

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Наименование издания:
«Инновационная
медицина Кубани»

Учредитель и издатель:
ГБУЗ «НИИ – Краевая клини-
ческая больница № 1 имени
профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохра-
нения Краснодарского края

Адрес учредителя и издателя:
350086, Краснодар,
ул. 1 Мая, 167

Адрес редакции:
350086, Краснодар,
ул. Российская, 140,
тел. (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.ru

Журнал «Инновационная ме-
дицина Кубани» зарегистри-
рован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
09.12.2015 г.

Регистрационный номер:
Эл № ФС77-83025
от 31 марта 2022 г.
Периодичность издания:
4 раза в год

Ответственный редактор:
С.А. Шевчук
imk-journal@mail.ru

Редактор, переводчик:
Н.В. Кравченко
kkb1research@miackuban.ru

Цена свободная

Сайт
<https://www.innovmedkub.ru>

Редакция журнала сообщает,
что в издании соблюдаются
принципы международной
организации «Комитет по из-
дательской этике» (Committee
on Publication Ethics – COPE).
Ответственность за достовер-
ность информации в реклам-
ных материалах несут рекла-
модатели.
Журнал включен в националь-
ную информационно-аналити-
ческую систему – Российский
индекс научного цитирования
(РИНЦ) и зарегистрирован в На-
учной электронной библиотеке
eLIBRARY.RU, лицензионный
договор № 444-08/2016

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 9, № 4

2024

DOI: 10.35401/2541-9897

Главный редактор:

В.А. Порханов – д. м. н., проф., акад. РАН, Научно-исследовательский институт –
Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (НИИ – ККБ № 1),
Краснодар, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Дж. Колиакос, д. м. н., проф., Университет Аристотеля в Сало-
никах, Салоники, Греция
Дж. Бионди-Зоккаи, д. м. н., проф., Римский университет
«Сапиенца», Латина, Италия
А.А. Авагимян, к. м. н., Ереванский государственный меди-
цинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения
А. Пиччиариелло, д. м. н., проф., Университет им. Альдо
Моро в Бари, Бари, Италия
Ж. Лиу, д. м. н., проф., Китайская академия медицинских наук
и Медицинский колледж Пекинского союза, Пекин, Китай
Ж. Массард, д. м. н., проф., Люксембургский университет,
Люксембург, Люксембург
Г. Варела, д. м. н., проф., Институт биомедицинских иссле-
дований Саламанки, Саламанка, Испания
П. Филосо, д. м. н., проф., Туринский университет, Турин,
Италия
Н.В. Погосова, д. м. н., проф., Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Российская Федерация
М. Риццо, д. м. н., проф., Университет Палермо, Палермо,
Италия
Н. Мохаммадифард, д. м. н., Исфаханский университет меди-
цинских наук, Исфахан, Иран
М. Шейбани, д. фарм. н., Иранский университет медицин-
ских наук, Тегеран, Иран
Е.Д. Космачева, д. м. н., проф., заместитель главного врача,
НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация
Г.Г. Музлаев, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Рос-
сийская Федерация
А.А. Афаунов, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар,
Российская Федерация
А.А. Воротников, д. м. н., проф., Ставропольский государ-
ственный медицинский университет, Ставрополь, Россий-
ская Федерация
А.Н. Блаженко, д. м. н., проф., Кубанский государственный
медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
Е.В. Болотова, д. м. н., проф., Кубанский государственный ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
М.А. Барабанова, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар,
Российская Федерация

