechanisms of the decrease in  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolism in the interictal period include reduced glucose uptake from the vascular bed in response to inhibitory effects in the perifocal zone and decreased active neurons due to depletion and death. However, hypermetabolism during the attack period and within 2 days after the attack is associated with a significant increase in glucose consumption due to the need for compensatory synthesis and transport of neurotransmitters. The size of the  $^{18}\text{F}$ -FDG hypometabolic zone in PET studies during the interictal period is often larger than the actual size of the focus. This can be explained by the inclusion of the perifocal inhibitory environment into the zone of pathomorphologic changes in addition to the epileptic focus. However, increasing the size of the resected area to match the hypometabolic area has not been correlated with improved surgical outcomes. Changes in the perifocal area are often reversible [34].

## DEVELOPMENT OF EPILEPSY TREATMENT TACTICS

The idea that a focal anomaly could cause seizures led to the proposal that epilepsy could be surgically treated. In 1886, Victor Horsley, a surgeon who worked closely with John Jackson, performed the first surgical operation to remove an epileptic focus. The patient was a 22-year-old man who had been experiencing epileptic motor seizures since the age of 7, following a head injury. The concept of motor homunculus had already been formulated at that time, and the post-traumatic scar was located in the same area as the focus of motor activity causing the seizures; thus, the corresponding area of the motor gyrus was removed. The epileptic seizures stopped following the surgery. Therefore, the feasibility of surgical treatment for epilepsy has been demonstrated [35]. Although brain interventions were associated with numerous complications, it was not always feasible to determine the focus localization, particularly in multifocal epilepsy, which resulted in the predominance of pharmacological treatment for epilepsy.

Several medications have been proposed and tested to suppress epileptoid activity. The first drug used in epilepsy therapy was potassium bromide. Its antiepileptic properties, which include reducing the frequency of seizures, were accidentally discovered by Wilks in 1857. Later, in 1888, Kovalevsky noted a positive effect of long-term use of lithium bromide [2].

The anticonvulsant effect of phenobarbital was discovered in 1912. It was widely used for treating epilepsy and was the drug of choice until 1960 [14]. In the 1940s, phenytoin, a barbiturate derivative whose efficacy had been demonstrated as early as 1938, began to be used. Unlike bromide compounds and phenobarbital, phenytoin did not have a pronounced sedative effect. Later, in addition to actively searching for pharmacologically related barbiturate compounds with anticonvulsant activity, studies were conducted on chemical compounds from other groups. These studies led to the development of three generations of anticonvulsant drugs [2].

The first generation of anticonvulsant drugs includes barbiturate derivatives. The second generation, which emerged between 1960 and 1975, includes carbamazepine, valproate, and benzodiazepines. These drugs are chemically unrelated to barbiturates. The third generation of anticonvulsant drugs, developed in the 1980s, are targeted agents that focus on critical mechanisms of epilepsy development [1]. Further development of pharmacotherapy requires an improved

understanding of the biochemical nature of changes in the epileptic focus. The development of physiology has made it possible to form an idea of action potentials and synaptic transmission, and the appearance of EEG has resulted in identifying differences in the electrical activity of the epileptic focus and intact cortical areas. This led to investigating the characteristics of the generation of action potentials in epileptic neurons and the function of their ion channels and neurotransmitter receptors [2].

Channelopathies has been found to cause epilepsy. Genetic abnormalities in ~1000 genes associated with the development of ion channels and neurotransmitter receptors may lead to the development of epilepsy. Metabolic abnormalities are often associated with these abnormalities, and epilepsy is one of the symptoms [13].

The symptomatic treatment of epilepsy with anticonvulsants typically involves one or more of the following mechanisms of action:

- 1) Modulation of potential-dependent channels, such as sodium channels (phenytoin, carbamazepine), calcium channels (ethosuximide), and potassium channels (retigabine)
- 2) Enhancement of GABA-mediated inhibitory transmission by activating GABA receptors (benzodiazepines)
- 3) Suppression of glutamate receptors (perampanel)
- 4) Modulation of neurotransmitter release via presynaptic action (levetiracetam) [36]

Epilepsy is treatable with medication; however, up to 70% of patients with focal epilepsy, particularly temporal localization, may be resistant to drug therapy [37, 38]. In these cases, non-drug therapies, such as a combination of a sodium channel modulator and a drug with GABAergic properties [39], ketogenic diet, brain electrical stimulation, gene therapy, or surgical methods [13, 40], may be considered.

#### **METHODS OF VISUALIZATION OF EPILEPTOGENIC FOCI**

The EEG method was the first technique used to diagnose and locate epileptic foci. Its history dates back to 1875 when Carton recorded electrical potentials in the open cortex of rabbits and monkeys. In the 1920s, Berger published studies on the registration of electrical potentials from the human scalp and open cortex [41, 42]. In the 1930s, neurologists Lennox and Gibbs became interested in the method and described the patterns of different types of epileptic seizures [43, 44]. Since 1930, Penfield and Jasper began performing surgical

removal of epileptic foci with preliminary determination of their localization using EEG. Percutaneous and cortical EEG and deep electrodes were used [45]. Surgical removal of the epileptogenic zone using EEG mapping remains one of the most effective methods for treating pharmacoresistant epilepsy [46-48].

In 1895, the discovery of X-rays by Roentgen led to the emergence of neuroimaging as the next stage in the study of epileptic foci [49]. One of the earliest neuroimaging techniques was pneumoencephalography, which was invented by Dandy in 1918. The method involves visualizing the brain ventricles and other liquor-containing spaces using X-rays after injecting air into the dural sac. This allows for outlining the boundaries of the brain's ventricular system on the X-ray image [50]. However, the technique was found to be painful in some cases and was associated with complications.

The development of X-ray contrast agents and the introduction of angiographic studies have enabled the visualization of cerebral vessels. Subsequently, angiographic techniques were used in conjunction with pneumoencephalography [49].

The invention of X-ray computed tomography (CT) by Hounsfield in 1968 revolutionized the understanding of central nervous system diseases. It made it possible to differentiate between various brain structures and the boundaries of gray and white matter. This included the ability to visualize epileptic foci. In 1976, the authors have identified foci of organic brain lesions causing epilepsy in 2/3 of the 1702 patients [49].

In 1973, Paul Lauterbur developed magnetic resonance imaging (MRI) [51]. However, despite its potential, MRI was not immediately appreciated in comparison with CT. It was not until 1980 that the first MRI study of a patient's brain was conducted. Difficulties in interpreting MRI images meant that it was not until 1992 that sufficient data had been accumulated to prove the advantages of MRI over CT in patients with epilepsy. The possibility of visualizing sclerotic changes in the hippocampus, associated with epileptic foci, played a significant role. Additionally, the ability to visualize small anomalies of cortical development was determined later [52].

According to the European Consensus Statement (2005/2021), diagnosing epilepsy requires clinical and EEG and MRI data [53, 54]. Meta-analyses indicate a high probability of seizure disappearance or reduction after surgery if MRI identifies the area of change [55-57]. However, surgical intervention may be less effective in cases where there are no organic changes

on MRI or where EEG and MRI data are inconsistent. In such cases, surgical intervention is often delayed, which can lead to an increase in clinical symptoms, secondary foci formation, and complications in localizing epileptic foci and surgical treatment [55].

In atypical or clinically ambiguous cases, the gold standard for diagnosing epileptogenic foci is intracranial EEG. This method is highly invasive and associated with a risk of surgical complications. In some cases, it may not reliably identify epileptic foci because its sensitivity decreases in the presence of multiple sources of epilepsy. Thus, the search for noninvasive methods to determine the localization of epileptogenic activity foci or a combination of different studies within the framework of hybrid technologies or complex analysis remains an urgent issue.

Functional MRI, MR spectroscopy, and hybrid Subtraction Ictal SPECT Co-Registered to MRI (SISCOM) and PET/CT techniques to locate epileptoid foci have been investigated in the last decade. However, the PET/CT method has several disadvantages, including low anatomical detail of small brain structures and excessive radiation exposure from X-ray CT. The modern hybrid PET/MRI method eliminates these disadvantages by enabling the simultaneous study of both functional and anatomical features of the brain [61].

### SISCOM METHOD

During a seizure, blood flow increases in the epileptic focus. This allows for brain perfusion scintigraphy to be performed on a patient either during the seizure or immediately after. The onset of the seizure can be determined by clinical manifestations, such as a convulsive seizure, or by EEG data if the seizure is asymptomatic. MRI data obtained immediately after scintigraphy can be used as a structural and anatomical map in such cases.

The SISCOM method is a diagnostic technique that combines subtractive ictal single-photon emission computed tomography (SPECT) with MRI. It involves subtracting interictal SPECT perfusion data from ictal examination data and comparing the results with MRI data [37, 62]. SISCOM is not a standard method for the preoperative localization of the epileptic focus. However, it can provide additional information on the exact localization of the focus, which is crucial when MRI does not detect any pathological changes. In this case, radiopharmaceuticals based on  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO) or ethyl cysteinate dimer are commonly used [59]. Currently,

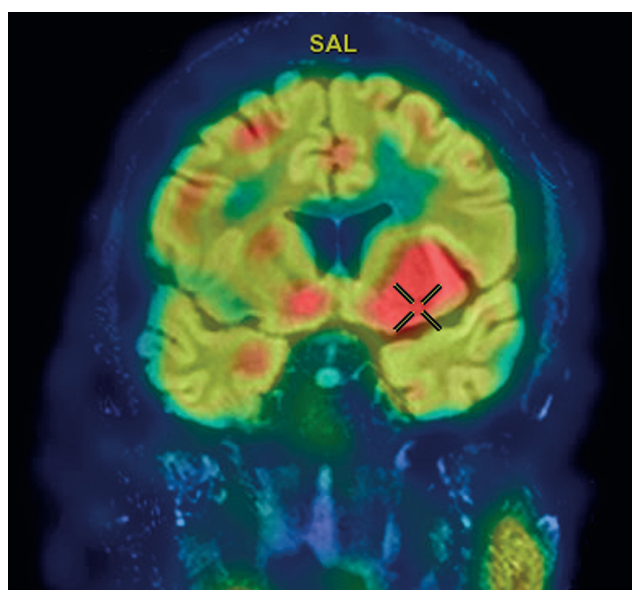
only radiopharmaceuticals based on  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO are used in Russia.

During the interictal period, the epileptic focus exhibits either reduced or normal perfusion. However, during an attack, it is visualized as the focus of hyperperfusion. Localization of the focus in the presence of pathological changes significantly correlates with PET and MRI data [48, 59]. In some cases, perfusion changes can be visualized contralaterally to the actual primary focus. In 2002, So has reported a case in which focus resection detected by SPECT in a 14-year-old boy with convulsive seizures and loss of consciousness resulted in the improvement of clinical symptoms. After resection, epileptic seizures no longer caused fainting. These areas of hypoperfusion may correspond to secondary epileptic foci, which explains the partial improvement in the clinical picture after resection [63].

Figure 3 shows SISCOM images of a patient's brain with complex partial seizures, indicating increased perfusion in the anterior pole of the right temporal lobe, primarily in the medial region [64].

### MAGNETIC RESONANCE IMAGING, FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

The International League Against Epilepsy Commission on Diagnostic Techniques indicates that brain MRI in epilepsy should include T1-weighted images in three projections, T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery, and a spin echo



**Fig. 3.** A fused SISCOM image (SPECT of the brain performed during a complex partial seizure combined with MRI of the brain) demonstrating hyperperfusion in the basal ganglia and insula of the left hemisphere (courtesy of FSBI «FCMN» FMBA of Russia).

sequence in the oblique projection perpendicular to the long axis of the hippocampus. Further, T1-mode studies should be performed after the administration of gadolinium-containing contrast agents [65].

The recommended magnetic field strength for an MRI scanner is 3.0 Tesla. However, studies can also be performed on a scanner with a magnetic field strength of 1.5 Tesla. Notably, spatial resolution may be insufficient to detect some clinically significant structural changes, such as small areas of focal cortical dysplasia [66].

Functional MRI can increase the informativeness of a study. This technique is based on the Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) imaging effect, which relies on the difference in hemoglobin properties between its oxygenated and deoxygenated states. Oxygenated and deoxygenated hemoglobin concentrations in the blood affect MRI signal intensity.

Activation of nerve centers during a test task results in a local increase in blood flow in the corresponding area of the brain, leading to a slight increase in the BOLD signal due to an increase in hemoglobin oxygen saturation. Functional MRI is used for preoperative mapping of various functional centers in the brain and for planning surgical treatment. This type of study requires specialized equipment [67].

The most frequent changes detected on MRI in patients with epilepsy in the epileptic focus area are hippocampal sclerosis (44.5% in adults, 15.0% in children), brain tumors (23.6%), and cortical malformations (20.0% in adults, 39.3% in children). Focal cortical dysplasia, the most common congenital malformation, accounts for up to 70.6% of all cortical developmental anomalies. Moreover, MRI can detect other cortical abnormalities, such as polymicrogyria and gray matter heterotopia, vascular malformations, glial scarring, infectious changes, and other alterations [67, 68]. In 30%–50% of patients with epilepsy, structural changes cannot be identified on MRI or there is a mismatch between MRI findings, EEG data, and clinical presentation [69, 70]. Radiological methods can be used to localize the epileptic focus and assess its resectability. These methods include PET and the new hybrid PET/MRI method. The hybrid method allows for a more detailed MRI study of the brain structure in the hypometabolic areas detected by PET and the detection of subtle changes [71].

### **POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY OF THE BRAIN**

PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG is commonly used for diagnosing epileptic foci owing to its effectiveness and availability.

PET has been used to study abnormalities in  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolism in epileptic foci for over three decades [72]. The drug is administered intravenously and can easily penetrate the blood–brain barrier. Once in the brain, it enters neurons and is phosphorylated by hexokinase, which turns into 18F-deoxyglucose-6-phosphate. Unlike the glucose metabolite glucose-6-phosphate, this compound does not participate in further reactions of ATP synthesis and accumulates in cells [73].

During the interictal period, the epileptic focus is identified on PET images as a hypometabolic zone. Epileptic foci lack areas of hypermetabolism during this period, and decreased  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in potential foci are sensitive but nonspecific to epilepsy. Therefore, PET data should be interpreted with CT or MRI data to visualize structural changes in areas of hypometabolism [72, 74].

PET imaging during an epileptic seizure has several limitations, including uncontrolled patient movement. However, few studies have been published on this topic. Additionally, the radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ -FDG has a half-life of 110 min and requires at least 30 min for distribution and accumulation in cells. In most protocols, the period between the administration of radiopharmaceuticals and the start of the examination is 60 min [29]. The main challenge in recording an ictal PET examination is the practical impossibility of predicting the onset of an epileptic seizure an hour before it occurs. Studies have reported instances of unintentional registration of ictal PET, where the onset of a seizure is typically determined by EEG recorded simultaneously with PET. During the ictal period and for a period thereafter, there is a significant increase in FDG metabolism in the epileptic focus compared with that in the unchanged brain parenchyma [63].

In 1994, Chugani and Conti [29] have classified hypermetabolic changes detected by PET during epileptic seizures. Of the 139 children examined, 18 showed signs of unanticipated epileptic seizures, and hypermetabolism foci were recorded on PET. The authors identified three primary groups of foci: those with asymmetric areas of increased  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation, those with symmetric hypermetabolism, and those with unchanged  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolism in the striatum and thalamus but changes in other areas. Some patients exhibited signs of epileptic seizure on EEG but no  $^{18}\text{F}$ -FDG hypermetabolism. In these cases, the seizure began at least 20 min after  $^{18}\text{F}$ -FDG administration, was brief, and was not accompanied by convulsions [29].

The decrease in  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolism in the epileptic focus during the interictal period and the increase during the ictal period correlate with the SISCOM data. Hypoperfusion was observed in the focus during the interictal period and hyperperfusion during the seizure. PET detects a larger focus size than MRI, EEG, and SISCOM in most comparative analyses [48, 59].

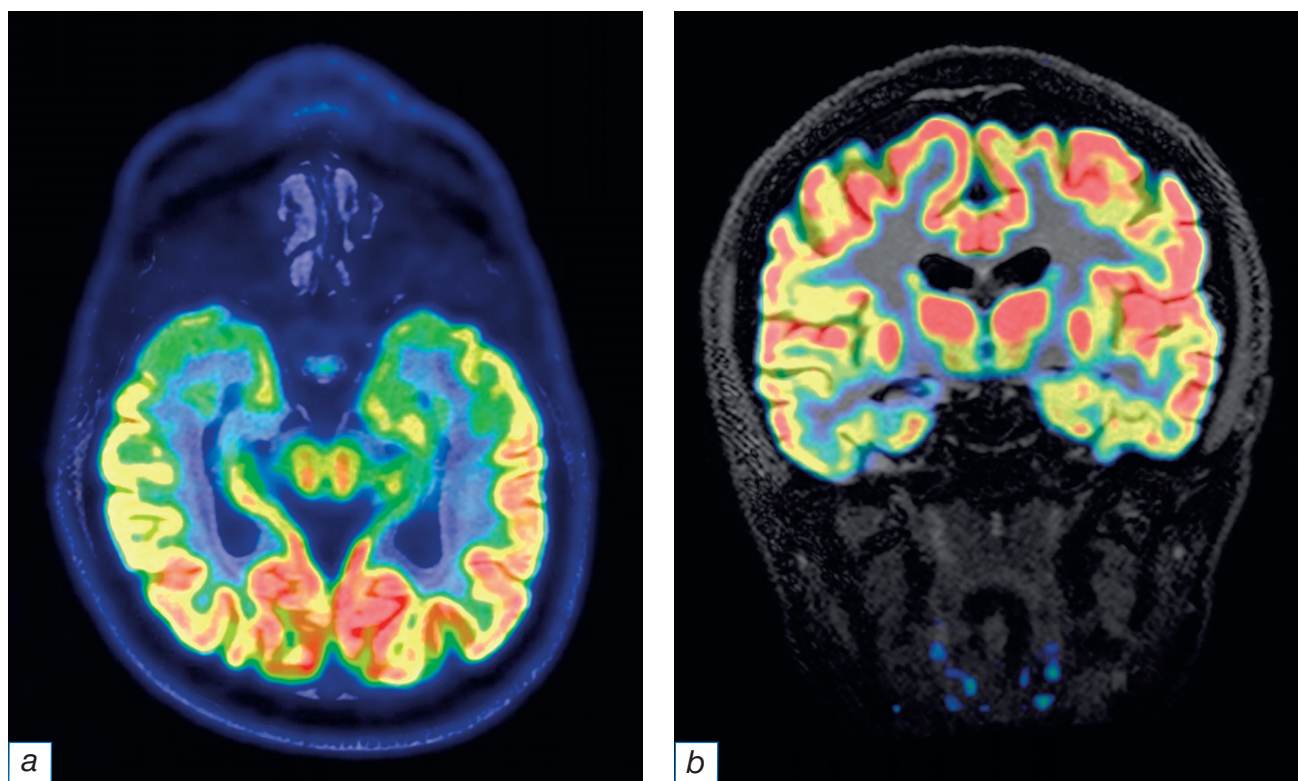
A study of  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolism within 48 h after a seizure in patients with prolonged interictal period showed an increase in metabolism during the first 24 hours, peak accumulation on the second day, and a return of metabolism to baseline values after 48 hours [30]. Glucose hypometabolism is often detected on PET in the presumed epileptic focus during the interictal period, with localization of the metabolic zones corresponding to structural changes on MRI in 75% of cases. Surgical intervention can achieve remission in several patients with pharmacoresistant epilepsy (up to 90% in the absence of additional foci of hypometabolism located outside the resection area) if the localization of the epileptic focus coincides with the EEG and PET data [59, 73, 75, 76].

In cases of MR-negative epilepsy, PET can be used to identify hypometabolic areas and revise MRI data in corresponding brain regions, thereby detecting subtle structural changes. This is particularly critical for

small focal cortical dysplasias. Although some of the hypometabolism foci detected are not confirmed by MRI data, surgical resection of this area using intracranial EEG in most cases leads to an improvement in clinical symptoms, up to the complete disappearance of seizures. Additionally, in some patients (up to 30%), an MR-negative epileptic focus is visualized contralaterally to EEG data. In such cases, EEG data (intracranial EEG) is crucial [37, 59] (Fig. 4).

The visualized area of  $^{18}\text{F}$ -FDG hypometabolism is distinct as it often extends to the ipsilateral frontal and parietal lobes, significantly exceeding the actual size of the epileptogenic focus. Therefore, PET results should be compared with anatomical data, especially in the preoperative planning of patients with pharmacoresistant epilepsy. In a hybrid PET/CT study, CT data can be used to locate the hypometabolic focus anatomically. However, because of insufficient tissue contrast, it is difficult to visualize the zone of structural changes that correspond to the epileptic focus on CT scans. Moreover, CT studies are associated with additional radiation exposure.

The hybrid PET/MRI method can improve the diagnostic accuracy of epileptic foci. Currently, it is of scientific interest [32, 33]. Although hybrid PET/MRI scanners are being actively improved [77, 78], they have



**Fig. 4.** Combined positron emission tomography combined and fLAIR images obtained in the axial (a) and coronal (b) planes. Significant reduction of the  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake is noted in the right hippocampus head and corpus (courtesy of FSBI «FCMN» FMBA of Russia).

not been widely used to date, and their role in epilepsy diagnosis remains to be established. Importantly, a scanner can often obtain data from both PET and MRI studies simultaneously. This is unlike PET/CT scanners, in which PET and CT data are recorded sequentially. This feature of data acquisition ensures that all data are recorded at each moment of the study, allowing for the simultaneous recording of structural, anatomical, and functional parameters [79].

The first hybrid PET/MRI scanners were installed in clinical centers in 2009–2010 [80]. One of the main challenges of combining PET and MRI scanners was the interference created by scintillator radiation in positron emission sensors [81]. The technical difficulties faced by creators of scanners have been overcome in two ways: by removing the gantries for PET and MRI examinations to a sufficient distance and by changing the properties of PET detectors. The Philips Ingenuity TF PET/MR system used the first method, which involved separate PET and MRI tomographs positioned 2.5 m apart. The patient was moved sequentially on a mobile table from examination to examination; however, this approach resulted in the loss of the advantages of a one-stage examination [82]. The second technical method was first implemented in the Biograph mMR Siemens tomograph. Avalanche photodiodes were used as PET detectors in this case, which significantly reduced the interference between the two types of detection. Several separate PET gantry rings were installed between the MRI sensors, enabling the simultaneous performance of two examinations [77]. Currently, this system is the most widely used.

Hybrid PET/MRI has higher sensitivity and specificity in detecting epileptogenic foci compared with analyzing MRI and PET diagnostic data separately [32, 79]. Specifically,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET is more effective than MRI in detecting small malformations, such as focal cortical dysplasia, which are identified by PET in 60%–80% of cases and by MRI in only 33%. Joint registration of PET and MRI enabled the localization of hypometabolic zones in 46% of MRI-negative patients and confirmed 12% of doubtful MRI results. This increases the detection rate of focal cortical abnormalities by up to 94% [83]. The possibility of revising MRI data when metabolic abnormalities are detected allows for the detection of small structural changes that were previously undetected or underestimated.

Importantly,  $^{18}\text{F}$ -FDG is phosphorylated by hexokinase once it enters the neuron and does not undergo further glucose metabolism. This may be significant for patients sensitive to a ketogenic diet

because an increase in glucose levels is associated with a higher likelihood of developing epileptic seizures. Therefore,  $^{18}\text{F}$ -FDG has been identified as a glycolysis inhibitor during the ketogenic diet [84].

Compared with the selective analysis of PET and MRI, the use of hybrid PET/MRI increases the detection rate of focal cortical dysplasia, provides additional prognostic information, and allows the detection of changes not determined by each method separately [85]. Further, a unilateral decrease in  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in temporal lobe epilepsy is characterized by a more favorable prognosis of surgical treatment.

Several studies have suggested the use of radiopharmaceuticals other than  $^{18}\text{F}$ -FDG in PET/MRI. For instance,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil reduces  $^{11}\text{C}$ -flumazenil accumulation in the epileptic focus. However, meta-analysis data indicate that PET examination with  $^{11}\text{C}$ -flumazenil is not more accurate than that with  $^{18}\text{F}$ -FDG and only reflects the loss of neurons expressing benzodiazepine receptors [86]. Kaqawa et al. [87] have demonstrated an increased uptake of  $^{11}\text{C}$ -alpha-methyl-tryptophan by tuberculomas in children with tuberous sclerosis. The use of  $^{11}\text{C}$ -PK11195 radiopharmaceutical has been demonstrated to enhance the precision of epileptic focus localization in tuberous sclerosis, thereby increasing the possibility of a positive outcome of surgical treatment. Additionally,  $^{11}\text{C}$ -PK11195 can be used to locate foci in Rasmussen's encephalitis, which is characterized by neuroinflammation and activation of microglia that synthesize a specific translocator protein that binds to  $^{11}\text{C}$ -PK11195. Consequently, this radiopharmaceutical can be used to detect epileptic foci in Rasmussen's encephalitis and other epileptiform conditions [88]. Moreover,  $^{18}\text{F}$ -FCWAY, which is a 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist, has been indicated as a potential solution. Serotonin mediates anticonvulsant effects via 5-HT<sub>1A</sub> receptors. Therefore, areas with decreased  $^{18}\text{F}$ -FCWAY accumulation indicate a reduction in the number of these receptors, making it possible to identify regions with an increased likelihood of epileptic seizure development [89].

Additionally, some studies have shown the feasibility of perfusion PET using  $^{15}\text{O}$  [29]. However, this method has not gained widespread use because of the short half-life of the radionuclide and need for an in-house cyclotron.

A novel technique called dynamic PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG has been presented. Unlike static PET, which only reflects the total glucose uptake over a certain time interval (5–20 minutes), dynamic PET reflects a continuous change in volumetric radioactivity. Scanning begins

before the administration of radiopharmaceuticals, and the indicator is administered during the scan. Data collection proceeds as a series of scans, recording changes in  $^{18}\text{F}$ -FDG concentration throughout the scanning interval. In studies using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET to examine patients with epilepsy, kinetic processes may be a differentiating factor. Abnormal tissues may have higher or lower hexokinase concentrations or differences in enzyme function, which can result in higher or lower  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation rates and changes in the glycolysis rate profile compared with normal tissues [72]. Dynamic PET is scientifically and practically interesting and appears promising because of the developing technologies, fast data acquisition, and high-quality processing of hybrid examinations.

### CONCLUSIONS

The understanding of the origin, diagnosis, and treatment of epilepsy has undergone significant changes. Currently, the precise localization of the epileptic focus and evaluation of its resectability remain relevant issues. The accuracy of diagnosis is crucial for the surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy.

Although there are several diagnostic techniques available, the best algorithm for the preoperative examination of epilepsy patients remains debatable. The hybrid PET/MRI method provides additional information on the localization of epileptic foci, is more sensitive and specific in detecting small anomalies of cortical development compared with selective PET or MRI, and allows for a shorter examination time compared with performing PET and MRI separately. This is more comfortable for patients and allows researchers to study rapid processes simultaneously. When conducting a study using modern PET/MRI devices, anatomic-morphological data and functional brain activity are analyzed simultaneously. This guarantees full correspondence of the obtained images and excludes changes in structural abnormalities over time.

Further study of the possibilities of the hybrid PET/MRI method is of scientific interest because it can improve the surgical treatment results of patients with pharmacoresistant epilepsy.

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was performed as part of the research project “Developing Indications for the Use of Hybrid PET-MRI When Planning Surgery in Patients With Epilepsy”, code: 03.02.VY.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** A.A. Yurchenko, T.M. Rostovtseva, M.A. Karalkina — search and analytical work, manuscript writing; I.A. Znamenskiy, M.B. Dolgushin — development of the conception of the work, discussion of the results, editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках НИР «Разработка показаний для применения гибридного метода ПЭТ-МРТ при планировании хирургического лечения у пациентов с эпилепсией», шифр: 03.02.VY.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А.А. Юрченко, Т.М. Ростовцева, М.А. Каралкина — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; И.А. Знаменский, М.Б. Долгушин — разработка концепции, обсуждение результатов, редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Löscher W, Klein P. The Pharmacology and clinical efficacy of antiepileptic medications: From bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs*. 2021;35(15):935–963. doi: 10.1007/s40263-021-00827-8
- Novikov AE. Epileptology: Facts, personalities, priorities. Ivanovo: PresSto; 2018. 228 p. (In Russ). Новиков А.Е. Эпилептология: факты, личности, приоритеты. Иваново: ПресСто, 2018. 228 с.
- Rudnev VI, Karpov VP. Hippocrates. Selected books. Moscow; 1936. 736 p. (In Russ). Руднев В.И., Карпов В.П. Гиппократ. Избранные книги. Москва, 1936. 736 с.
- Hall M. Lectures on the nervous system and its diseases. Sherwood, Gilbert, and Piper; 1836. 171 p.
- Eadie MJ. Cortical epileptogenesis: Hughlings Jackson and his predecessors. *Epilepsia*. 2007;48(11):2010–2015. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01163.x
- Brown-Séquard CE. Course of lectures on the physiology and pathology of the central nervous system: Delivered at the Royal College of Surgeons of England in May, 1858. Lippincott, 1860. 276 p.
- Kussmaul A, Tenner A. On the nature and origin of epileptiform convulsions. BoD-Books Demand, 1859. 380 p.



8. Van der Kolk S. Professor Schroeder von der Kolk on the minute structure and functions of the spinal cord and medulla oblongata, and on the proximate cause and rational treatment of epilepsy. *Br Foreign Med Chir Rev*. 1860;25(49):73–81.
9. Reynolds JR, Hartshorne H. A system of medicine. HC Lea, 1879. 82 p.
10. Wilks S. Observations on the pathology of some of the diseases of the nervous system. *Guy's Hospital Reports*. 1866;(12):157–244.
11. Eadie M. The epileptology of John Thompson Dickson (1841–1874). *Epilepsia*. 2007;48(1):23–30. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00908.x
12. Scott J. Selected writings of John Hughlings Jackson. *Am J Psychiatry*. 1958;116(5):479a. doi: 10.1176/AJP.116.5.479-A
13. Anwar H, Khan QU, Nadeem N, et al. Epileptic seizures. *Discoveries*. 2020;8(2):e110. doi: 10.15190/d.2020.7
14. Makievskaya CI, Popkov VA, Andrianova NV, et al. Ketogenic diet and ketone bodies against ischemic injury: Targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3):2576.
15. Juhász C, Mittal S. Molecular imaging of brain tumor-associated epilepsy. *Diagnostics*. 2020;10(12):1049. doi: 10.3390/diagnostics10121049
16. Hotka M, Kubista H. The paroxysmal depolarization shift in epilepsy research. *Int J Biochemistry Cell Biology*. 2019;(107): 77–81. doi: 10.1016/j.biocel.2018.12.006
17. Karlov VA. The concept of the «Epileptic system» is credited to Russian medical science. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(4):76–85. (In Russ). Карлов В.А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017. Т. 9, № 4. С. 76–85. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085
18. Gorbacheva LR, Pomytkin IA, Surin AM, et al. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Russ Pediatric J*. 2018;21(1):46–53. (In Russ). Горбачёва Л.Р., Помыткин И.А., Сурин А.М., и др. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы // *Российский педиатрический журнал*. 2018. Т. 21, № 1. С. 46–53. doi: 10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53
19. Rossi D. Astrocyte physiopathology: At the crossroads of intercellular networking, inflammation and cell death. *Progress Neurobiol*. 2015;(130):86–120. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.04.003
20. Sun J, Zheng Y, Chen Z, Wang Y. The role of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in the epileptic brain. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(9):1294–1302. doi: 10.1111/cns.13893
21. Grisar T, Guillaume D, Delgado-Escuet AV. Contribution of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase to focal epilepsy: A brief review. *Epilepsy Res*. 1992;12(2):141–149. doi: 10.1016/0920-1211(92)90034-q
22. Kamkin AG, Kiseleva IS. Physiology and molecular biology of cell membranes. Moscow: Academy; 2008. 592 p. (In Russ). Камкин А.Г., Киселева И.С. Физиология и молекулярная биология мембран клеток. Москва: Академия, 2008. 592 с.
23. Senerzhova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its pharmacological modulators. *Rev Clin Pharmacol Drug Therapy*. 2016;14(1): 29–36. (In Russ). Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 14, № 1. С. 29–36. doi: 10.17816/RCF14129-36
24. Tenney JR, Rozhkov L, Horn P, et al. Cerebral glucose hypometabolism is associated with mitochondrial dysfunction in patients with intractable epilepsy and cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2014;55(9):1415–1422. doi: 10.1111/epi.12731
25. Witte O. Physiological basis of pathophysiological brain rhythms. *Acta Neurobiol Exp*. 2000;60(2):289–297.
26. Kharibegashvili AS, Yevtushenko SK, Ivanova MF. Possible new neurochemical mechanisms of epilepsy pathogenesis. *Int Neurol J*. 2017;(2):11–15. (In Russ). Харибегашвили А.С., Евтушенко С.К., Иванова М.Ф. О возможных новых нейрохимических механизмах патогенеза эпилепсии // *Международный неврологический журнал*. 2017. № 2. С. 11–15. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100192
27. Kim JH, Marton J, Ametamey SM, Cumming P. A review of molecular imaging of glutamate receptors. *Molecules*. 2020;25(20):4749. doi: 10.3390/molecules25204749
28. Ren E, Curia G. Synaptic reshaping and neuronal outcomes in the temporal lobe epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3860. doi: 10.3390/ijms22083860
29. Chugani HT, Conti JR. Classification of infantile spasms in 139 cases: The role of positron emission tomography. *Epilepsia*. 1994;35(8):19.
30. Leiderman DB, Albert P, Balish M. The dynamics of metabolic change following seizures as measured by positron emission tomography with fludeoxyglucose F-18. *Arch Neurol*. 1994; 51(9):932–936. doi: 10.1001/archneur.1994.00540210106019
31. Chistyakova OV, Shpakov AO. Modern achievements in the study of glucose transporters in the central nervous system. *Cytology*. 2019;61(3):235–246. (In Russ). Чистякова О.В., Шпаков А.О. Современные достижения в изучении глюкозных транспортеров в центральной нервной системе // *Цитология*. 2019. Т. 61, № 3. С. 235–246. doi: 10.1134/S0041377119030027
32. Oldan JD, Shin HW, Khandani AH, et al. Subsequent experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure*. 2018;(61):128–134. doi: 10.1016/j.seizure.2018.07.022
33. Grouiller F. All-in-one interictal presurgical imaging in patients with epilepsy: Single-session EEG/PET(f) MRI. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging*. 2015;42(7):1133–1143. doi: 10.1007/s00259-015-3045-2
34. Stanisic M, Coello C, Ivanović J, et al. Seizure outcomes in relation to the extent of resection of the perifocal fluorodeoxyglucose and flumazenil PET abnormalities in anteromedial temporal lobectomy. *Acta Neurochirurg*. 2015;157(11):1905–1916. doi: 10.1007/s00701-015-2578-2
35. Horsley V. Brain-surgery. *Brit Med J*. 1886;2(1345):670–675.
36. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacol*. 2020;(168):107966. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966
37. Pittau F, Grouiller F, Spinelli L, et al. The role of functional neuroimaging in pre-surgical epilepsy evaluation. *Front Neurol*. 2014;(5):31. doi: 10.3389/fneur.2014.00031
38. West S, Nevitt SJ, Cotton J, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Sys Rev*. 2019;6(6):CD010541. doi: 10.1002/14651858.CD010541.pub3
39. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3): 606–638. doi: 10.1124/pr.120.019539
40. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, et al. The pharmacoresistant epilepsy: An overview on existent and new emerging therapies. *Front Neurol*. 2021;(12):674483. doi: 10.3389/fneur.2021.674483
41. Stone JL, Hughes JR. Early history of electroencephalography and establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(1):28–44. doi: 10.1097/WNP.0b013e31827edb2d
42. Gloor P. Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroencephalography Clin Neurophysiol*. 1969;(Suppl 28):1–36.
43. Gibbs FA, Davis H. Changes in the human electroencephalogram associated with loss of consciousness. *Am J Physiol*. 1935;(113):49–50.
44. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Epilepsy: A paroxysmal cerebral dysrhythmia. *Epilepsy Behav*. 2002;3(4):395–401. doi: 10.1016/s1525-5050(02)00050-1
45. Penfield V, Erickson T. Epilepsy and brain localization: Pathophysiology, treatment and prevention of epileptic seizures. Moscow: Medgiz; 1949. 450 p. (In Russ). Пенфилд В., Эриксон Т. Эпилепсия и мозговая локализация: Патопфизиология, лечение и профилактика эпилептических припадков. Москва: Медгиз, 1949. 450 с.

46. Grinenko OA, Golovtsev AL, Koptelova AM, et al. Surgery of epilepsy with multi-focal brain damage. Experience in the treatment of children with tuberous sclerosis. *Bulletin Epileptol.* 2014;(1-2):7–20. (In Russ). Гриненко О.А., Головтеев А.Л., Коптелова А.М., и др. Хирургия эпилепсии при многоочаговом поражении головного мозга. Опыт лечения детей с туберозным склерозом // *Вестник эпилептологии.* 2014. № 1-2. С. 7–20.
47. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology.* 2010;75(24):2168–2175. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820203a9
48. Kudr M, Krsek P, Marusic P, et al. SISCOM and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: Correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Dis.* 2013;15(1):3–13. doi: 10.1684/epd.2013.0560
49. Shorvon SD. A history of neuroimaging in epilepsy 1909–2009. *Epilepsia.* 2009;50(Suppl 3):39–49. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02038.x
50. Bull JW, Fischgold H. A short history of neuroradiology. In E. Cabanis, ed. *Contribution l'Histoire de la Neuroradiologie Européenne.* Editions Pradel, Paris; 1989. 14 p.
51. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(244):3–6.
52. Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, et al. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain.* 1992;115(4):1001–1015. doi: 10.1093/brain/115.4.1001
53. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1443–1474. doi: 10.1111/epi.17240
54. Bien CG, Granata A, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain.* 2005;128(3):454–471. doi: 10.1093/brain/awh415
55. Baumgartner C, Koren JP, Britto-Arias M, et al. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Res.* 2019;(8):F1000 Faculty Rev-1818. doi: 10.12688/f1000research.17714.1
56. Opheim G, van der Kolk A, Bloch KM, et al. 7T epilepsy task force consensus recommendations on the use of 7T MRI in clinical practice. *Neurology.* 2021;96(7):327–341. doi: 10.1212/WNL.0000000000011413
57. Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: A systematic review. *Epileptic Dis.* 2018;20(2):99–115. doi: 10.1684/epd.2018.0959
58. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance Med.* 1990;14(1):68–78. doi: 10.1002/mrm.1910140108
59. Fernández S, Donaire A, Seres E, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015;(111):1–9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.12.011
60. Wang J, Guo K, Cui B, et al. Individual [18F] FDG PET and functional MRI based on simultaneous PET/MRI may predict seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Eur Radiol.* 2022;32(6):3880–3888. doi: 10.1007/s00330-021-08490-9
61. Poirier SE, Kwan BY, Jurkiewicz MT, et al. An evaluation of the diagnostic equivalence of 18F-FDG-PET between hybrid PET/MRI and PET/CT in drug-resistant epilepsy: A pilot study. *Epilepsy Res.* 2021;(172):106583. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106583
62. Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure.* 2016;(41):43–50. doi: 10.1016/j.seizure.2016.06.024
63. So EL. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(11):1251–1264. doi: 10.4065/77.11.1251
64. Alabart NB, Parego XS. Imaging in epilepsy: Functional studies. (In Spanish). *Radiol.* 2012;54(2):124–136. doi: 10.1016/j.rx.2011.05.018
65. Rüber T, David B, Elger CE. MRI in epilepsy: Clinical standard and evolution. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):223–231. doi: 10.1097/WCO.0000000000000539
66. Opheim G, van der Kolk A, Bloch KM, et al. 7T epilepsy task force consensus recommendations on the use of 7T MRI in clinical practice. *Neurology.* 2021;96(7):327–341. doi: 10.1212/WNL.0000000000011413
67. Van Graan LA, Lemieux L, Chaudhary UJ. Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(2):300–312. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.04
68. Ingmar B, Roberto S, Gerrit H, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1648–1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784
69. Guo Z, Zhang C, Wang X, et al. Is intracranial electroencephalography mandatory for MRI-negative neocortical epilepsy surgery? *J Neurosurg.* 2022;1–11. doi: 10.3171/2022.8.JNS22995
70. Galazzo IB, Mattoli MV, Pizzini FB, et al. Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of 18F-FDG PET and arterial spin labeling. *Neuroimage Clin.* 2016;(11):648–657. doi: 10.1016/j.nicl.2016.04.005
71. Ilyas-Feldmann M, Vorderwülbecke B, Steinbrenner M. [Bildgebung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. (In German.)] *Der Nervenarzt.* 2022;93(6):592–598. doi: 10.1007/s00115-021-01180-3
72. Theodore WH, Newmark ME, Sato S, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. *Ann Neurol.* 1983;14(4):429–437. doi: 10.1002/ana.410140406
73. Oldan JD, Shin HW, Khandani AH, et al. Subsequent experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure.* 2018;(61):128–134. doi: 10.1016/j.seizure.2018.07.022
74. Willmann O, Wennberg R, May T, et al. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy: A meta-analysis. *Seizure.* 2007;16(6):509–520. doi: 10.1016/j.seizure.2007.04.001
75. Wong CH, Bleasel A, Wen L, et al. Relationship between preoperative hypometabolism and surgical outcome in neocortical epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2012;53(8):1333–1340. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03547.x
76. Stanisic M, Coello C, Ivanović J, et al. Seizure outcomes in relation to the extent of resection of the perifocal fluorodeoxyglucose and flumazenil PET abnormalities in anteromedial temporal lobectomy. *Acta Neurochirurg.* 2015;157(11):1905–1916. doi: 10.1007/s00701-015-2578-2
77. Rosenkrantz AB, Friedman K, Chandarana H, et al. Current status of hybrid PET/MRI in oncologic imaging. *Am J Roentgenol.* 2016;206(1):162. doi: 10.2214/AJR.15.14968
78. Juzha DA. Hybrid PET/MRI systems in oncology: Present and future. *Radiat Diagnost. Radiat Therapy.* 2017;(1):51–59. (In Russ). Джужа Д.А. Гибридные системы ПЭТ/МРТ в онкологии: настоящее и будущее // *Лучевая диагностика. Лучевая терапия.* 2017. Т. 1. С. 51–59.
79. Shin HW, Jewells V, Sheikh A, et al. Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure.* 2015;(31):1–4. doi: 10.1016/j.seizure.2015.06.010
80. Schramm G, Langner J, Hofheinz F, et al. Quantitative accuracy of attenuation correction in the Philips Ingenuity TF whole-body PET/MR system: A direct comparison with transmission-based attenuation correction. *Nuklearmedizin.* 2013;26(1):115–126. doi: 10.1007/s10334-012-0328-5
81. Pichler BJ, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging: The next generation of multimodality imaging? *Semin Nucl Med.* 2008;38(3):199–208. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.02.001
82. Zaidi H, Ojha N, Morich M, et al. Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-

- MRI system. *Phys Med Biol.* 2011;56(10):3091. doi: 10.1088/0031-9155/56/10/013
83. Juhász C, John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure.* 2020;(77):15–28. doi: 10.1016/j.seizure.2019.05.008
84. Rho JM, Shao LR, Stafstrom CE. 2-Deoxyglucose and beta-hydroxybutyrate: metabolic agents for seizure control. *Front Cell Neurosci.* 2019;(13):172. doi: 10.3389/fncel.2019.00172
85. Miller-Thomas MM, Benzinger TL. Neurologic applications of PET/MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017;25(2):297–313. doi: 10.1016/j.mric.2016.12.003
86. Debets RM, Sadzot B, van Isselt JW, et al. Is 11C-flumazenil PET superior to 18FDG PET and 123I-iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(2):141–150. doi: 10.1136/jnnp.62.2.141
87. Kaçawa K, Chugani DC, Asano E, et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C] methyl-L-tryptophan position emission tomography (PET). *Child Neurol.* 2005;25(5):429–438. doi: 10.1177/08830738050200050701
88. Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, part 2: Epilepsy syndromes. *J Nucl Med Technol.* 2017;45(1):22–29. doi: 10.2967/jnumed.113.129593
89. Mishra AM, Bai H, Gribizis A, Blumenfeld H. Neuroimaging biomarkers of epileptogenesis. *Neurosci Lett.* 2011;497(3):194–204. doi: 10.1016/j.neulet.2011.01.076

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Tatiana M. Rostovtseva;**

address: 1/10 Ostrovityanova street,

117513 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-6541-179X;

eLibrary SPIN: 5840-7590; e-mail: rostovtsevat@mail.ru

Co-authors:

**Igor A. Znamenskiy, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**

ORCID: 0000-0003-0305-6723;

eLibrary SPIN: 9835-8594; e-mail: znamenskiy@fccps.ru

**Mikhail B. Dolgushin, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.),**

Professor of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-3930-5998;

eLibrary SPIN: 6388-9644; e-mail: dolgushin.m@fccps.ru

**Anastasiya A. Yurchenko;**

ORCID: 0000-0002-9810-3758;

eLibrary SPIN: 9127-5551; e-mail: a\_a\_yurchenko@list.ru

**Mariya A. Karalkina, MD, PhD;**

ORCID: 0000-0002-9267-3602;

eLibrary SPIN: 9812-0420; e-mail: karalkina.m@fccps.ru

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Ростовцева Татьяна Михайловна;**

адрес: Россия, 117513, Москва,

ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;

ORCID: 0000-0001-6541-179X;

eLibrary SPIN: 5840-7590; e-mail: rostovtsevat@mail.ru

Соавторы:

**Знаменский Игорь Альбертович, д.м.н., профессор;**

ORCID: 0000-0003-0305-6723;

eLibrary SPIN: 9835-8594; e-mail: znamenskiy@fccps.ru

**Долгушин Михаил Борисович, д.м.н.,**

профессор РАН;

ORCID: 0000-0003-3930-5998;

eLibrary SPIN: 6388-9644; e-mail: dolgushin.m@fccps.ru

**Юрченко Анастасия Александровна;**

ORCID: 0000-0002-9810-3758;

eLibrary SPIN: 9127-5551; e-mail: a\_a\_yurchenko@list.ru

**Каралкина Мария Алексеевна, к.м.н.;**

ORCID: 0000-0002-9267-3602;

eLibrary SPIN: 9812-0420; e-mail: karalkina.m@fccps.ru

# COVID-19: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.А. Сеницын<sup>1,2</sup>, Е.В. Смолякова<sup>1,2</sup>, С.С. Камышанов<sup>3</sup>, К.А. Зыков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, оказала серьёзное влияние не только на жизненный уклад и здоровье людей, но и на мировую экономику в целом. По эпидемиологическим данным, на территории Российской Федерации максимум заболеваемости пришёлся на январь-февраль 2022 года, при этом летальность от COVID-19 составила 1,9%. Многочисленные работы по изучению патогенеза COVID-19 позволили улучшить подходы к разработке эффективных терапевтических стратегий, тем не менее на сегодняшний день остаются нерешёнными важные вопросы по клиническому применению имеющихся на рынке новых и перепрофилированных препаратов. Известно, что наиболее эффективным для предотвращения развития гиперактивации иммунного ответа и запуска цитокинового шторма является раннее назначение этиотропных препаратов. Эти лекарственные средства по механизму действия можно разделить на три группы: препятствующие проникновению вируса в клетку, воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс и препараты, обладающие как прямым, так и опосредованным противовирусным действием. В рамках данной статьи проводится обзор препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19; этиотропная терапия; лечение.

## Для цитирования:

Сеницын Е.А., Смолякова Е.В., Камышанов С.С., Зыков К.А. COVID-19: обзор актуальных методов этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции. *Клиническая практика*. 2023;14(3):95–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract473525>

Поступила 06.06.2023

Принята 20.07.2023

Опубликована 28.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила 05.05.2023 об окончании пандемии, тем не менее актуальность проблемы COVID-19 остаётся высокой. При анализе заболеваемости очевидным становится снижение смертности, что обусловлено как ростом числа вариантов Omicron SARS-CoV-2 с более лёгким клиническим течением заболевания, так и формированием высокого уровня коллективного иммунитета среди переболевших и вакцинированных [1]. Однако только за первые три недели мая 2023 года в Российской Федерации заболело более 64 тыс. человек, из них более 11,5 тыс. потребовалась госпитализация, почти 600 человек погибли [2]. Становится очевидным, что в такой ситуации основная нагрузка ложится на амбулаторное звено медицинской помощи, при этом наиболее актуальный вариант лечения — этиотропная терапия как один из ключевых элементов комплексного лечения коронавирусной инфекции.

## ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ COVID-19

Препараты, воздействующие на вирус SARS-CoV-2, необходимо назначать как можно раньше — в первые дни от начала заболевания, чтобы не допустить развития гиперергического иммунного ответа [3]. По механизму действия их можно разделить на три группы: препятствующие проникновению вируса в клетку, воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс и другие препараты, обладающие как прямым, так и опосредованным противовирусным действием (рис. 1) [4].

### Препараты, нейтрализующие вирус и препятствующие его проникновению в клетку

**Умифеновир.** Препарат по механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. В России

# COVID-19: AN UPDATE ON THE MODERN ETIOTROPIC THERAPY METHODS FOR THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

E.A. Sinitsyn<sup>1,2</sup>, E.V. Smolyakova<sup>1,2</sup>, S.S. Kamyshanov<sup>3</sup>, K.A. Zykov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 RNA-virus, has a significant impact not only on the people's lifestyle and health, but on the global economy, as well. According to the epidemiological data, the highest level of the sickness rate in Russian Federation was in January-February of 2022, while the death rate was 1.9%. The numerous studies on the COVID-19 pathogenesis allowed improving the approaches to the development of efficient clinical strategies. However, a number of important issues regarding the clinical applications of new and repurposed drugs on the market still remain unresolved. It is a well-known fact that the most effective way of preventing the immune system from developing the hyperactive reaction known as a cytokine storm is prescribing the etiotropic therapy as fast as possible. Etiotropic drugs are divided into three large groups: those preventing the virus from penetrating the cell, those affecting the replication-transcriptional complex and the last but not the least group is the drugs with the direct or indirect cytotoxic effect. This review introduces some important data regarding the etiotropic treatment methods for the new coronavirus disease.

**Keywords:** COVID-19; etiotropic therapy; treatment.

## For citation:

Sinitsyn EA, Smolyakova EV, Kamyshanov SS, Zykov KA. COVID-19: an Update on the Modern Etiotropic Therapy Methods for the New Coronavirus Infection. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):95–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract473525>

Submitted 06.06.2023

Revised 20.07.2023

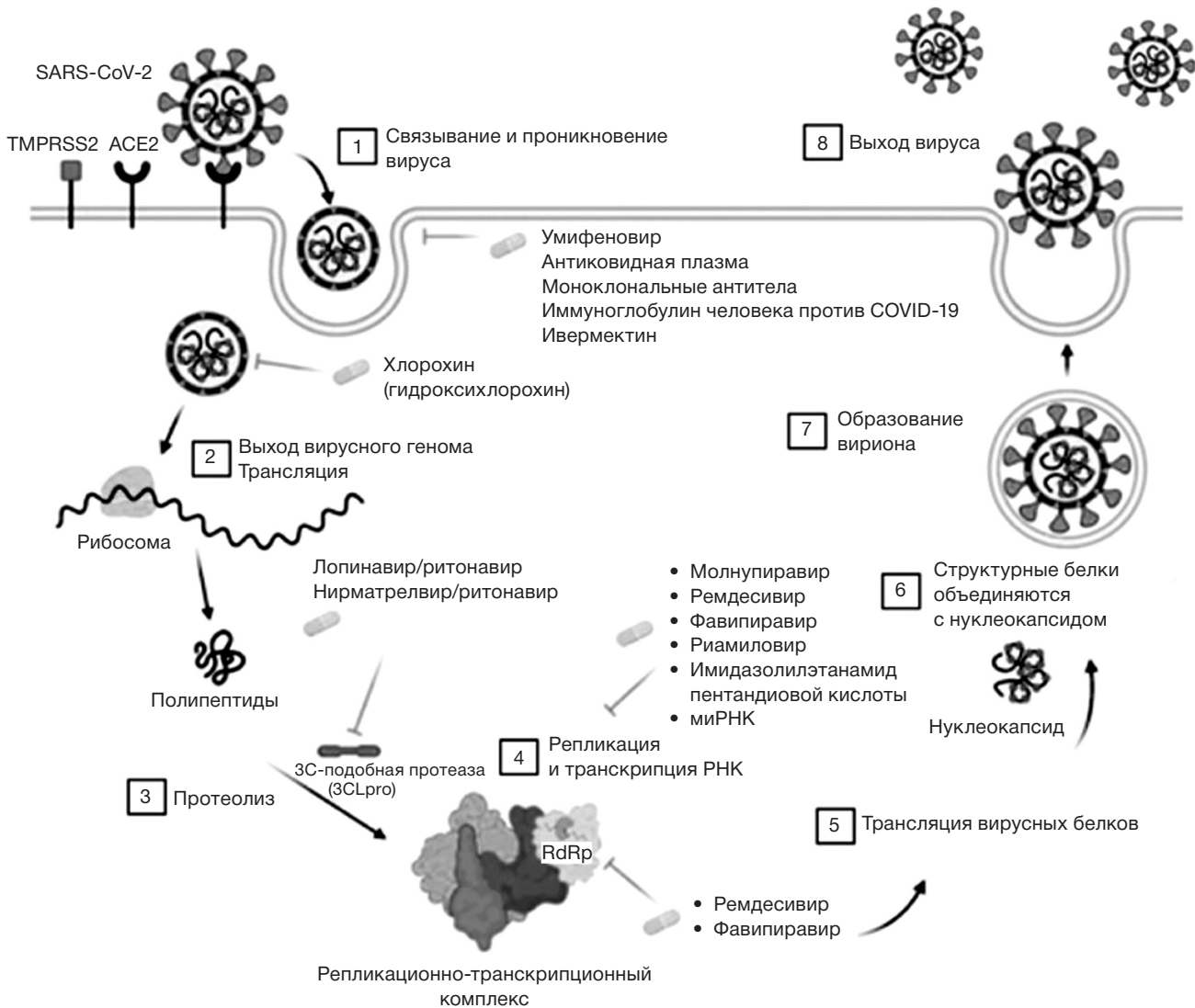
Published 28.07.2023

и Китае умифеновир одобрен и внесён в список препаратов для лечения COVID-19, однако, по данным метаанализа 12 клинических исследований ( $n=1052$ ), было сделано заключение, что применение умифеновира у взрослых пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19 хотя и является безопасным и связано с более высокой частотой отрицательных результатов полимеразной цепной реакции на 14-й день, но не оказывает влияния на течение заболевания и улучшение клинических исходов [5]. Таким образом, данные по применению умифеновира у пациентов с COVID-19 ограничены, зачастую противоречивы и не позволяют сформулировать однозначные рекомендации по практическому применению препарата.

**Вируснейтрализующие антитела.** Одним из наиболее современных подходов в терапии тяжёлых форм COVID-19 является использование вируснейтрализующих антител. В начале пандемии широко рассматривалась возможность использования плазмы реконвалесцентных пациентов, содержащей высокий титр вируснейтрализующих антител против SARS-CoV-2. В первую очередь, преимущество *антиковидной плазмы* состояло в деше-

визне по сравнению с рекомбинантными антителами, производство и получение которых дороже и сложнее. Важно отметить, что антиковидная плазма широко использовалась для лечения пациентов во время других вспышек вирусных заболеваний, таких как грипп А, SARS-CoV, MERS-CoV и вирус Эбола [6]. Ожидаемый терапевтический эффект заключается в уменьшении вирусемии, профилактике развития цитокинового шторма. Ограничением метода представляется достаточно узкое терапевтическое окно, так как действие антиковидной плазмы наиболее эффективно на ранних стадиях заболевания. Кроме того, имеются сообщения о побочных эффектах, связанных с переливанием плазмы, такими как озноб, лихорадка и анафилактические реакции [7–9].

На протяжении всего периода пандемии данные об эффективности антиковидной плазмы у пациентов с SARS-CoV-2 оставались противоречивыми. Ещё во время первой волны в 2020 году на базе ФНКЦ ФМБА России было проведено отдельное одноцентровое рандомизированное исследование, показавшее эффективность плазмы реконвалесцентных [10], в то время как метаанализ 33 рандо-



**Рис. 1.** Предполагаемый механизм действия препаратов этиотропной терапии COVID-19 (адаптирован [4]).

**Fig. 1.** Assumed mechanism of the drugs' action in the COVID-19 etiotropic therapy (adapted from [4]).

мизированных клинических исследований с общим количеством пациентов 16 477 данную эффективность не подтвердил [11]. Один из последних мета-анализов, в который вошли 32 рандомизированных клинических исследования с общим числом участников 21 478, показал, что введение антиковидной плазмы не приводит к достоверному снижению 28-дневной смертности у пациентов с COVID-19 (20,0% в группе антиковидной плазмы против 20,8% в группе сравнения). Для всех вторичных исходов также не было выявлено существенных различий между сравниваемыми группами. В связи с этим был сделан вывод, что введение антиковидной плазмы не следует использовать в качестве рутинного метода лечения пациентов с COVID-19 [12]. В свою очередь введение антиковидной плазмы пациентам с ослабленным иммунитетом, переносив-

шим COVID-19, продемонстрировало безопасность и эффективность её применения. У 44 иммунокомпрометированных пациентов, перенёсших трансплантацию органов (59,1%), трансплантацию гемопоэтических клеток (22,7%), со злокачественными гематологическими (11,4%) и аутоиммунными (6,8%) заболеваниями, на фоне введения антиковидной плазмы с высоким титром антител отмечалось снижение смертности и регистрировались лучшие клинические показатели в сравнении с контрольной группой пациентов с ослабленным иммунитетом. Таким образом, антиковидная плазма с высокими титрами антител может рассматриваться в лечении пациентов с COVID-19 со сниженным иммунитетом [13]. Следует отметить, что актуальная версия отечественных рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 допускает применение антиковид-

ной плазмы только тем пациентам, у которых отсутствует значимый собственный иммунный ответ (IgG к S белку SARS-CoV-2 менее 20 BAU/мл у невакцинированных или IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2 менее 50 BAU/мл — у вакцинированных пациентов) [14].

**Нейтрализующие рекомбинантные моноклональные антитела**, по мнению ряда авторов, являются одним из наиболее перспективных направлений в терапии COVID-19 [15]. К ним относятся бептеловимаб, бамланивимаб, этесевимаб, казириривимаб, имдевимаб, сотровимаб, регданвимаб, тиксагевимаб и цилгавимаб. Хотя данные *in vitro* показывают, что этот класс препаратов по-прежнему эффективен против варианта коронавируса Delta, полученная актуальная информация свидетельствует об ограниченной эффективности против более новых, а также наиболее распространённых в настоящее время штаммов, таких как Omicron. Более того, представленные препараты демонстрируют различную эффективность в отношении субвариантов вируса. Так, бамланивимаб и этесевимаб не продемонстрировали нейтрализующей активности в отношении Omicron/BA.2, а имдевимаб, сохранив активность в отношении этого штамма, не продемонстрировал её по отношению к Omicron/BA.1 и Omicron/BA.1.1 [16]. То же касается и бептеловимаба, который 30 ноября 2022 года был добавлен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в список авторизованных препаратов против COVID-19, а 6 декабря того же года уже исключён из него в связи с низкой эффективностью против субвариантов Omicron BQ.1, BQ.1.1, XBB, наиболее распространённых на тот момент времени на территории США [17]. В этой связи актуален поиск эффективной терапии наиболее «устойчивых» к биологическим препаратам штаммов SARS-CoV-2. В одном из таких исследований показана эффективность коктейлей антител EV053273 и EV053286 против субвариантов Omicron, устойчивых к так называемой REGENCOV-терапии, состоящей из касириривимаба и имдевимаба [18]. Таким образом, успех терапии моноклональными антителами напрямую зависит от генотипирования штамма вируса, проведение которого практически неосуществимо в условиях реальной клинической практики.

#### **Иммуноглобулин человека против COVID-19.**

Применение препарата основано на концепции пассивной иммунизации. Действующим началом явля-

ются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), полученные из пула плазмы доноров и обладающие активностью к SARS-CoV-2 [14]. Польза терапии внутривенным иммуноглобулином человека при COVID-19 остаётся спорной, а число качественно проведённых РКИ — недостаточным. В метаанализе, включившем 4 РКИ (из них только одно плацебоконтролируемое) и 3 когортных исследования с общим числом пациентов 825, авторы также указывают на «низкую степень доказательности» из-за неоднородности анализируемых данных и приходят к неоднозначным выводам. С одной стороны, раннее введение иммуноглобулина человека пациентам с крайне тяжёлым течением приводило к снижению риска смерти (у нетяжёлых пациентов такого влияния не выявлено), с другой — к увеличению сроков пребывания в стационаре крайне тяжёлых/тяжёлых пациентов и к снижению сроков — у нетяжёлых [19].

**Ивермектин.** Противопаразитарный препарат продемонстрировал *in vitro* противовирусный эффект в отношении нескольких вирусных агентов, включая SARS-CoV-2. В экспериментах было показано, что ивермектин препятствует прикреплению вируса к клеточной мембране, снижая концентрацию вирусной РНК почти в 5000 раз. Эти данные способствовали широкому использованию препарата для терапии COVID-19 в некоторых странах, особенно в Латинской Америке. Однако метаанализ 25 РКИ ( $n=6310$ ) не продемонстрировал влияния терапевтических доз ивермектина на летальность и риск перевода на искусственную вентиляцию лёгких у пациентов с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания. Это может объясняться недостаточной дозой препарата, так как ранее было установлено, что достижение противовирусного эффекта у человека возможно при увеличении максимально безопасной суточной дозы в 17 раз [20]. Поскольку актуальные данные об эффективности и безопасности ивермектина для лечения пациентов с COVID-19 являются спорными, использование препарата в рутинной практике не рекомендовано ВОЗ.

#### **Другие препараты, обладающие прямыми и опосредованными противовирусными свойствами**

**Макролиды.** В открытом нерандомизированном клиническом исследовании, проведённом во Франции в марте 2020 года, было показано, что на фоне приёма гидроксихлорохина и азитроми-

цина в значительной степени снижается вирусная нагрузка за счёт их синергичного действия [21]. Принимая во внимание эти результаты, комбинированный приём гидроксихлорохина и азитромицина был внесён в клинические рекомендации по лечению COVID-19. Однако позже независимая группа авторов провела повторную качественную статистическую обработку данных этого исследования и опровергла первоначальные выводы об эффективности применяемой комбинированной терапии [22]. Несколько позднее гидроксихлорохин не показал эффективности как у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, так и при приёме с целью постэкспозиционной профилактики [23, 24]. Несмотря на это, интерес к макролидам не был потерян, и, учитывая их успех в лечении различных респираторных заболеваний и полагаясь на их возможное противовирусное и иммуномодулирующее действие, препараты данной группы были вновь включены в исследование уже как самостоятельная группа. В 2021 году в сравнительном плацебоконтролируемом РКИ ( $n=305$ ) по оценке эффективности азитромицина и кларитромицина, предусматривающем раннее назначение макролидов у пациентов с COVID-19, оба препарата продемонстрировали достоверное влияние на улучшение симптомов (лихорадка, одышка и кашель), скорость элиминации вируса, уменьшение объёма поражения лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки на 14-й день от начала лечения по сравнению с группой плацебо без значимых различий между группами [25]. В связи с этим целесообразно дальнейшее изучение влияния макролидов на течение COVID-19 при применении именно на ранних стадиях заболевания.

#### **Препараты, воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс**

**Фавипиравир** — синтетический селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Данные клинических исследований по применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 противоречивы. С одной стороны, препарат продемонстрировал преимущество перед комбинацией лопинавир+ритонавир во времени элиминации вируса и скорости улучшения рентгенологической картины при достоверно меньшем количестве нежелательных явлений [26]. При этом, по данным исследования RECOVERY,

лопинавир/ритонавир не оказывал влияния на течение COVID-19 у госпитализированных пациентов. С другой стороны, сочетание фавипиравира с интерфероном бета-1b у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких не показало различий в клинических исходах по сравнению с группой гидроксихлорохина [27], который был признан неэффективным препаратом как для лечения, так и для профилактики COVID-19 [28, 29]. В исследовании, опубликованном в декабре 2022 года, авторы пришли к выводу, что фавипиравир не улучшает клинических исходов у госпитализированных пациентов, однако у пациентов младше 60 лет наблюдается более благоприятный клинический ответ [30]. Противоречивость данных об эффективности фавипиравира заставляет относиться к его назначению в клинической практике с осторожностью и требует дальнейших исследований.

**Ремдесивир.** Имеется ряд неоднозначных сообщений об эффективности применения в клинической практике ингибитора РНК-полимеразы SARS-CoV-2 ремдесивира. Так, авторы метаанализа, посвящённого ремдесивиру при COVID-19, изначально включили в него 2634 уникальных исследования, из которых только 6 были отобраны для анализа. Этот метаанализ показал, что лечение ремдесивиром снижает летальность и риск перевода на искусственную вентиляцию лёгких, ускоряет выздоровление по сравнению со стандартной терапией у кислородзависимых пациентов COVID-19 [31]. Необходимо отметить, что ремдесивир является препаратом для внутривенного введения, что существенно ограничивает его применение в амбулаторной практике, и абсолютное число клинических исследований проводилось с участием госпитализированных пациентов.

**Риамиловир** — эффективный противовирусный препарат широкого спектра действия с благоприятными токсикологическими свойствами. В Китае было организовано двойное слепое РКИ с участием госпитализированных пациентов с COVID-19 ( $n=52$ ). В группе риамиловира процент пациентов с клиническим улучшением был почти в 2 раза выше, чем в группе плацебо, а среднее время до клинического улучшения было на 5 дней короче. Кроме того, в крови пациентов группы риамиловира наблюдалась более высокая скорость нормализации содержания нейтрофилов, лимфоцитов, уровня С-реактивного белка, D-димера, трансаминаз и лактатдегидрогеназы [32]. Эти данные соот-



носятся с результатами отечественного открытого когортного многоцентрового исследования, включившего 214 пациентов со среднетяжёлой формой заболевания, в котором было установлено, что среднее время наступления улучшения состояния пациентов на фоне лечения препаратом составило 6–7 дней [33]. Полученные данные позволили включить препарат в основанные на принципе множественных воздействий алгоритмы амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19 [3], а также в клинический протокол лечения пациентов COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях Москвы [34].

**Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК)** [двухпочечная] представляет собой комбинированное лекарственное средство, обладающее противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2. В Российской Федерации данный препарат выпускается под торговым названием «МИР-19». Противовирусное действие миРНК основано на механизме РНК-интерференции и включает специфическое распознавание геномных мишеней вируса с последующим привлечением собственных белковых комплексов клетки, разрушающих вирусный геном (и его мРНК-транскрипты) и тем самым нарушающих процесс репликации вируса [14]. «МИР-19» продемонстрировал значительное снижение титра вируса и воспаления в дыхательных путях у животных, заражённых SARS-CoV-2 [35]. В 2022 году завершено исследование с участием пациентов с COVID-19, результаты которого пока не опубликованы. К настоящему времени препарат отсутствует в свободном доступе, и его применение возможно только в условиях стационарной медицинской помощи с использованием небулайзера. При этом заявлено, что максимальная эффективность достигается при применении препарата в первые дни заболевания у пациентов с нетяжёлым течением болезни, что накладывает существенные ограничения на использование миРНК в рутинной клинической практике.

**Молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир.** Наибольший интерес представляют два новых пероральных противовирусных препарата — молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир, показавших эффективность при амбулаторном применении. Молнупиравир — аналог нуклеозида, который ингибирует репликацию SARS-CoV-2. Нирматрелвир является ингибитором основной 3С-подобной протеазы (3CL<sup>pro</sup>) SARS-CoV-2, ингибирование которой приводит к предотвращению вирусной репликации,

а ритонавир выступает в качестве фармакокинетического усилителя, увеличивая плазменную концентрацию нирматрелвира. В метаанализе 3 РКИ с участием 4241 пациента с нетяжёлым течением COVID-19 продемонстрировано, что приём этих противовирусных препаратов приводил к снижению риска госпитализации или смерти по сравнению с плацебо [36]. Однако в этих исследованиях участвовали только невакцинированные пациенты, что при современном масштабе вакцинации не позволяет экстраполировать полученные результаты на всех амбулаторных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на обилие средств этиотропной терапии, на сегодняшний день отсутствует универсальный препарат с доказанной эффективностью и безопасностью при SARS-CoV-2.

Максимальная эффективность этиотропных препаратов достигается при их назначении в раннюю стадию заболевания, что особенно актуально для коморбидных и иммунокомпрометированных пациентов, подверженных повышенному риску развития тяжёлого течения заболевания и развития жизнеугрожающих осложнений.

Наиболее перспективными препаратами данной группы, зарекомендовавшими себя в клинической практике, стали ремдесивир, нирматрелвир/ритонавир, молнупиравир и риамилловир. Однако, учитывая имеющуюся недостаточную доказательную базу, требуется проведение широкомасштабных исследований с участием этих препаратов.

Несмотря на то, что ВОЗ объявила об окончании пандемии COVID-19, мы не застрахованы от новой вспышки коронавирусной инфекции, поэтому актуальность разработки и изучения новых препаратов этиотропной терапии не вызывает сомнений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** *Е.А. Синицын, Е.В. Смолякова, С.С. Камышанов* — сбор данных, обсуждение результатов, написание рукописи; *К.А. Зыков* — редактирование статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существен-

ный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study had no sponsorship.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** E.A. Sinitsyn, E.V. Smolyakova, S.S. Kamyshanov — data collection, discussion of results, writing the manuscript; K.A. Zykov — managing the treatment of patients, discussing the results of the study, writing the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [2023 May 5]. Available from: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Accessed: 24.05.2023.
- СтопКоронавирус.РФ [интернет]. Оперативные данные. [StopCoronavirus.RF [Internet]. Operational data. (In Russ.)] Режим доступа: <https://стопкоронавирус.рф>. Дата обращения: 24.05.2023.
- Зыков К.А., Синицын Е.А., Рвачева А.В., и др. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 3–4. С. 49–61. [Zykov KA, Sinitsyn EA, Rvacheva AV, et al. Substantiation of a new algorithm for outpatient drug therapy of patients with COVID-19 based on the principle of multiple exposures. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2021;66(3–4): 49–61. (In Russ.)] doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61
- Ong CW, Migliori GB, Raviglione M, et al. Epidemic and pandemic viral infections: Impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIID), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001727. doi: 10.1183/13993003.01727-2020
- Huang D, Yu H, Wang T, et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):481–490. doi: 10.1002/jmv.26256
- Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(9):1475–1483. doi: 10.1002/jmv.25961
- Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59(3):102790. doi: 10.1016/j.transci.2020.102790
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92(4):418–423. doi: 10.1002/jmv.25681
- Zhao Q, He Y. Challenges of convalescent plasma therapy on COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;(127):104358. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104358
- Baklaushev VP, Averyanov AV, Sotnikova AG, et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for COVID-19: The preliminary results of a clinical trial. *J Clin Pract*. 2020;11(2):38–50. doi: 10.17816/clinpract35168
- Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: A collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1170. doi: 10.1186/s12879-021-06829-7
- Qian Z, Zhang Z, Ma H, et al. The efficiency of convalescent plasma in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Front Immunol*. 2022;(13):964398. doi: 10.3389/fimmu.2022.964398
- Tayyar R, Wong LK, Dahlen A, et al. High-titer post-vaccine COVID-19 convalescent plasma for immunocompromised patients during the first Omicron surge. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(2):e14055. doi: 10.1111/tid.14055
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022). Утв. Минздравом России. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (09.12.2022). Approved by the Ministry of Health of Russia. (In Russ.)]
- Bruzzesi E, Ranzenigo M, Castagna A, Spagnuolo V. Neutralizing monoclonal antibodies for the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *New Microbiol*. 2021;44(3):135–144.
- Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med*. 2022;387(5):468–470. doi: 10.1056/NEJMc2207519
- Food and Drug Administration [Internet]. FDA announces bebtelovimab is not currently authorized in any US region [2022 Nov 30]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-bebtelovimab-not-currently-authorized-any-us-region>. Accessed: 24.05.2023.
- Ueno M, Iwata-Yoshikawa N, Matsunaga A, et al. Isolation of human monoclonal antibodies with neutralizing activity to a broad spectrum of SARS-CoV-2 viruses including the Omicron variants. *Antiviral Res*. 2022;(201):105297. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105297
- Xiang HR, Cheng X, Li Y, et al. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;(96):107732. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107732
- Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: Evidence beyond the hype. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):639. doi: 10.1186/s12879-022-07589-8
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Intson K, Kumar S, Botta A, et al. An independent appraisal and re-analysis of hydroxychloroquine treatment trial for COVID-19. *Swiss Med Wkly*. 2020;(150):w20262. doi: 10.4414/smw.2020.20262
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411–2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517–525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
- Rashad A, Nafady A, Hassan MH, et al. Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):16361. doi: 10.1038/s41598-021-95900-z
- Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):2013–2014. doi: 10.1093/jac/dkaa171

27. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2021;(102): 538–543. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.008
28. WHO [Internet]. Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>. Accessed: 24.05.2023.
29. Gupta T, Thakkar P, Kalra B, Kannan S. Hydroxychloroquine in the treatment of coronavirus disease 2019: Rapid updated systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022; 32(2):e2276. doi: 10.1002/rmv.2276
30. Shah PL, Orton CM, Grinsztejn B, et al.; PIONEER trial group. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): A multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial of early intervention versus standard care. *Lancet Respir Med.* 2022:S2213-2600(22)00412-X. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00412-X
31. Beckerman R, Gori A, Jeyakumar S, et al. Remdesivir for the treatment of patients hospitalized with COVID-19 receiving supplemental oxygen: A targeted literature review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):9622. doi: 10.1038/s41598-022-13680-6
32. Wu X, Yu K, Wang Y, et al. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing).* 2020;6(10):1185–1191. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
33. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести // *Антибиотики и химиотерапия.* 2020. Т. 65, № 7-8. С. 27–30. [Sabitov AU, Belousov VV, Odin AS, et al. Practical experience of using the drug Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19 of moderate severity. *Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2020;65(7-8): 27–30. (In Russ).] doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30
34. Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Белевский А.С., и др. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / под ред. А.И. Хрипуна. Москва, 2020. 28 с. [Antsiferov MB, Aronov LS, Belevsky AS, et al. Clinical protocol for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) who are on inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Ed. by A.I. Khripun. Moscow; 2020. 28 p. (In Russ).]
35. Khaitov M, Nikonova A, Shilovskiy I, et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy.* 2021;76(9):2840–2854. doi: 10.1111/all.14850
36. Lai CC, Wang YH, Chen KH, et al. The clinical efficacy and safety of anti-viral agents for non-hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Viruses.* 2022;14(8):1706. doi: 10.3390/v14081706

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Синицын Евгений Александрович**, н.с.,

ассистент кафедры;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0002-8813-5932;

eLibrary SPIN: 3156-7024; e-mail: sinymlad@list.ru

Соавторы:

**Смолякова Екатерина Владимировна**, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-1904-5319;

eLibrary SPIN: 1751-0230; e-mail: smolyakovak@mail.ru

**Камышанов Станислав Сергеевич**, студент;

ORCID: 0009-0007-1455-5137;

e-mail: staskamyshanov@gmail.com

**Зыков Кирилл Алексеевич**, д.м.н., профессор РАН,

чл.-корр. РАН;

ORCID: 0000-0003-3385-2632;

eLibrary SPIN: 6269-7990; e-mail: kirillaz@inbox.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Evgeny A. Sinitsyn**, Researcher,

Assistant Lecturer;

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-8813-5932;

eLibrary SPIN: 3156-7024; e-mail: sinymlad@list.ru

Co-authors:

**Ekaterina V. Smolyakova**, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-1904-5319;

eLibrary SPIN: 1751-0230; e-mail: smolyakovak@mail.ru

**Stanislav S. Kamyshanov**, Student;

ORCID: 0009-0007-1455-5137;

e-mail: staskamyshanov@gmail.com

**Kirill A. Zykov**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor

of the Russian Academy of Sciences, Corresponding

Member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-3385-2632;

eLibrary SPIN: 6269-7990; e-mail: kirillaz@inbox.ru

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА I И II СТАДИИ

Е.А. Епифанцев<sup>1</sup>, В.Ю. Грицун<sup>1</sup>, А.А. Кешвединова<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>, Ю.В. Иванов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Эпителиальные опухоли тимуса — наиболее часто возникающие опухоли переднего средостения, заболеваемость которыми составляет 0,18 на 100 000 населения. Проведён обзор отечественной и зарубежной литературы в базах данных РИНЦ (eLibrary) и Medline (PubMed), посвящённый хирургическому лечению эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии. Цель настоящего обзора — осветить проблему выбора оптимального малоинвазивного хирургического доступа при тимэктомии и необходимость проведения лимфодиссекции при эпителиальных опухолях тимуса. В настоящий момент в хирургии эпителиальных опухолей тимуса остаётся нерешённым ряд вопросов, а именно целесообразность предоперационной гистологической верификации опухолевого процесса, выбор оптимального хирургического доступа к области переднего средостения, необходимость выполнения и прогностический эффект от лимфодиссекции, определение необходимого объёма планируемой операции.

**Ключевые слова:** тимэктомия; тимома; рак тимуса; эпителиальные опухоли тимуса; торакоскопическая хирургия; малоинвазивная хирургия; субксифоидальный доступ.

### Для цитирования:

Епифанцев Е.А., Грицун В.Ю., Кешвединова А.А., Смирнов А.В., Иванов Ю.В. Хирургическое лечение эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии. *Клиническая практика*. 2023;14(3):103–111. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract546144>

Поступила 14.07.2023

Принята 01.08.2023

Опубликована 29.09.2023

## SURGICAL TREATMENT OF STAGE I AND II THYMUS EPITHELIAL TUMORS

E.A. Epifantsev<sup>1</sup>, V.Yu. Gritsun<sup>1</sup>, A.A. Keshvedinova<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>, Yu.V. Ivanov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Thymic epithelial tumors are the most common tumors of the anterior mediastinum, with an incidence of 0.18 per 100,000 population. Here, we present a review of the national and foreign literature on the surgical treatment of stage I and II thymic epithelial tumors. The Medline (PubMed) and Russian Science Citation Index (eLibrary) databases were used as search engines. The focus of the review is the problem of choosing the optimal minimally invasive surgical approach for thymectomy, and the need for lymph node dissection for thymic epithelial tumors. A number of issues remain currently unresolved in thymic epithelial tumors surgery, namely the justification of the preoperative histological verification of the tumor process, the choice of the optimal surgical access to the anterior mediastinum, the need for and prognostic effect of lymph node dissection, and the determination of the required volume of the planned operation.

**Keywords:** thymectomy; thymoma; thymic cancer; thymic epithelial tumors; thoracoscopic surgery; minimally invasive surgery; subxiphoidal approach.

### For citation:

Epifantsev EA, Gritsun VYu, Keshvedinova AA, Smirnov AV, Ivanov YuV. Surgical Treatment of Stage I and II Thymus Epithelial Tumors. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):103–111. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract546144>

Submitted 14.07.2023

Revised 01.08.2023

Published 29.09.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальные опухоли тимуса (ЭОТ) — наиболее часто возникающие опухоли переднего средостения. В общей структуре онкологических заболеваний частота их встречаемости достигает около 1% [1, 2]. Общий годовой уровень заболеваемости ЭОТ среди европейского населения составляет 0,18 на 100 000 с незначительным преобладанием мужчин (1,4:1). Аналогичная заболеваемость (около 0,13–0,15 на 100 000 человек) была зарегистрирована в Соединённых Штатах Америки [1, 3]. Хирургическое лечение в объёме тимэктомии является основным способом лечения данного заболевания [4]. В настоящий момент в хирургии ЭОТ остаются нерешёнными следующие вопросы:

- целесообразность проведения предоперационной гистологической верификации опухолевого процесса;
- выбор оптимального хирургического доступа к области переднего средостения;
- необходимость выполнения и прогностический эффект от лимфодиссекции;
- определение необходимого объёма планируемой операции.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА

Морфологически ЭОТ характеризуются большой гетерогенностью, ввиду чего стандартизация клинических и гистопатологических классификаций до сих пор затруднительна. По системе Всемирной организации здравоохранения, ЭОТ делят на тимомы и тимические карциномы. В свою очередь, тимомы подразделяются на пять различных подтипов (А, АВ, В1, В2, В3), исходя из морфологии эпителиальных клеток и обилия неопухольевых лимфоцитов [5–7]. Прогноз пациентов с тимомами прогрессивно ухудшается от типа А до типа В3 [8]. Однако влияние гистологического типа тимомы в отношении сроков выживаемости не так однозначно, поэтому не должно использоваться в качестве изолированного прогностического фактора. В последние годы сложилось мнение, что стадия заболевания является самым сильным прогностическим фактором в отношении выживаемости пациентов с ЭОТ.

До 2014 года стадирование ЭОТ выполнялось по классификации Masaoka–Koga [9]. Однако в целях унификации в классификации злокачественных образований, по инициативе Международной

ассоциации по изучению рака лёгкого (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) и Международной группы по изучению злокачественных новообразований тимуса (International Thymic Malignancy Interest Group, ITMIG), стадирование стало осуществляться по TNM-классификации (Tumor, Nodus, Metastasis) [10]. В новой классификации отдельно выделен параметр по поражению регионарных и отдалённых лимфатических узлов. Следует отметить, что указанные классификации по стадиям заболевания совпадают и могут использоваться независимо друг от друга.

## ДИАГНОСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА

В диагностике ЭОТ методом выбора является компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием. Этот метод позволяет получить данные о размерах образования, изменениях лимфатических узлов, наличии метастазов и местного распространения опухоли [11, 12]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) ранее рутинно не применялась ввиду возможных артефактов из-за работы сердца, однако при использовании ЭКГ-синхронизации данные сложности могут нивелироваться. Неоспоримым преимуществом МРТ является более точное определение инвазии опухоли в прилежащие структуры, а также установление точной локализации опухолевого тромба в случае сдавления верхней полой вены опухолью переднего средостения [12–15]. Использование ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в диагностике ЭОТ в настоящее время является предметом изучения и повсеместно пока не распространено. Известно, что степень захвата контрастного вещества может коррелировать с типом тимомы по шкале Всемирной организации здравоохранения. Имеются также данные, что индекс накопления более 7,1 характерен для рака тимуса. Типы В2 и В3 склонны к более высоким индексам, чем типы А, АВ, В1 [16, 17].

В настоящее время в диагностике ЭОТ при I и II стадии процесса рутинно предоперационная гистологическая верификация не производится. Показанием к биопсии является необходимость решения вопроса о назначении химиотерапии при распространённом процессе и проведения дифференциальной диагностики с лимфомой. С этой целью для получения гистологического материала

ла помимо инвазивных методик (диагностическая торакоскопия, передняя медиастинотомия) используются тонкоигольная аспирационная биопсия и трансторакальная трепанобиопсия. Данные методики выполняются под контролем УЗИ или КТ. Однако, учитывая низкую информативность исследования, невозможность определения типа опухоли и высокий риск имплантационного метастазирования, метод аспирационной биопсии в настоящий момент не рекомендуется к выполнению [18]. Данные отрицательные моменты отсутствуют при трансторакальной трепанобиопсии, ввиду этого данный метод диагностики рекомендован при необходимости предоперационной гистологической верификации [19–21].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЁМА ОПЕРАЦИИ

В настоящий момент стандартным объёмом оперативного вмешательства при ЭОТ I и II стадии является тимэктомия, которая включает в себя удаление опухоли, ткани тимуса и клетчатки переднего средостения с диссекцией зоны аортокавального промежутка и области аортального окна. Такой подход даёт наименьший результат рецидива заболевания [22–24]. Однако имеются сторонники и с радикально противоположным мнением, которое заключается в возможности удаления только тимомы с оставлением ткани тимуса и клетчатки (ограниченная тимэктомия) [25–27]. Обоснованием выполнения ограниченной тимэктомии является тот факт, что основной прогностический фактор безрецидивной выживаемости для пациентов с тимомами I и II стадии — это отрицательный край резекции и сохранённая капсула, а не полное удаление вилочковой железы с окружающей клетчаткой [25]. Наиболее интересные результаты демонстрирует метаанализ 2021 года [28], который включил 7 исследований с общим числом пациентов 2310. Все данные были представлены из азиатских клиник. Проводили сравнение двух групп, которым была выполнена расширенная и ограниченная тимэктомия при тимомах I и II стадии. По результатам метаанализа получены сходные онкологические результаты в обеих группах. Основными недостатками всех включённых исследований были относительно короткий период наблюдения (не более 10 лет) и ретроспективный характер исследования. В настоящее время пока отсутствуют проспективные исследования по данной тематике.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА

Первую целенаправленную тимэктомию из стернотомного доступа выполнили A. Blalock и соавт. [29] в 1936 году по поводу тимомы на фоне миастении. Именно с этого времени можно начинать отсчёт хирургии тимуса. Однако проведение систематических тимэктомий принадлежит британскому хирургу Geoffrey Keynes, который в 1949 году опубликовал опыт хирургического лечения 89 пациентов с миастенией, перенёсших тимэктомию из стернотомного доступа. Впоследствии тимэктомия войдёт в хирургический способ лечения миастении. Традиционными доступами к опухолям тимуса станут стернотомный (в подавляющем большинстве) и реже торакотомный.

С конца XX века появились сообщения о выполнении тимэктомии с использованием видеодоскопических технологий. Опыт первой торакоскопической тимэктомии принадлежит докторам Rodney Landreneau и Michael J. Mack. Впервые в 1992 году была выполнена тимэктомия через левосторонний доступ с использованием пяти портов [30]. В России в 1994 году Е.И. Сигал впервые выполнил торакоскопическое удаление кисты тимуса. С этого времени дальнейшая эволюция хирургического доступа к вилочковой железе идёт по пути малоинвазивных технологий.

### ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ ПРИ ТИМЭКТОМИИ

При проведении поиска в библиографической базе Medline использован поисковый запрос «Thymectomy/methods» [Mesh] AND (Minimally Invasive OR VATS OR Video-assisted OR Subxiphoid OR thoracoscop\*). Получено 407 публикаций, из них рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров — всего 16.

При I и II стадии заболевания абсолютным показанием является хирургическое лечение, которое заключается в удалении опухоли с тканью вилочковой железы и клетчаткой переднего средостения. При соблюдении радикальности операции 10-летняя общая выживаемость при I и II стадиях составляет 90 и 70% соответственно, что является хорошим прогностическим фактором [22, 31].

Традиционно этот объём операции выполнялся через стернотомию, которая показала свою эффективность и безопасность для пациента.

К несомненным преимуществам открытого подхода можно отнести отчётливую визуализацию опухоли и прилежащих анатомических структур, удобство проведения операции для хирурга. Однако применение стернотомии сопровождается выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде, увеличением сроков госпитализации и повышенными рисками инфицирования раны. По мере накопления данных о возможности применения торакоскопии в торакальной хирургии были доказаны эффективность и безопасность малоинвазивного доступа без ущерба для онкологической радикальности. Данный факт привёл к неуклонному росту частоты выполнения малоинвазивных операций при патологии вилочковой железы [23, 32–37].

Согласно данным метаанализов под руководством К. Qi [32] и Ya. Yang [37] от 2016 года, где авторы проводили ретроспективный анализ результатов тимэктомий, было продемонстрировано неоспоримое преимущество торакоскопического доступа над открытым по основным показателям интраоперационного и раннего послеоперационного периодов (длительность операции, объём интраоперационной кровопотери, послеоперационные осложнения).

По мере накопления результатов использования трёхпортового торакоскопического доступа в хирургии тимуса ожидаемо возник вопрос о возможности минимизации хирургической травмы посредством уменьшения количества портов. Торакальными хирургами были предложены различные малоинвазивные доступы. Так, в 2004 году доктор M. Zieliński и соавт. [38] опубликовали опыт хирургического лечения 100 пациентов с миастенией, которым были выполнены операции с использованием эндоскопического оборудования (авторский термин — «максимальная тимэктомия»). Суть методики заключалась в выполнении тимэктомии из трансцервикального и субкисфоидального доступов: с помощью двух крючков грудная клетка приподнималась кверху относительно плоскости операционного стола, увеличивая тем самым ретростернальное пространство. Данное оперативное вмешательство, помимо отличающегося доступа, позволяло выполнить более обширную лимфодиссекцию из аортокавального промежутка, а также удалить паратрахеальную клетчатку до уровня бифуркации трахеи и провести диссекцию до перешейка щитовидной железы. По данным исследо-

вания, эктопированная ткань тимуса выявлялась в 68,4% случаев, что служило обоснованием для выполнения расширенной диссекции при наличии миастении [38].

В настоящий момент существуют различные подходы к выполнению малоинвазивных операций на вилочковой железе. Наиболее часто применяемым вмешательством являются трёхпортовая торакоскопическая тимэктомия, однопортовая торакоскопическая тимэктомия, тимэктомия из субкисфоидального доступа.

### **Трёхпортовая и однопортовая торакоскопическая тимэктомия**

Трёхпортовая (three-port video-assisted thoracoscopic, VATS) и однопортовая (uniportal video-assisted thoracoscopic, UVATS) торакоскопические тимэктомии всецело отвечают критериям миниинвазивности и принципиально мало чем отличаются друг от друга. Поскольку как в одном, так и в другом случае производится рассечение межрёберного промежутка, отличие этих доступов заключается в количестве портов. Используя данные доступы, по мнению большинства авторов, без особых трудностей можно выполнить радикальное хирургическое вмешательство с опухолью до 8 см в наибольшем измерении [35]. При планировании операции хирург должен учитывать степень пролабирования опухоли от срединной линии и уже на основании этих данных выбрать сторону для хирургического доступа. Учитывая особенности топографического расположения органов грудной клетки, имеются значительные отличия в выборе стороны доступа при торакоскопической тимэктомии. При выполнении тимэктомии из левостороннего доступа более удобно выполнять диссекцию аортального окна, в то время как при правостороннем доступе у хирурга больше пространства для оперирования и лучший контроль места впадения безымянной вены в полую. Однако, независимо от выбора стороны для проведения операции, одним из самых очевидных недостатков VATS и UVATS является слабый контроль противоположного диафрагмального нерва при выполнении диссекции в области переднего средостения. Это может привести к релаксации купола диафрагмы в случае непреднамеренного повреждения или пересечения диафрагмального нерва [39–42].

По мере распространения трёхпортового и однопортового доступов оставался один из главных

нерешённых вопросов, а именно хронический постоперационный болевой синдром. Своё решение данной проблемы предложил британский хирург J. Dunning [43], который в 2015 году опубликовал технические аспекты авторской методики под названием «торакоскопическая микротимэктомия». Принципы операции заключались в использовании двух 5-миллиметровых портов, установленных в межреберьях, и 12-миллиметрового субкисфоидального порта для инсuffляции CO<sub>2</sub>. Визуализация операционного поля осуществлялась через 5-миллиметровый торакоскоп. По мнению автора, данный вариант доступа оптимально подходит для торакоскопической тимэктомии, поскольку при данной операции, как правило, нет необходимости использования сшивающих аппаратов, а результат достигим с применением эндоскопических инструментов диаметром 5 мм.

### ТИМЭКТОМИЯ ИЗ СУБКИСФОИДАЛЬНОГО ДОСТУПА

Необходимость решения проблемы хронического болевого синдрома и лучшего контроля за диафрагмальным нервом на противоположной стороне привело к разработке и распространению субкисфоидального доступа (subxiphoid video-assisted thoracic surgery, SVATS). В настоящий момент он стал использоваться изолированно в виде единого субкисфоидального доступа по аналогии с UVATS. Отдельные хирурги дополнительно устанавливают несколько портов (до двух в межрёберных промежутках или подрёберно) в целях более удобного манипулирования при тимэктомии. К преимуществам данного доступа относят отсутствие необходимости пересечения межрёберных нервов, возможность чёткого лоцирования границ ключевых анатомических структур и отсутствие необходимости раздельной двухпросветной интубации [44–48]. Первыми авторами, кто опубликовал данные о возможности субкисфоидального доступа, была группа хирургов из Японии под руководством Т. Kido [49].

В настоящее время в отечественной литературе эффективность SVATS оценена лишь в нескольких публикациях [50–52]. Так, в метаанализ Н. Wang и соавт. [53] включено 13 исследований с общим числом пациентов 1198, из них в 563 наблюдениях применяли SVATS, в 635 — VATS и UVATS. Не было существенной разницы во времени операции (113,38 против 119,91 минут;  $p=0,20$ ) и частоте инт-

раоперационных и послеоперационных осложнений (отношение рисков 0,82;  $p=0,25$ ) между SVATS и VATS/UVATS. Тем не менее методика SVATS значительно уменьшила объём интраоперационной кровопотери (47,68 против 66,69 мл;  $p=0,004$ ), количество дней послеоперационного дренирования (2,12 против 2,72 дня;  $p=0,001$ ), длительность послеоперационного пребывания в стационаре (4,53 против 5,9 дня;  $p=0,0001$ ) и количество баллов по визуальной аналоговой шкале боли после операции. Таким образом, более широкое применение SVATS может значительно уменьшить объём интраоперационной кровопотери, время послеоперационного дренирования и длительность послеоперационной госпитализации, а также снизить выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациентов, не сопровождаясь при этом увеличением времени операции и частоты осложнений. Тимэктомия SVATS может не только обеспечить лучшую хирургическую визуализацию, но и более безопасное удаление тимомы с клетчаткой единым блоком [54]. Исходя из вышеперечисленного, авторы метаанализа формулируют вывод о том, что SVATS является более подходящим доступом для тимэктомии, чем VATS и UVATS. Однако данный доступ следует использовать с осторожностью у пациентов с индексом массы тела более 30 и у пациентов с сердечной недостаточностью. Поскольку ретро-стернальное пространство и область переднего средостения небольшое, избыточный медиастинальный жир у пациентов с ожирением может ещё больше уменьшить операционное пространство и увеличить интраоперационный риск сердечно-сосудистых осложнений.

### ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ТИМУСА

В 2003 году К. Kondo и Я. Monden [55] первые заговорили о необходимости оценки поражения лимфатических узлов при ЭОТ. В исследование было включено 1320 пациентов с эпителиальными опухолями тимуса, из них 1093 были с тимомами, 186 — с тимическими карциномами, 41 — с нейроэндокринной опухолью тимуса. Для стадирования использовалась TNM-классификация Yamakawa (1991 г.). Частота метастазирования в случае с тимомами, тимическими карциномами и нейроэндокринными опухолями тимуса составляла 1,8; 27 и 28% соответственно. Большая часть опухолей имела поражение передних медиастинальных лим-



фатических узлов (тимомы — 90%; тимические карциномы — 69%; нейроэндокринные опухоли тимуса — 91%). Пятилетняя выживаемость пациентов тимомами при поражении N0, N1 и N2 была 96; 62 и 20% соответственно, пятилетняя выживаемость пациентов с тимическими карциномами N0, N1, N2 и N3 — 56; 42; 29 и 19%, пятилетняя выживаемость при тимомах M0 и M1 — 95 и 57%, пятилетняя выживаемость при M0 и M1 карциномах тимуса — 51 и 35% [55]. По результатам проведённого исследования выявлено, что выживаемость пациентов с тимомой зависела от клинической стадии по классификации Масаока и полноты проведённой резекции. При карциноме тимуса выживаемость зависела в первую очередь от метастазирования в лимфатические узлы и полноты резекции.

С момента создания современной TNM-классификации для ЭОТ и разграничения N-статуса при стадировании опухолевого процесса возник вопрос о выделении путей лимфогенного метастазирования. В целях унификации лимфодиссекции с подачи ITMIG создана карта регионарного метастазирования при ЭОТ. N-статус включает переднюю область (N1), а именно лимфатические узлы переднего средостения (преваскулярные, парааортальные, восходящего отдела аорты, верхние и нижние диафрагмальные и наддиафрагмальные) и передние шейные узлы (низкие передние шейные). Глубокая область (N2) охватывает среднее средостение и располагающиеся в нём лимфатические узлы (внутренние грудные, верхние и нижние паратрахеальные, субаортальные, субкаринальные и прикорневые) и глубокие шейные (нижние яремные и надключичные). Несмотря на обоснование лимфодиссекции при опухолях торакоабдоминальной зоны, выполнение диссекции при ЭОТ в настоящее время не является стандартной процедурой, и терапевтическая роль диссекции пока ещё не изучена достаточно глубоко. Наиболее полный систематический обзор, который изучал вопрос о необходимости лимфодиссекции, был опубликован в 2021 году [56]. В него было включено 15 исследований за период с 2001 по 2021 год. Всего обследовано 9452 пациента, в том числе 6327 (66,9%) с тимомой, 2450 (25,9%) с карциномой тимуса и 675 (7,1%) с нейроэндокринной опухолью тимуса. Метастазирование в лимфоузлы было выявлено у 976 (10,3%) пациентов, из них у 206 (3,3%) с тимомой, 457 (18,6%) с раком тимуса и 189 (28%) с нейроэндокринными опухо-

лями. По результатам проведённого метаанализа был сделан следующий вывод: стандартный объём операции при опухолях тимуса — радикальная тимэктомия с резекцией единым блоком окружающей клетчатки.

Из-за редкого поражения лимфатических узлов вопрос выполнения лимфодиссекции при ЭОТ остаётся спорным. Имеющиеся данные демонстрируют наибольшую частоту метастазирования при тимических карциномах и нейроэндокринных опухолях. Лимфодиссекция должна быть рекомендована для II стадии процесса и выше, но может и не выполняться при гистологическом типе тимом А, АВ, В1 и размере опухоли меньше 6 см.

### **СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ**

В ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в период с 2018 по 2023 год тимэктомия была выполнена 50 больным, из них с использованием трёхпортового доступа прооперировано 24 человека, однопортового — 23, единого субксифоидального — 7. Время операции составило 75; 107,5 и 70 минут соответственно ( $p < 0,00545$ ). Кровопотеря достоверно не различалась и составила в среднем 30 мл во всех группах. Осложнения развились всего у двух больных и были представлены нарушением ритма сердца и наличием продлённого сброса воздуха. Во всех случаях была выполнена R0-резекция, что подтверждено плановым гистологическим исследованием. При анализе полученных результатов установлено, что выполнение тимэктомии из единого субксифоидального доступа при неинвазивных тимомах представляет собой альтернативный и безопасный вариант хирургического доступа. При прохождении кривой обучения и накопления достаточного опыта использование этого доступа позволит достичь благоприятных клинических результатов.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящий момент, несмотря на рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) к проведению тимэктомии с использованием малоинвазивного доступа, мы видим повсеместное использование данных операций только в высокопоточных многопрофильных центрах. Существует значительное число ретроспективных исследований, демонстрирующих

преимущество малоинвазивного доступа в сравнении с открытым в хирургии ЭОТ I и II стадии при отсутствии различий в отдалённых онкологических результатах.

В итоге, торакоскопические операции в хирургии неинвазивных ЭОТ являются методом выбора. Перспективным направлением, требующим дальнейшего изучения, является применение субксофидального доступа, который полностью отвечает критериям малоинвазивности, характеризуется отсутствием необходимости выбора стороны оперирования в сравнении с классическими торакоскопическими методиками, меньшим болевым синдромом, меньшей кровопотерей и возможностью исключения двухпросветной интубации. Определение чётких показаний для субксофидального доступа является актуальной задачей, поскольку в настоящий момент всё ещё недостаточно данных для окончательной оценки отдалённых онкологических результатов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования проведённого исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Е.А. Епифанцев, В.Ю. Грицун, А.А. Кешвединова, А.В. Смирнов — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Ю.В. Иванов — концепция и дизайн, редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** E.A. Epifantsev, V.Yu. Gritsun, A.A. Keshvedinova, A.V. Smirnov — search and analytical work, discussion of the results of the study, manuscript writing; Yu.V. Ivanov — concept and design, editing. The authors made a substantial contribution

to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: Demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer*. 2003;105(4):546–551. doi: 10.1002/ijc.11099
- Minervini F, Kocher GJ. When to suspect a thymoma: Clinical point of view. *J Thorac Dis*. 2020;12(12):7613–7618. doi: 10.21037/jtd-2019-thym-05
- Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol*. 2010;5(10 Suppl 4):S260–S265. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d
- Lee Y, Samarasinghe Y, Patel J, et al. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023;37(5):3321–3339. doi: 10.1007/s00464-022-09757-y
- Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: Refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol*. 2014;9(5):596–611. doi: 10.1097/JTO.0000000000000154
- Den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic classification of thymoma: A practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol*. 2014;9(9 Suppl 2):S125–S130. doi: 10.1097/JTO.0000000000000297
- Padda SK, Yao X, Antonicelli A, et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: An examination of the international thymic malignancy interest group retrospective database. *J Thorac Oncol*. 2018;13(3):436–446. doi: 10.1016/j.jtho.2017.11.118
- Conforti F, Pala L, Giaccone G, de Pas T. Thymic epithelial tumors: From biology to treatment. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102014. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102014
- Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: Clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol*. 2011;6(7 Suppl 3):S1710–S1716. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821e8c8f
- Fukui T, Fukumoto K, Okasaka T, et al. Clinical evaluation of a new tumour-node-metastasis staging system for thymic malignancies proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and the International Thymic Malignancy Interest Group. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):574–579. doi: 10.1093/ejcts/ezv389
- Strange CD, Ahuja J, Shroff GS, et al. Imaging evaluation of thymoma and thymic carcinoma. *Front Oncol*. 2022;11:810419. doi: 10.3389/fonc.2021.810419
- Li HR, Gao J, Jin C, Jiang JH, Ding JY. Comparison between CT and MRI in the diagnostic accuracy of thymic masses. *J Cancer*. 2019;10(14):3208–3213. doi: 10.7150/jca.30240
- Takahashi K, Al-Janabi NJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(6):1325–1339. doi: 10.1002/jmri.22377
- Tuan PA, Duc NM. Magnetic resonance imaging characteristics of thymoma in Vietnamese patients with myasthenia gravis in relation to histopathological type and disease staging. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2020;24(3):193–199. doi: 10.5114/wo.2020.98861
- Heeger AP, Ackman JB. Added value of magnetic resonance imaging for the evaluation of mediastinal lesions. *Radiol Clin North Am*. 2021;59(2):251–277. doi: 10.1016/j.rcl.2020.11.001
- Mikail N, Khalil A, Rouzet F. Mediastinal masses: <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT features based on the international thymic malignancy interest group classification. *Semin Nucl Med*. 2021;51(1):79–97. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.07.007

17. Toker A, Erus S, Kaba E, et al. Has there been a paradigm shift in mediastinal surgery from open to minimally invasive, and from magnetic resonance imaging (MRI) to positron emission tomography-computerized tomography (PET-CT) in the last decade? *Surg Endosc.* 2014;28(3):861–865. doi: 10.1007/s00464-013-3233-8
18. Willner J, Zhou F, Moreira AL. Diagnostic challenges in the cytology of thymic epithelial neoplasms. *Cancers (Basel).* 2022;14(8):2013. doi: 10.3390/cancers14082013
19. Illei PB, Shyu S. Fine needle aspiration of thymic epithelial neoplasms and non-neoplastic lesions. *Semin Diagn Pathol.* 2020;37(4):166–173. doi: 10.1053/j.semdp.2020.04.006
20. Padda SK, Keijzers M, Wakelee HA. Pretreatment biopsy for thymic epithelial tumors—does histology subtype matter for treatment strategy? *J Thorac Dis.* 2016;8(8):1895–1900. doi: 10.21037/jtd.2016.06.77
21. Girard N, Ruffini E, Marx A, et al.; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v40–v55. doi: 10.1093/annonc/mdv277
22. Ruffini E, Filosso PL, Guerrero F, et al. Optimal surgical approach to thymic malignancies: New trends challenging old dogmas. *Lung Cancer.* 2018;118:161–170. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.01.025
23. Solis-Pazmino P, Baiu I, Lincango-Naranjo E, et al. Impact of the surgical approach to thymectomy upon complete stable remission rates in myasthenia gravis: A meta-analysis. *Neurology.* 2021;97(4):e357–e368. doi: 10.1212/WNL.00000000000012153
24. Li J, Liu Y, Zhang X, et al. Prognostic factors for overall survival after surgical resection in patients with thymic epithelial tumors: A systematic review and meta-analysis. *Med (Baltimore).* 2022;101(39):e30867. doi: 10.1097/MD.00000000000030867
25. Yano M, Fujii Y, Yoshida J, et al. A phase II study of partial and subtotal thymectomy for thymoma (JART02). *World J Surg.* 2017;41(8):2033–2038. doi: 10.1007/s00268-017-3990-y
26. Odaka M, Akiba T, Yabe M, et al. Unilateral thoracoscopic subtotal thymectomy for the treatment of stage I and II thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):824–826. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.10.003
27. Xu C, Zhang Q, Li J, et al. Comparison of clinical outcomes and prognosis between thymectomy and thymomectomy in non-myasthenic patients with early-stage thymoma: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg.* 2023; S1015-9584(23)00371-8. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.03.063
28. Pulle MV, Asaf BB, Puri HV, et al. Meta-analysis of limited thymectomy versus total thymectomy for Masaoka stage I and II thymoma. *J Chest Surg.* 2021;54(2):127–136. doi: 10.5090/jcs.20.140
29. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg.* 1939;110(4):544–561. doi: 10.1097/00000658-193910000-00005
30. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al. Video-assisted thoracic surgery: Basic technical concepts and intercostal approach strategies. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(4):800–807. doi: 10.1016/0003-4975(92)91040-g
31. Scorsetti M, Leo F, Trama A, et al. Thymoma and thymic carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:332–350. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.012
32. Qi K, Wang B, Wang B, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: A meta-analysis. *Acta Chir Belg.* 2016;116(5):282–288. doi: 10.1080/00015458.2016.1176419
33. Batirel HF. Minimally invasive techniques in thymic surgery: A worldwide perspective. *J Vis Surg.* 2018;4:7. doi: 10.21037/jovs.2017.12.18
34. Okumura M, Shintani Y, Ohta M, et al. Minimally invasive surgical procedures for thymic disease in Asia. *J Vis Surg.* 2017;3:96. doi: 10.21037/jovs.2017.06.03
35. Allakhverdiev A, Davydov M, Allakhverdieva G, Akhmedov P. Thoracoscopic thymectomy: The method of choice in surgical treatment of non-invasive thymomas. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;42:29–34. doi: 10.1016/j.amsu.2018.12.005
36. Matilla JR, Klepetko W, Moser B. Thymic minimally invasive surgery: State of the art across the world-Europe. *J Vis Surg.* 2017;3:70. doi: 10.21037/jovs.2017.04.01
37. Yang Y, Dong J, Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(11):1720–1728. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.029
38. Zieliński M, Kuzdzał J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic “maximal” thymectomy: Operative technique and early results. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(2):404–410. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.021
39. Refai M, Gonzalez-Rivas D, Guiducci GM, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic thymectomy: The glove-port with carbon dioxide insufflation. *Gland Surg.* 2020;9(4):879–885. doi: 10.21037/gst-19-521
40. Ooi A, Qiang F. Uniportal video assisted thoracoscopic surgery thymectomy (left approach). *J Vis Surg.* 2016;2:12. doi: 10.3978/j.issn.2221-2965.2015.12.18
41. Wu CF, Gonzalez-Rivas D, Wen CT, et al. Single-port video-assisted thoracoscopic mediastinal tumour resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(5):644–649. doi: 10.1093/icvts/ivv224
42. Bedetti B, Solli P, Lawrence D, et al. Single port video-assisted thoracoscopic thymectomy. *J Vis Surg.* 2016;2:149. doi: 10.21037/jovs.2016.08.07
43. Dunning J. Video-assisted thoracoscopic microthymectomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(6):550–555. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.11.04
44. Li M, Xu L, Li L, et al. The early perioperative outcomes of subxiphoid approach versus lateral intercostal approach thoracoscopic thymectomy for thymic tumors: A meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2022;32(3):256–264. doi: 10.1089/lap.2021.0036
45. Mao Y, Lan Y, Cui F, et al. Comparison of different surgical approaches for anterior mediastinal tumor. *J Thorac Dis.* 2020;12(10):5430–5439. doi: 10.21037/jtd-20-266
46. Chiu CH, Chao YK, Liu YH. Subxiphoid approach for video-assisted thoracoscopic surgery: An update. *J Thorac Dis.* 2018; 10(Suppl 14):S1662–S1665. doi: 10.21037/jtd.2018.04.01
47. Zieliński M, Rybak M, Wilkojc M, et al. Subxiphoid video-assisted thoracoscopic thymectomy for thymoma. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(6):564–566. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.10.04
48. Mao T, Zhang X, Yang Y, et al. A uniportal subxiphoid approach with a modified sternum retractor is safe and feasible for anterior mediastinal tumors. *J Thorac Dis.* 2023;15(3):1364–1372. doi: 10.21037/jtd-23-244
49. Kido T, Hazama K, Inoue Y, et al. Resection of anterior mediastinal masses through an infrasternal approach. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(1):263–265. doi: 10.1016/s0003-4975(98)01210-7
50. Пикин О.В., Рябов А.Б., Мартынова Д.Е., Салимов З.М. Малоинвазивные технологии в хирургии вилочковой железы (обзор литературы) // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2021. Т. 180, № 4. С. 99–105. [Pikin OV, Ryabov AB, Martinova DY, Salimov ZM. Minimally invasive techniques in thymic surgery (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2021;180(4):99–105. (In Russ)]. doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-4-99-105
51. Пикин О.В., Рябов А.Б., Щербакова Н.И., и др. Ретимэктомия субксифоидальным доступом у больной с тимомой, ассоциированной с генерализованной формой миастении // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(1): 50–54. [Pikin OV, Ryabov AB, Shcherbakova NI, et al. Subxiphoid rethymectomy in a female patient with thymoma associated with generalized myasthenia gravis. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2022;11(1):50–54. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221101150> doi: 10.17116/onkolog20221101150
52. Дзидзава И.И., Дмитроченко И.В., Фуфаев Е.Е., и др. Случай тимомэктомии из комбинированного доступа // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2019. Т. 178, № 5. С. 103–106.

- [Dzidzava II, Dmitrochenko IV, Fufaev EE, et al. The clinical case of thymectomy using combined approaches. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(5):103–106. (In Russ.)] doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-103-106
53. Wang H, Wang M, Xin N, et al. Effect evaluation of subxiphoid and intercostal thymectomy: A meta-analysis and systematic review. *Front Surg*. 2022;9:925003. doi: 10.3389/fsurg.2022.925003
54. Li J, Qi G, Liu Y, et al. Meta-analysis of subxiphoid approach versus lateral approach for thoracoscopic Thymectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):89. doi: 10.1186/s13019-020-01135-w
55. Kondo K, Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):1859–1865. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01017-8
56. Brascia D, de Palma A, Schiavone M, et al. Lymph nodes involvement and lymphadenectomy in thymic tumors: Tentative answers for unsolved questions. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5085. doi: 10.3390/cancers13205085

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Епифанцев Евгений Андреевич;**

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0001-9768-7440;

eLibrary SPIN: 1820-2153; e-mail: epifantsev.e@gmail.com

Соавторы:

**Грицун Владимир Юрьевич;**

ORCID: 0000-0001-7647-9853;

e-mail: ords1313@gmail.com

**Кешвединова Айше Абляйевна;**

ORCID: 0000-0002-0045-2715;

eLibrary SPIN: 1577-0901; e-mail: aishe1998@mail.ru

**Смирнов Александр Вячеславович, к.м.н.;**

ORCID: 0000-0003-3897-8306;

eLibrary SPIN: 5619-1151; e-mail: alvsmirnov@mail.ru

**Иванов Юрий Викторович, д.м.н., профессор;**

ORCID: 0000-0001-6209-4194;

eLibrary SPIN: 3240-4335; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Evgeny A. Epifantsev;**

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-9768-7440;

eLibrary SPIN: 1820-2153; e-mail: epifantsev.e@gmail.com

Co-authors:

**Vladimir Yu. Gritsun;**

ORCID: 0000-0001-7647-9853;

e-mail: ords1313@gmail.com

**Aishe A. Keshvedinova;**

ORCID: 0000-0002-0045-2715;

eLibrary SPIN: 1577-0901; e-mail: aishe1998@mail.ru

**Alexander V. Smirnov, MD, PhD;**

ORCID: 0000-0003-3897-8306;

eLibrary SPIN: 5619-1151; e-mail: alvsmirnov@mail.ru

**Yury V. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**

ORCID: 0000-0001-6209-4194;

eLibrary SPIN: 3240-4335; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

# ГЛАУКОМА ПРИ СИНДРОМЕ АКСЕНФЕЛЬДА–РИГЕРА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.В. Старостина<sup>1</sup>, А.В. Сидорова<sup>1</sup>, К.С. Бурлаков<sup>1</sup>, М.Р. Хабазова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Синдром Аксенфельда–Ригера — генетически гетерогенная группа нарушений морфогенеза, связанная с неправильным развитием переднего отрезка глаза, зубов, органа слуха и брюшной области. Частым проявлением данного синдрома является врождённая глаукома, рефрактерная к стандартным методам лечения из-за выраженных изменений структур переднего отрезка глазного яблока и другой сопутствующей патологии. Методами выбора при лечении глаукомного процесса у пациентов с синдромом Аксенфельда–Ригера являются синустрабекулэктомия, имплантация дренажных устройств, транссклеральная циклокоагуляция. **Описание клинического случая.** В отделении хирургии глаукомы МНТК «Микрохирургия глаза» г. Москвы пациенту с врождённой глаукомой, ассоциированной с синдромом Аксенфельда–Ригера, выполнены синустрабекулэктомия с задней трепанацией склеры на правом глазу и имплантация клапанного дренажа на левом глазу на фоне декомпенсации внутриглазного давления. В послеоперационном периоде у пациента выявлена инкапсулированная киста вокруг тела дренажа, в дальнейшем проведена ревизия зоны операции. После проведённых антиглаукомных вмешательств удалось достичь компенсации внутриглазного давления в сроки наблюдения до 9 месяцев. **Заключение.** В зависимости от выраженности изменений структур угла передней камеры у пациентов с синдромом Аксенфельда–Ригера методами оперативного лечения глаукомы являются синустрабекулэктомия или имплантация клапанного дренажа для компенсации внутриглазного давления и сохранения зрительных функций.

**Ключевые слова:** синдром Аксенфельда–Ригера; внутриглазное давление; клиническое наблюдение; клапанный дренаж; синустрабекулэктомия.

## Для цитирования:

Старостина А.В., Сидорова А.В., Бурлаков К.С., Хабазова М.Р. Глаукома при синдроме Аксенфельда–Ригера. Клиническое наблюдение. *Клиническая практика*. 2023;14(3):112–118.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract532720>

Поступила 08.07.2023

Принята 20.07.2023

Опубликована 29.09.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Аксенфельда–Ригера (САР) — это генетически гетерогенная группа нарушений морфогенеза, связанная с неправильным развитием переднего отрезка глаза, зубов, органа слуха и брюшной области [1, 2]. В 1920–1930-х годах немецкий офтальмолог Т. Аксенфельд описал аномалию, включающую задний эмбриотоксон и корэктопию. В то же время австрийский учёный Г. Ригер охарактеризовал синдром, проявляющийся гипоплазией радужки, псевдополикорией, наличием заднего эмбриотоксона и сопровождающийся патологией со стороны других органов. В 1983 году название было объединено в «синдром Аксенфельда–Ригера» в связи с частично перекрывающимися синдромальными аномалиями, встречающимися внутри семьи [2–4].

Проявления САР в переднем отрезке глазного яблока могут быть различными и включать гипоплазию стромы и/или пигментного листка радужки, дефекты зрачка (смещение, нарушение формы, выворот пигментного листка), иридокорнеальные спайки, мегало- или микрокорнеа, задний эмбриотоксон, косоглазие, катаракту. Изменения чаще затрагивают оба глазных яблока [3, 5].

Задний эмбриотоксон классически описывается как выступающая смещённая линия Швальбе, однако недавнее гистологическое исследование показало, что сама линия представляет собой периферический выступ стромы роговицы, который обусловлен ослабленной десцеметовой мембраной. При гониоскопии линия Швальбе выдаётся в переднюю камеру, что часто сопровождается

## GLAUCOMA IN AXENFELD–RIEGER SYNDROME. A CLINICAL CASE

A.V. Starostina<sup>1</sup>, A.V. Sidorova<sup>1</sup>, K.S. Burlakov<sup>1</sup>, M.R. Khabazova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Medico-Biological Agency Federal Research Clinical Center, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** Axenfeld–Rieger syndrome is a genetically heterogeneous group of morphogenesis disorders associated with abnormal development of the anterior segment of the eye, teeth, the organ of hearing, and abdominal region. Congenital glaucoma, which is refractory to standard methods of treatment due to pronounced changes in the structures of the anterior segment of the eyeball and other comorbidities, is frequent manifestation of this syndrome. There are several methods for treating glaucoma in patients with Axenfeld–Rieger syndrome: sinus trabeculectomy, implantation of drainage devices and transscleral cyclocoagulation. **Clinical case description:** A patient with congenital glaucoma associated with Axenfeld–Rieger syndrome underwent sinus trabeculectomy with posterior scleral trepanation in the right eye and valve drainage implantation in the left eye at the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow due to the intraocular pressure decompensation. In the postoperative period, an encapsulated cyst around the body of the drainage was detected, and then a revision of the operation area was performed. After the anti-glaucoma operations, the intraocular pressure compensation was achieved in the follow-up period up to 9 months. **Conclusion:** Depending on the degree of the changes in the anterior chamber angle structures, sinus trabeculectomy or valve drainage implantation are the methods of choice for the surgical treatment aimed at the intraocular pressure compensation and visual function preservation in patients with Axenfeld–Rieger syndrome.

**Keywords:** Axenfeld–Rieger syndrome; intraocular pressure; clinical case; valve drainage; sinus trabeculectomy.

### For citation:

Starostina AV, Sidorova AV, Burlakov KS, Khabazova MR. Glaucoma in Axenfeld–Rieger Syndrome. A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):112–118. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract532720>

Submitted 08.07.2023

Revised 20.07.2023

Published 29.09.2023

уплотнением прилегающей увеальной трабекулы с наличием иридокорнеальных спаек [3, 6, 7]. Эти соединительные спайки могут быть тонкими или толстыми, но в отличие от передних синехий обычно не вызывают закрытия угла передней камеры и ограничения оттока внутриглазной жидкости. Хотя задний эмбриотоксон обнаруживается у большинства пациентов с CAP, это не является обязательным критерием постановки диагноза [5]. Отсутствие или порок развития стромы и мышц радужки (сфинктера и дилатора) в сочетании с иридокорнеальными спайками приводит к деформации зрачка и разрывам радужки. Корэктопия и псевдополикория редко являются клинически значимыми, но могут вызывать косметические проблемы. Стоит отметить, что не у всех пациентов с CAP наблюдаются корэктопия или псевдополикория, гипоплазия может проявляться серой дистрофичной (отсутствие крипт, борозд и колец) радужкой [3]. Проявления со стороны заднего отрезка глаза могут быть

различными: колобома, гипоплазия или аплазия зрительного нерва, гипоплазия или атрофия макулярной области, колобома хориоидеи, что вызывает трудности при постановке диагноза [7].

Вторичная глаукома по отношению к дисгенезу переднего сегмента является основным фактором потери зрения при CAP и поражает более 50% пациентов. Если при первичном осмотре может показаться, что основная причина повышенного внутриглазного давления — иридокорнеальные спайки, скорее всего, патогенез глаукомы обусловлен врождёнными пороками развития структур угла передней камеры [3, 4, 7].

Повышенное внутриглазное давление может выявляться в любом возрасте, однако у большинства людей с CAP диагноз вторичной глаукомы устанавливается в детстве и чаще на оба глаза. Пациенты с CAP нуждаются в регулярном и тщательном наблюдении на предмет выявления изменений, характерных для глаукомного процесса.

При лечении вторичной глаукомы, ассоциированной с САР, важно разработать хорошо продуманную стратегию, поскольку большинству пациентов требуется более одного оперативного вмешательства на орган зрения. Имплантация дренажных устройств часто применяется у детей, однако при выраженных изменениях в углу передней камеры имплантация может быть методом выбора и у взрослых пациентов.

Представляем клинический случай имплантации клапана Ахмед пациенту с САР.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациент А., 33 года, диагноз «Синдром Аксентфельда–Ригера» установлен в детстве (генетическое тестирование не проводилось). При общем осмотре обращает на себя внимание гипогнотия и гиподонтия верхней челюсти, широкое основание носа. Глаукома, ассоциированная с САР, выявлена по месту жительства в детстве. Капает в оба глаза три вида гипотензивных капель. Оперативное лечение ранее не проводилось.

Пациент направлен в МНТК «Микрохирургия глаза» (Москва) в декабре 2021 года после контузии левого глаза с жалобами на снижение остроты зрения, где выявлено прогрессирование врождённой катаракты, вызванное травмой. Проведено оперативное лечение в объёме факэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и пластики радужки с попыткой формирования зрачка левого глаза. В послеоперационном периоде наблюдалось повышение внутриглазного давления, в связи с чем пациент направлен в отделение хирургии глаукомы для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.

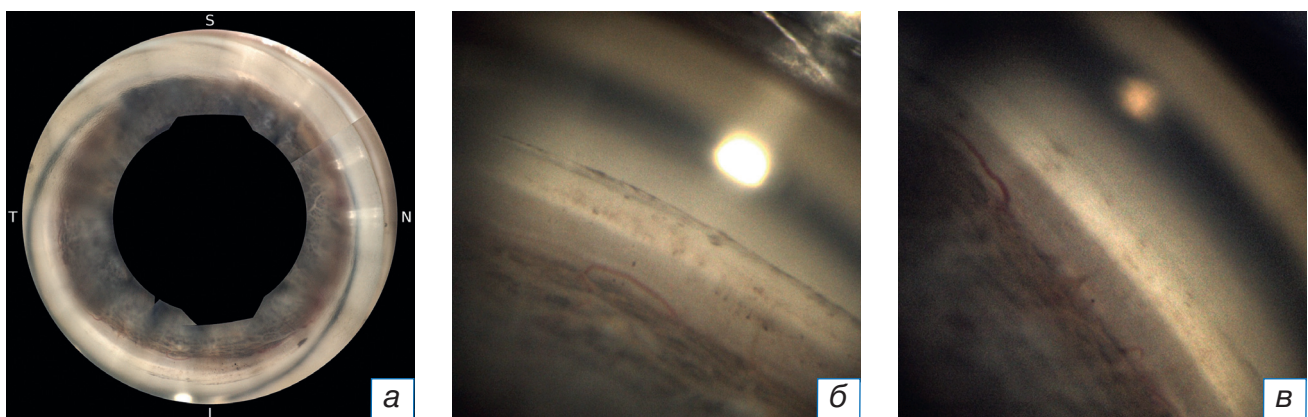
### Физикальная, инструментальная диагностика

#### Данные обследования на момент обращения.

Максимально корригируемая острота зрения: правый глаз (oculus dexter, OD) 0,5, не корригируется; левый глаз (oculus sinister, OS) 0,06, не корригируется (эксцентрично). Внутриглазное давление по Маклакову: OD 34 мм рт.ст., OS 29 мм рт.ст. А- и В-сканирование глаза (эхобиометрия): длина глаза OD 27,56 мм, OS 30,98 мм (А-сканирование); В-сканирование обоих глаз (oculus uterque, OU). Миопическая стафилома. Оболочки прилежат. Переднезадняя ось OS>OD. Поля зрения соответствуют III стадии глаукомы. Плотность эндотелиальных клеток (клеток/мм): OD 1995, OS 639. Ультразвуковая биомикроскопия: OD угла передней камеры закрыт с 11 до 2 часов корнем радужки, на остальном протяжении открыт; OS угла передней камеры с 7 до 1 часа закрыт корнем радужки, на остальном протяжении открыт.

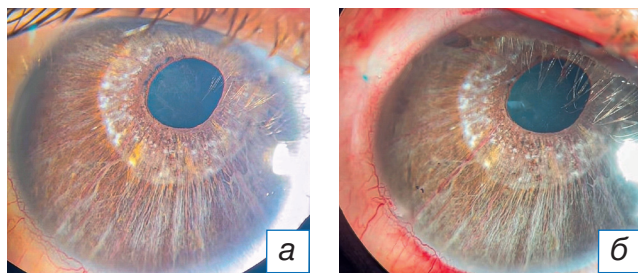
**Гониоскопия.** OD угла передней камеры закрыт с 11 до 5 часов, на остальном протяжении открыт. Иридокорнеальные синехии (рис. 1).

**Биомикроскопия.** OD спокоен. Роговица прозрачная, диаметром менее 10 мм. Передняя камера средней глубины. Радужка: мезодермальная дистрофия, визуализируется сфинктер. Зрачок: эктопия кверху, 3 мм, реакция на свет сохранна. Хрусталик: помутнение в кортикальных слоях. Диск зрительного нерва бледный, границы чёткие, экскавация диска зрительного нерва 0,8. В макулярной зоне без особенностей (рис. 2). OS умеренно раздражен. Роговица диаметром до 10 мм, эпителий отечён, срез утолщён. Передняя камера неравномерная. Радужка: мезодермальная дистрофия, частичная аниридия, шов на радужке. Интраокулярная линза в капсульном мешке, в правильном положении. Глазное дно за флёротом (рис. 3).



**Рис. 1.** Гониоскопия: а — круговая гониоскопия; б, в — иридокорнеальные спайки, мезодермальная дистрофия радужки.

**Fig. 1.** Gonioscopy: а — circular gonioscopy; б, в — iridocorneal adhesions, mesodermal dystrophy of the iris.



**Рис. 2.** Биомикроскопия переднего отрезка глаза OD: а — до лечения; б — первые сутки после синустрабекулэктомии.

**Fig. 2.** Photographs of the anterior segment of the right eye: а — before treatment; б — first day after the sinus trabeculectomy.

### Клинический диагноз

По данным жалоб, анамнеза и результатов офтальмологического обследования был выставлен диагноз «OU: синдром Аксенфельда–Ригера; врождённая некомпенсированная глаукома; анизометропия. OD: осложнённая катаракта; миопия средней степени. OS: артефакция; миопия высокой степени; эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы».

### Динамика и исходы

В сентябре 2022 года из-за декомпенсации внутриглазного давления на OD была проведена синустрабекулэктомия с задней трепанацией склеры.

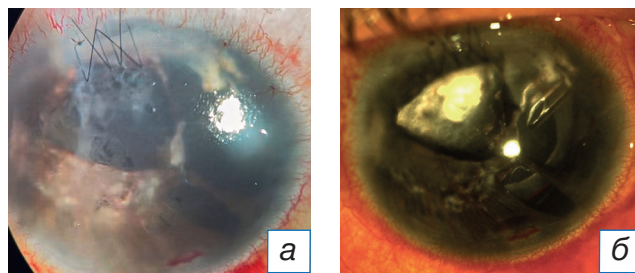
В октябре 2022 года на OS был имплантирован клапанный дренаж Ахмед.

В послеоперационном периоде без осложнений. Внутриглазное давление в первые сутки после операции (пневмотонометрия): OD 10 мм рт.ст., OS 12 мм рт.ст. (без гипотензивных капель).

Внутриглазное давление на повторном осмотре через месяц после оперативных вмешательств (пневмотонометрия): OU 22 мм рт.ст. (без гипотензивных капель). При биомикроскопии выявлено образование инкапсулированной кисты вокруг тела клапанного дренажа Ахмед на OS. Под местной анестезией проведён нидлинг зоны операции со вскрытием кисты. Внутриглазное давление OD снизилось до 13 мм рт.ст.

При повторном осмотре в июле 2023 года: острота зрения OD 0,5, не корректируется, OS 0,06, не корректируется; внутриглазное давление по Маклакову: OD 17 мм рт.ст., OS 19 мм рт.ст. (на одном гипотензивном препарате).

**Биомикроскопия.** OD спокоен. Фильтрационная подушка на 11 часах выражена. Диаметр роговицы

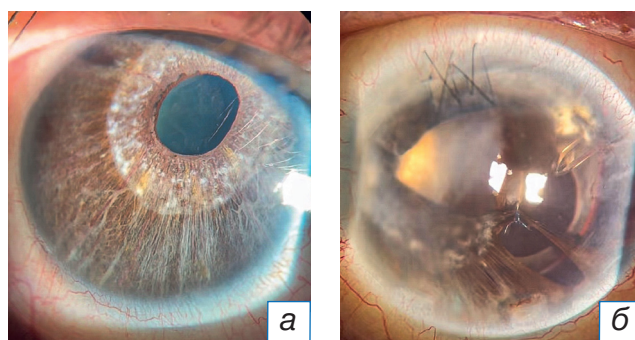


**Рис. 3.** Биомикроскопия переднего отрезка глаза OS: а — до лечения; б — первые сутки после имплантации клапанного дренажа.

**Fig. 3.** Photographs of the anterior segment of the left eye: а — before treatment; б — first day after the valve drainage implantation.

менее 10 мм. Передняя камера средней глубины. Радужка: мезодермальная дистрофия, визуализируется сфинктер, хирургическая колобома на 11 часах. Зрачок: эктопия кверху, 3 мм, хирургическая колобома на 11 часах, реакция на свет сохранена. Хрусталик: помутнение в кортикальных слоях. Диск зрительного нерва бледный, границы чёткие, экскавация диска зрительного нерва 0,8. В макулярной области без особенностей. OS спокоен. Диаметр роговицы до 10 мм, срез роговицы утолщён, роговица диффузно помутнена. Передняя камера неравномерная, трубочка клапанного дренажа на 1 часе в правильном положении. Радужка: мезодермальная дистрофия, частичная аниридия, шов на радужке. Интраокулярная линза в капсульном мешке, в правильном положении. Диск зрительного нерва бледный, границы чёткие, экскавация диска зрительного нерва 0,9. В макулярной области без особенностей (рис. 4).

Пациент направлен в отдел хирургии роговицы для дальнейшего оперативного лечения, где ему была предложена пересадка роговицы левого гла-



**Рис. 4.** Биомикроскопия переднего отрезка глаза через 9 месяцев после оперативного лечения: а — правый глаз; б — левый глаз.

**Fig. 4.** Photographs of the anterior eye segment 9 months after the surgical treatment: а — right eye; б — left eye.



за (пациент поставлен в очередь на ожидание донорского материала).

### ОБСУЖДЕНИЕ

САР — редкая врождённая патология с частотой встречаемости 1:200 000 новорождённых, которая проявляется не только поражением органа зрения, но и системными аномалиями. Для пациентов с САР требуется мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов различных областей. Важно, чтобы пациенты с САР проходили полное обследование для выявления и мониторинга любых системных проявлений заболевания.

САР характеризуется специфическим набором аномалий переднего сегмента глаза, которые ассоциируются с глаукомой примерно у половины больных [1, 5, 7–9].

Глаукома при САР часто невосприимчива к гипотензивным препаратам, поэтому чаще всего в короткие сроки приходится переходить к хирургическому лечению. Так, по данным исследований, до 67% пациентов с глаукомой на фоне САР требуется хирургическое лечение [10–12].

При рассмотрении вопроса о назначении гипотензивных капель при глаукоме клиницисты должны также учитывать возможность системных эффектов у пациентов, страдающих САР.

В литературе мало сообщений о хирургическом лечении глаукомы при САР, отсутствует также общепринятая тактика относительно наиболее эффективных хирургических антиглаукомных операций. Однако, по данным некоторых авторов, большинству пациентов требуется несколько операций для достижения контроля внутриглазного давления, что отражает рефрактерный характер глаукомы при САР [13–17].

Гониотомия и трабекулотомия не показали высокой эффективности в контроле внутриглазного давления: это свидетельствует о том, что ограничение оттока водянистой влаги происходит не только в пределах трабекулярной сети, но также затрагивает и другие пути оттока. В заключениях A. Mandal и соавт. [18] и D.S. Walton и соавт. [19] успешность гониотомии варьировала от 0 до 40%. Отмечается, что у данного метода лечения есть дополнительный недостаток, заключающийся в необходимости гониоскопического осмотра [18, 19]. В исследовании M.B. Shields с соавт. [1] успех гониотомии составлял 43%, но 10-летний эффект сохранялся всего в 24% случаев [20, 21], поэтому большинству пациентов с глаукомой, ассоциированной с САР,

требуются операции проникающего типа или имплантация дренажных устройств [16, 17].

При проведении синустрабекулэктомии у пациентов с САР в послеоперационном периоде отмечается высокий риск гипотонии и цилиохориоидальной отслойки. У молодых пациентов наблюдаются также активные процессы рубцевания, что приводит к декомпенсации внутриглазного давления и требует повторных хирургических вмешательств [17–19].

В описанном нами случае при проведении обследования на лучше видящем глазу были выявлены иридокорнеальные спайки, что не позволило применить малоинвазивные методы хирургического лечения, поэтому было принято решение о проведении синустрабекулэктомии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Ранее было установлено, что трабекулэктомия в комбинации с приёмом антиметаболитов имеет наибольший успех при лечении глаукомы, ассоциированной с САР [1, 20, 21]. Стоит отметить, что некоторым из этих сообщений уже более 30 лет, что соответствует периоду времени до внедрения дренажных устройств в хирургии глаукомы. Аналогично этим исследованиям было обнаружено, что трабекулэктомия, дополненная либо митомицином С, либо 5-фторурацилом, имеет 57%-й успех при окончательном наблюдении продолжительностью более 20 лет. Таким образом, трабекулэктомия в комбинации с приёмом антиметаболитов может обеспечить, как и при других формах глаукомы, долговременную компенсацию внутриглазного давления.

В нескольких исследованиях, включающих небольшое число глаз, оценивалась эффективность применения дренажных устройств при глаукоме у пациентов с САР [21]. E.M. Zepeda с соавт. [11] в своём исследовании показали 70%-ю эффективность дренажей (Ахмед, Бервельдт).

В описанном нами клиническом случае, учитывая выраженные изменения радужки, множественные иридокорнеальные спайки, дистрофию роговицы и травму в анамнезе, методом выбора была имплантация клапанного дренажа Ахмед. В раннем послеоперационном периоде отмечено отсутствие осложнений. В сроки до 9 месяцев на обоих глазах после операции наблюдалась компенсация внутриглазного давления.

Лазерная транссклеральная циклофотокоагуляция может также применяться у пациентов с указанной патологией, однако более высокую эффективность она демонстрирует в комбинации с имплантацией дренирующих устройств [16–18].

В исследовании E.M. Zepeda с соавт. [11] циклофотокоагуляция (транссклеральная или эндоскопическая) не применялась в качестве хирургического вмешательства первой линии, но использовалась у пациентов, не достигших гипотензивного эффекта после применения дренажных устройств. Хотя показатель успеха самой циклоабляции составил 33%, комбинированное применение дренажных устройств и циклоабляции (в некоторых случаях по несколько сеансов) позволило добиться контроля внутриглазного давления на всех четырёх глазах. Следовательно, циклоабляция применима в случаях рефрактерной вторичной глаукомы у пациентов с САР.

Таким образом, серия случаев, описанных E.M. Zepeda и соавт., демонстрирует, что глаукома, связанная с САР, часто требует нескольких оперативных вмешательств. Авторы обнаружили, что операции на структурах угла передней камеры менее эффективны для достижения долгосрочного контроля внутриглазного давления. Фильтрующая хирургия с использованием антифибротических препаратов демонстрирует положительный результат при длительном наблюдении, но необходимо учитывать имеющиеся риски такого вмешательства [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая патогенез глаукомы при САР, приводящий к образованию иридокорнеальных спаек, наиболее эффективным методом хирургического лечения глаукомы, с нашей точки зрения, является синустрабекулэктомия, однако с прогрессированием изменений в структурах угла передней камеры в комбинации с сопутствующей глазной патологией предпочтительна дренажная хирургия для минимизации послеоперационных осложнений и пролонгирования гипотензивного эффекта.

Единого мнения относительно оптимального ведения глаукомы у пациентов с САР практически нет. Проспективное исследование с большим количеством пациентов затруднено из-за редкости заболевания, хотя многоцентровое совместное исследование помогло бы решить эту проблему.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** *A.V. Starostina* — лечение пациента, ведение пациента в послеоперационном периоде, обсуждение результатов лечения, написание текста статьи; *A.V. Sidorova* — обсуждение результатов лечения, осмотр пациента в послеоперационном периоде, редактирование финального варианта текста статьи; *K.S. Burlakov, M.P. Khabazova* — поиск и обработка литературы, обработка данных, написание текста статьи, коррекция текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациента.** От пациента получено письменное согласие на публикацию соответствующей медицинской информации и всех сопровождающих изображений в журнале «Клиническая практика» (дата подписания 12.09.2022).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was funded by S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** *A.V. Starostina* — treatment of patient, examination of patient after the surgery, discussion of the treatment results, manuscript writing; *A.V. Sidorova* — discussion of the treatment results, examination of patient in the postoperative period, editing the final version of the text of the article; *K.S. Burlakov, M.R. Khabazova* — search and processing of literature, data processing, writing the text of the article, text correction. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patient permission.** A written consent was received from the patient to publish the relevant medical information and all accompanying images in the Journal of Clinical Practice (signature date 12.09.2022).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: A theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983;81:736–784.

2. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol.* 1985;29(6):387–409. doi: 10.1016/0039-6257(85)90205-X
3. Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: New perspectives. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):318–322. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300801
4. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet.* 2018; 93:1123–1130. doi: 10.1111/cge.13148
5. Ferguson JG, Hicks EL. Rieger's anomaly and glaucoma associated with partial trisomy 16q. Case report. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(3):323. doi: 10.1001/archophth.1987.01060030037015
6. Lines MA, Kozlowski K, Walter MA. Molecular genetics of Axenfeld-Rieger malformations. *Hum Mol Genet.* 2002;11(10): 1177–1184. doi: 10.1093/hmg/11.10.1177
7. Hjalt TA, Semina EV. Current molecular understanding of Axenfeld-Rieger. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7(25):1–17. doi: 10.1017/S1462399405010082
8. Michels K, Bohnsack BL. Ophthalmological manifestations of Axenfeld-Rieger syndrome: Current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2023;17:819–828. doi: 10.2147/OPHT.S379853
9. Rieger H. Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis. *Z Augenheilkd.* 1935;86:333.
10. Leis LM, Tyler RC, Volkmann Kloss BA, et al. PITX2 and FOXC1 spectrum of mutations in ocular syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(12):1224–1233. doi: 10.1038/ejhg.2012.80
11. Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, Bohnsack BL. Surgical outcomes of glaucoma associated with Axenfeld-Rieger syndrome. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:172. doi: 10.1186/s12886-020-01417-w
12. Hjalt TA, Semina EV, Amendt BA, Murray JC. The Pitx2 protein in mouse development. *Dev Dyn.* 2000;218(1):195–200. doi: 10.1002/(SICI)1097-0177(200005)218:1<195::AID-DVDY17>3.0.CO;2-C
13. Kulak SC, Kozlowski K, Semina EV, et al. Mutation in the RIEG1 gene in patients with iridogoniodysgenesis syndrome. *Hum Mol Genet.* 1998;7(7):1113–1117. doi: 10.1093/hmg/7.7.1113
14. Smith RS, Zabealeta A, Kume T, et al. Haploinsufficiency of the transcription factors FOXC1 and FOXC2 results in aberrant ocular development. *Hum Mol Genet.* 2000;9(7):1021–1032. doi: 10.1093/hmg/9.7.1021
15. Tanwar M, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger syndrome associated with congenital glaucoma and cytochrome P4501B1 gene mutations. *Case Rep Med.* 2010;2010:1–6. doi: 10.1155/2010/212656
16. Ayyala RS, Zurakowski D, Smith JA, et al. A clinical study of the Ahmed glaucoma valve implant in advanced glaucoma. *Ophthalmology.* 1998;105(10):1968–1976. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91049-1
17. Tsai JC, Johnson CC, Kammer JA, Dietrich MS. The Ahmed shunt versus the Baerveldt shunt for refractory glaucoma II: Longer-term outcomes from a single surgeon. *Ophthalmology.* 2006;113:913–917. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.02.029
18. Mandal AK, Pehe N. Early-onset glaucoma in Axenfeld-Rieger anomaly: Long-term surgical results and visual outcome. *Eye.* 2016;30:936–942. doi: 10.1038/eye.2016.66
19. Walton DS. Iridocorneal dysgenesis with glaucoma. In: Epstein DL, editor. Chandler and Grant's Glaucoma. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. P. 501–505.
20. Minckler DS, Francis BA, Hodapp EA, et al. Aqueous shunts in glaucoma: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2008;115(6):1089–1098. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.03.031
21. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5):789–803e782. doi: 10.1016/j.ajo.2011.10.026

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Хабазова Маргарита Робертовна;**

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0002-7770-575X;

eLibrary SPIN: 2736-9089; e-mail: rita.khabazova@mail.ru

Соавторы:

**Старостина Анна Владимировна, к.м.н.;**

ORCID: 0000-0002-4496-0703;

eLibrary SPIN: 7106-2347; e-mail: anna.mntk@mail.ru

**Сидорова Алла Валентиновна;**

ORCID: 0000-0001-9384-6117;

eLibrary SPIN: 2571-9398; e-mail: sidorova@mntk.ru

**Бурлаков Константин Сергеевич;**

ORCID: 0000-0002-4383-0325;

eLibrary SPIN: 1634-1346;

e-mail: konstantin.burlakow@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Margarita R. Khabazova;**

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-7770-575X;

eLibrary SPIN: 2736-9089; e-mail: rita.khabazova@mail.ru

Co-authors:

**Anna V. Starostina, MD, PhD;**

ORCID: 0000-0002-4496-0703;

eLibrary SPIN: 7106-2347; e-mail: anna.mntk@mail.ru

**Alla V. Sidorova;**

ORCID: 0000-0001-9384-6117;

eLibrary SPIN: 2571-9398; e-mail: sidorova@mntk.ru

**Konstantin S. Burlakov;**

ORCID: 0000-0002-4383-0325;

eLibrary SPIN: 1634-1346;

e-mail: konstantin.burlakow@yandex.ru

# СОЧЕТАНИЕ МУКОЦЕЛЕ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА И ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЁЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.А. Ахтанин, А.А. Гоев, К.У. Шукуров, П.В. Марков

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Анализ данных зарубежной и отечественной литературы показывает крайне редкое сочетание мукоцеле червеобразного отростка и калькулёзного холецистита, а выполнение симультанного хирургического лечения в лапароскопическом варианте является оптимальным методом лечения. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение хронического калькулёзного холецистита в сочетании с мукоцеле червеобразного отростка у пациентки 84 лет. Основной жалобой были тянущие боли в правой подвздошной области. Диагноз поставлен на основании основных и дополнительных методов обследования (клиническая картина, ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости). В плановом порядке выполнено симультанное хирургическое вмешательство в объёме лапароскопической аппендэктомии и холецистэктомии. Длительность операции составила 1 час 15 минут. При морфологическом исследовании диагноз калькулёзного холецистита и мукоцеле червеобразного отростка был подтверждён. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки. **Заключение.** Клинический случай показывает, что динамическое наблюдение мукоцеле червеобразного отростка даже у возрастных пациентов с сопутствующей патологией неоправданно, так как в конечном итоге приводит к формированию муцинозной цистаденокарциномы со всеми вытекающими последствиями, поэтому даже при случайном выявлении мукоцеле больной подлежит оперативному лечению. Симультанное хирургическое вмешательство в виде лапароскопической аппендэктомии и холецистэктомии позволяет избавить пациента от двух нозологий и необходимости повторной хирургической операции.

**Ключевые слова:** холецистит; мукоцеле; червеобразный отросток; симультанное хирургическое вмешательство.

## Для цитирования:

Ахтанин Е.А., Гоев А.А., Шукуров К.У., Марков П.В. Сочетание мукоцеле червеобразного отростка и хронического калькулёзного холецистита: клинический случай. *Клиническая практика.* 2023;14(3):119–124. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract529678>

Поступила 04.07.2023

Принята 20.07.2023

Опубликована 30.08.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Мукоцеле червеобразного отростка — редкая нозологическая форма, характеризующаяся неспецифическими клиническими симптомами, но часто имеет бессимптомное течение [1, 2].

Впервые мукоцеле червеобразного отростка было описано австрийским патологоанатомом С.Ф. Rokitansky в 1842 году как водянка червеобразного отростка [3], а термин «мукоцеле» был введён лишь в 1877 году G. Fere и описан им как аппендикулярная дилатация [4].

Сочетание калькулёзного холецистита с мукоцеле червеобразного отростка, согласно данным международной литературы, встречается крайне редко. В доступной нам литературе имеется три

клинических наблюдения мукоцеле червеобразного отростка и холецистита [5–7], тогда как сочетание острого аппендицита с холециститом встречается значительно чаще.

Факторами, способствующими развитию мукоцеле, являются стеноз основания аппендикса и избыточное образование слизи [8]. По данным разных источников, заболевание встречается в 0,2–0,5% всех аппендэктомий [9] и характеризуется кистозным расширением червеобразного отростка вследствие накопления в нём слизистого секрета и нарушения дренирования в толстую кишку [10]. В 10% случаев мукоцеле червеобразного отростка подвергается малигнизации и приводит к грозному осложнению — муцинозной цистаденокарциноме

# A COMBINATION OF MUCOCELE OF THE APPENDIX AND CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS: CASE REPORT

E.A. Akhtanin, A.A. Goev, K.U. Shukurov, P.V. Markov

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** The analysis of the data presented in the foreign and national literature shows that a combination of the appendix mucocele and calculous cholecystitis is extremely rare, and the implementation of simultaneous surgical treatment in the laparoscopic version is the optimal approach.

**Clinical case description.** Here, we present a clinical case of chronic calculous cholecystitis in combination with mucocele of the appendix in an 84-year-old patient. The main complaint was pulling pain in the right iliac region. The diagnosis was made on the basis of the main and additional methods of examination: clinical picture, ultrasound, multispiral computed tomography and magnetic resonance imaging of the abdominal organs. In a planned manner, a simultaneous surgical intervention was performed consisting of laparoscopic appendectomy and cholecystectomy. The operation duration was 1 hour 15 minutes. The morphological examination confirmed the diagnosis of calculous cholecystitis and mucocele of the appendix. The patient was discharged in a satisfactory condition on the 4th day. **Conclusion.** This clinical case shows that the dynamic observation of mucocele of the appendix, even in elderly patients with a comorbid pathology, is unjustified. A simultaneous surgical intervention in the form of laparoscopic appendectomy and cholecystectomy treats the two nosologies and prevents repeated hospitalization and surgery.

**Keywords:** cholecystitis; mucocele; appendix; simultaneous surgical intervention.

## For citation:

Akhtanin EA, Goev AA, Shukurov KU, Markov PV. A Combination of Mucocele of the Appendix and Chronic Calculous Cholecystitis: Case Report. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):119–124. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract529678>

Submitted 04.07.2023

Revised 20.07.2023

Published 30.08.2023

(псевдомиксому брюшины) [11]. Без лечения выживаемость пациентов с распространённой формой псевдомиксомы брюшины не превышает, как правило, 2 лет [12], а пятилетняя выживаемость при комбинированной терапии (циторедуктивное вмешательство + HIPEC-терапия) зависит от степени дифференцировки опухоли и не превышает 57,9% [13].

Согласно морфологической классификации мукоцеле аппендикса, прослеживается этапность развития заболевания: ретенционная киста аппендикса, гиперплазия слизистой, муцинозная цистаденома и муцинозная цистаденокарцинома [14]. В англоязычной литературе термин «муцинозная цистаденокарцинома» представлен термином «полимиксома аппендикса» [15].

В нашей публикации представлено редкое клиническое наблюдение сочетания двух нозологий, описана тактика лечения и показана необходимость выполнения симультанного хирургического лечения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка Я., 84 года, 12.05.2023 поступила в отделение абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России. На момент госпитализации предъявляла жалобы на периодически возникающую боль в правой подвздошной области.

Из анамнеза известно, что в июле 2020 года при диспансерном наблюдении по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациентки выявлены кистозное образование малого таза и калькулёзный холецистит. При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием обнаружены кистозная опухоль червеобразного отростка размером 70×50 мм с наличием кальцинатов в стенке и калькулёзный холецистит (рис. 1). При динамическом наблюдении через 3 года отмечена отрицательная динамика в виде клинической

симптоматики и увеличения в размерах кистозной опухоли. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (апрель 2023 года) показала кистозную опухоль червеобразного отростка размером 106×70 мм с наличием кальцинатов и калькулёзный холецистит (рис. 2).

На онкологическом консилиуме принято решение о симультанном (одномоментном) вмешательстве (лапароскопическая холецистэктомия и аппендэктомия).

### Физикальная диагностика

Общее состояние при поступлении удовлетворительное. Кардиореспираторных нарушений нет. Живот не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания. При пальпации в правой подвздошной области определяется подвижное безболезненное, легко смещаемое образование около 10 см в диаметре.

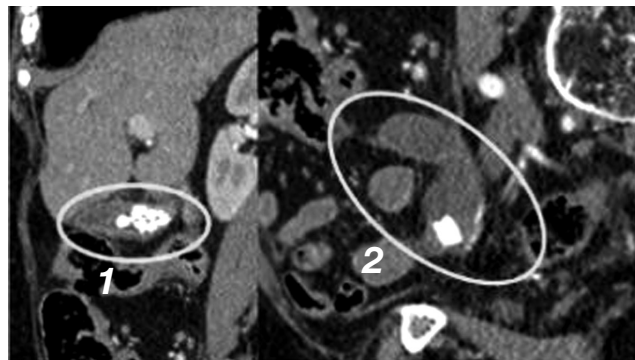
Данные лабораторных исследований без особенностей.

*Предварительный диагноз.* Основной: «Жёлчнокаменная болезнь. Хронический калькулёзный холецистит. Кистозная опухоль червеобразного отростка». Сопутствующий: «Гипертоническая болезнь. Артериальная гипертензия II степени. Высокий риск. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, I функциональный класс».

### Оперативное вмешательство

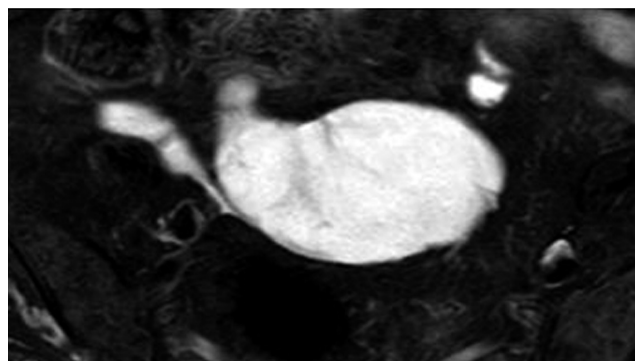
После дообследования и комплексной предоперационной подготовки в плановом порядке выполнено оперативное вмешательство.

Под наркозом произведён параумбиликальный разрез кожи до 2 см, наложен пневмоперитонеум до 13 мм рт.ст. Выполнен троакарный доступ в брюшную полость (10 мм троакар со стилетом). Введена оптическая система. При интраоперационном исследовании выпота и спаечного процесса патологических образований органов брюшной полости не выявлено. Определяется червеобразный отросток, основание последнего не изменено. Отмечается кистозное образование в области верхушки отростка размером до 10 см в диаметре (рис. 3). Установлены два дополнительных троакара (в правом и левом гипогастрии). Выполнена мобилизация червеобразного отростка с пересечением брыжейки аппаратом Ligasure. Основание червеобразного отростка клипировано. Выполнено пересечение отростка с помощью ножниц и монополярной коагуляции. Установлен дополнительный



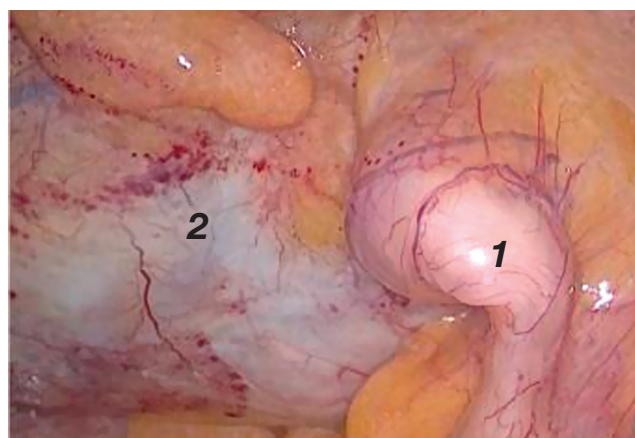
**Рис. 1.** Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: 1 — калькулёзный холецистит; 2 — кистозная опухоль аппендикса диаметром около 7 см.

**Fig. 1.** A Computed tomography scan of the abdominal organs with intravenous contrast: 1 — calculous cholecystitis; 2 — cystic tumor of the appendix with a diameter of about 7 cm.



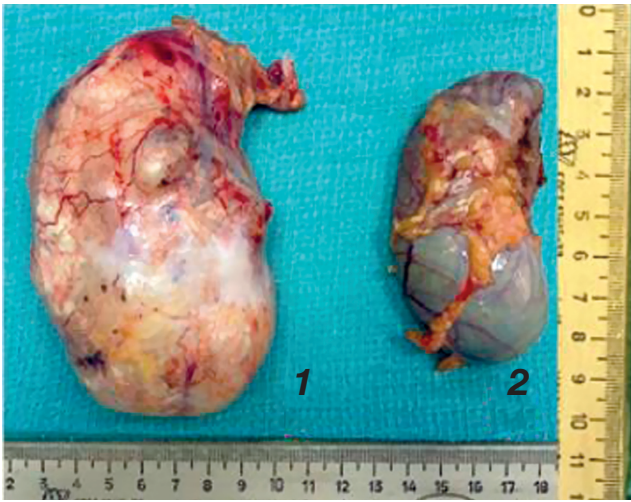
**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости в динамике через 3 года: кистозная опухоль аппендикса диаметром около 10 см.

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of the abdominal organs in the dynamics after 3 years: A cystic tumor of the appendix with a diameter of about 10 cm.



**Рис. 3.** Интраоперационная фотография: 1 — основание червеобразного отростка; 2 — мукоцеле червеобразного отростка.

**Fig. 3.** An intraoperative photograph: 1 — the base of the appendix; 2 — mucocele of the appendix.



**Рис. 4.** Удалённый препарат: 1 — червеобразный отросток с кистозной опухолью (мукоцеле); 2 — желчный пузырь.

**Fig. 4.** The removed preparations: 1 — the removed appendix with a cystic tumor (mucocoele); 2 — the removed gallbladder.

троакар 5 мм в эпигастрии. Выполнена типичная холецистэктомия. Удалённые желчный пузырь и аппендикс с опухолью извлечены из брюшной полости в контейнере (рис. 4). Время операции — 1 час 15 минут.

**Заключение морфологического исследования:** «Аппендикулярная муцинозная опухоль червеобразного отростка, low-grade, без распространения в мезоаппендикс, без признаков прободения серозы (pTis). В крае резекции стенки отростка без признаков наличия опухоли; калькулёзный холецистит».

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 4-е сутки пациентка выписана под наблюдение хирурга по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

### Прогноз

Прогноз пациентки для жизни, здоровья и социальной адаптации, учитывая возраст, объём симультанного вмешательства, а также данные морфологического исследования, является благоприятным. Динамическое наблюдение и оценка состояния жизни и здоровья будут оцениваться при ежегодной диспансеризации: первый год — 1 раз в 6 месяцев, в последующем — 1 раз в год. Объём обследования включает клинический и биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию органов брюшной полости, тотальную колоноскопию.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Предоперационная диагностика мукоцеле червеобразного отростка не представляет сложности и включает такие методы визуализации, как ультразвуковое исследование, колоноскопия, магнитно-резонансная томография и мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием является наиболее информативным методом, позволяющим точно поставить диагноз, а также определить распространённость опухоли по стенке кишки, наличие асцита и возможной перитонеальной диссеминации опухоли [16]. Дифференциальная диагностика проводится с лимфоцелле, гематомами, овариальными кистами, острым аппендицитом и т.д. [17]. Своевременное хирургическое лечение необходимо для предотвращения гангрены, перфорации и малигнизации с последующей псевдомиксомой брюшины, а объём хирургического вмешательства может варьировать от аппендэктомии до циторедуктивных хирургических вмешательств [18].

Симультанное хирургическое лечение мукоцеле червеобразного отростка и калькулёзного холецистита не изучено ввиду малого количества пациентов, что не позволяет провести системный анализ данной категории больных. Эффективность симультанного хирургического вмешательства и излечения двух клинических нозологий одновременно имеет определённые преимущества, такие как отсутствие повторной госпитализации и операции. Однако следует проводить дополнительные исследования с целью расширения горизонтов планирования, диагностики, профилактики и лечения данной категории больных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, динамическое наблюдение мукоцеле червеобразного отростка неоправданно даже у возрастных пациентов с коморбидной патологией. Такие пациенты после дообследования и коррекции соматических заболеваний подлежат хирургическому лечению. В противном случае риск прогрессирования заболевания и развития муцинозной цистаденокарциномы крайне велик.

Мукоцеле встречается крайне редко в клинической практике. Несмотря на это, необходимо помнить о данном заболевании червеобразного

отростка, единственным методом радикального лечения которого является аппендэктомия. Сочетание калькулёзного холецистита и мукоцеле червеобразного отростка является крайне редкой ситуацией. Одновременное симультанное хирургическое лечение данной коморбидной патологии имеет определённые значимые преимущества, такие как отсутствие потребности в повторной госпитализации, операции и реабилитации пациента.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования проведённого исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Е.А. Ахтанин, А.А. Гоев, К.У. Шукуров — лечение пациентов, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи, поисково-аналитическая работа, утверждение окончательного текста; П.В. Марков — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования, редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациента.** От пациента (законного представителя) получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая электронную версию (дата подписания 15.05.2023).

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** E.A. Akhtanin, A.A. Goev, K.U. Shukurov — treatment of patients, processing and discussion of the results of the study, writing the manuscript, search and analytical work; P.V. Markov — management of patient treatment and discussion of the results of the study. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version

to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patient permission.** A voluntary written informed consent was obtained from the patient (legal representative) to publish his images in a medical journal, including its electronic version (date of signing 15.05.2023).

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park KJ, Choi HJ, Kim SH. Laparoscopic approach to mucocele of ap pendiceal mucinous cystadenoma: Feasibility and short-term outcomes in 24 consecutive cases. *Surgical Endoscopy*. 2015;29(11):3179–3183. doi: 10.1007/s00464-014-4050-4
2. Khemir A, Ben Brahim E. Appendiceal mucocele. *Ann Pathol*. 2020;40(6):495. doi: 10.1016/j.annpat.2020.08.002
3. Rokitansky CF. A manual of pathologica anatomy. Vol. 2. English translation of the Vienna edition. Philadelphia: Blancard and Lea; 1855. P. 89.
4. Mazure CJ, Ramírez-Plazam CP, Valle Carbajo M, Santoyo J. Mucocele apendicular gigante. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2009;101:439–451. doi: 10.4321/s1130-01082009000600018
5. Stoianov Kh, Iuliiianov A, Vülchev D, Karashmalükov A. A rare case of acute cholecystitis combined with a mucocele of the appendix. *Khirurgiia (Sofia)*. 1998;51(2):51–52.
6. De la Fuente-Lira M, Rocha-Guevara ER, Márquez-Rocha ML, et al. Appendiceal mucocele and gangrenous cholecystitis. *Cir Cir*. 2006;74(4):273–277.
7. Valli B. Appendicular mucocele: On a clinical case with acute pseudocholecystitic symptoms. *Acta Chir Ital*. 1969; 25(3):331–334.
8. Válek V, Bartušek D, Svoboda M, et al. Appendiceal mucocele: A radiologists view. *Rozhl Chir*. 2021;100(6):266–270. doi: 10.33699/PIS.2021.100.6.266-270
9. Mouden MA, Laalim SA. A huge appendiceal mucocele. *Pan Afr Med J*. 2022;43:123. eCollection 2022. doi: 10.11604/pamj.2022.43.123.33175
10. Кригер А.Г., Федоров А.В., Воскресенский П.К., Сажин А.В. Аппендицит. Москва: Медпрактика-М, 2018. 256 с. [Krieger AG, Fedorov AV, Voskresensky PK, Sazhin AV. Appendicitis. Moscow: Medpraktika-M; 2018. 256 p. (In Russ).]
11. Tarcoveanu E, Vasilescu A, Hee RV, et al. Appendicular mucocele: Possibilities and limits of laparoscopy. Brief series and review of the literature. *Chirurgia (Bucur)*. 2015; 110(6):530–537.
12. Слабакова Е.Н. Случаи редких заболеваний червеобразного отростка // *Региональный вестник Востока*. 2010. № 3. С. 96–99. [Slabakova EN. Cases of rare diseases of the appendix. *Regional'nyi vestnik Vostoka*. 2010;(3):96–99. (In Russ).]
13. Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei after cytoreductive surgery. Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) and the French National Registry of Rare Peritoneal Surface Malignancies (RENAPE). *JAMA Surg*. 2021;156(3):e206363. doi: 10.1001/jamasurg.2020.6363
14. Ruiz-Tovar J, Teruel DG, Casticeiras VM. Mucocele of the appendix. *World J Surg*. 2007;31(3):542–550. doi: 10.1007/s00268-006-0454-1
15. Ветшев Ф.П., Осминин С.В., Чесарев А.А., и др. Лапароскопическая аппендэктомия при муцинозной цистаденоме червеобразного отростка // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019. № 4. С. 61–65. [Vetshev FP, Osminin SV, Chesarev AA, et al. Laparoscopic appendectomy for mucinous cyst adenoma of the appendix. *N.I. Pirogov Journal of Surgery*. 2019;(4):61–65. (In Russ).] doi: 10.17166/hirurgia20190416



16. Колганова И.П., Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г., и др. Компьютерно-томографическая семиотика мукоцеле червеобразного отростка (клиническое наблюдение) // *Медицинская визуализация*. 2013. № 4. С. 67–74. [Kolganova IP, Buryakina SA, Karmazanovsky GG, et al. CT Semiotics of mucocele of the appendix (case report). *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2013;(4):67–74. (In Russ).]
17. Hunsaker JC. Aquin review of appendicitis: Routine, complicated, and mimics. *Emerg Radiol*. 2023;30(1):107–117. doi: 10.1007/s10140-022-02098-2
18. Şentürk M, Yavuz Y, Alkan S, Kafadar MT. The investigation of 14 appendiceal mucocele cases encountered in 4850 appendectomy patients. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(2):701–705. doi: 10.1007/s12029-020-00462-4

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Ахтанин Евгений Александрович**, к.м.н., н.с.;  
адрес: Россия, 115093, Москва,  
ул. Большая Серпуховская, д. 27;  
ORCID: 0000-0002-1543-6419;  
eLibrary SPIN: 8633-9555; e-mail: ahtanin.evgenii@mail.ru

Соавторы:

**Гоев Александр Александрович**, к.м.н., м.н.с.;  
ORCID: 0000-0001-9526-4604;  
eLibrary SPIN: 9228-4380; e-mail: a\_goev@mail.ru

**Шукуров Комилджон Усмонович**, аспирант;  
ORCID: 0000-0002-5109-0056;  
eLibrary SPIN: 3124-3532; e-mail: shukurovku@gmail.com

**Марков Павел Викторович**, д.м.н.;  
ORCID: 0000-0002-9074-5676;  
eLibrary SPIN: 6808-9492; e-mail: pvmarkov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Evgeny A. Akhtanin**, MD, PhD, Research Associate;  
address: 27 Bol'shaya Serpukhovskaya street,  
115093 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-1543-6419;  
eLibrary SPIN: 8633-9555; e-mail: ahtanin.evgenii@mail.ru

Co-authors:

**Aleksander A. Goev**, MD, PhD, Junior Research Associate;  
ORCID: 0000-0001-9526-4604;  
eLibrary SPIN: 9228-4380; e-mail: a\_goev@mail.ru

**Komildzhon U. Shukurov**, Graduate Student;  
ORCID: 0000-0002-5109-0056;  
eLibrary SPIN: 3124-3532; e-mail: shukurovku@gmail.com

**Pavel V. Markov**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-9074-5676;  
eLibrary SPIN: 6808-9492; e-mail: pvmarkov@mail.ru