Н.Е. Иванова, д. м. н., проф., Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург,
Российская Федерация
А.А. Грицкевич, д. м. н., проф., Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Мос-
ква, Российская Федерация
М.И. Коган, д. м. н., проф., Ростовский государственный меди-
цинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
В.Л. Медведев, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар,
Российская Федерация
В.В. Голубцов, д. м. н., проф., Кубанский государственный
медицинский университет, Краснодар, Российская Феде-
рация
А.В. Поморцев, д. м. н., проф., Кубанский государственный
медицинский университет, Краснодар, Российская Феде-
рация
И.М. Быков, д. м. н., проф., Кубанский государственный ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
Ю.П. Малышев, д. м. н., проф., Кубанский государственный
медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
В.А. Жихарев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Россий-
ская Федерация
М.И. Быков, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская
Федерация
А.Г. Барышев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Россий-
ская Федерация
Л.В. Шульженко, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар,
Российская Федерация
К.О. Барбухатти, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар,
Российская Федерация
А.Н. Федорченко, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Рос-
сийская Федерация
Е.Ф. Филиппов, д. м. н., Кубанский государственный меди-
цинский университет, Краснодар, Российская Федерация
В.В. Ткачев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская
Федерация
И.С. Поляков, к. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Россий-
ская Федерация
В.П. Леонов, к. т. н., доцент, научный центр «Биостатис-
тика», Анапа, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.А. Бокерия, д. м. н., проф., акад. РАН, Национальный ме-
дицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация
Р.С. Акчурина, д. м. н., проф., Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии, Москва, Россий-
ская Федерация
И.И. Затевахин, д. м. н., проф., акад. РАН, Российский наци-
ональный исследовательский медицинский университет им.
Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
С.Ф. Гончаров, д. м. н., проф., акад. РАН, Всероссийский центр
медицины катастроф «Защита», Москва, Российская Федерация
М.Ш. Хубутия, д. м. н., проф., акад. РАН, Научно-исследова-
тельский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовско-
го, Москва, Российская Федерация
И.Н. Пронин, д. м. н., проф., член-корр. РАН, Национальный
медицинский исследовательский центр нейрохирургии
им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация
В.Е. Синицын, д. м. н., проф., Московский государственный уни-
верситет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

П.К. Яблонский, д. м. н., проф., Санкт-Петербургский на-
учно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
Санкт-Петербург, Российская Федерация
П.В. Царьков, д. м. н., проф., Первый Московский государ-
ственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация
В.Д. Паршин, д. м. н., проф., член-корр. РАН, Российский
научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва,
Российская Федерация
И.Е. Тюрин, д. м. н., проф., Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования, Москва,
Российская Федерация
С.Н. Алексеенко, д. м. н., Кубанский государственный ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
Р. Флорес, д. м. н., проф., Больница Маунт Синай, Нью-
Йорк, США
П. Голдстроу, д. м. н., проф., Королевская больница Бромп-
тона, Национальный институт лечения заболеваний серд-
ца и легких, Лондон, Великобритания

Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих научных изданий, в которых должны быть опубликованы основ-
ные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban

Founder and publisher:
Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional Clinical
Hospital No. 1, Ministry
of Health of Krasnodar Region

Address: ulitsa 1 Maya 167,
Krasnodar, 350086, Russian
Federation

Editorial office:
ulitsa Rossiyskaya 140,
Krasnodar, 350086, Russian
Federation
Phone: +7 (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.ru

Innovative Medicine of Kuban
was registered in the Federal
Service for Supervision of
Communications, Information
Technology and Mass Media
on December 9, 2015

Registration number:
El No. FS77-83025
dated March 31, 2022
Published quarterly

Executive editor:
Svetlana A. Shevchuk
imk-journal@mail.ru

Editor, translator:
Nina V. Kravchenko
kkb1research@miackuban.ru

Website:
<https://www.innovmedkub.ru>

The Editorial Board of the Innovative Medicine of Kuban follows the principles and standards of Committee on Publication Ethics (COPE).

The advertisers are responsible for the accuracy of any advertising information.

The Journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and registered in the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU, the license agreement No. 444-08/2016.

Innovative Medicine of Kuban

Innovatsionnaya meditsina Kubani

Scientific and Practical Journal

Vol. 9 No. 4

2024

DOI: 10.35401/2541-9897

Editor in Chief:

Vladimir A. Porhanov, Professor, Dr. Sci. (Med.),
Member of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

George Koliakos, Dr. Sci. (Med.), Professor, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Giuseppe Biondi-Zoccai, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sapienza University of Rome, Latina, Italy

Ashot A. Avagimyan, Cand. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

Arcangelo Picciariello, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy

Zheng Liu, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

Gilbert Massard, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Luxembourg, Luxembourg

Gonzalo Varela, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute for Biomedical Research of Salamanca, Salamanca, Spain

Pier L. Filosso, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Turin, Turin, Italy

Nana V. Pogossova, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

Manfredi Rizzo, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Palermo, Palermo, Italy

Noushin Mohammadifard, Dr. Sci. (Med.), Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Mohammad Sheibani, Dr. Sci. (Pharm.), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Gerasim G. Muzlaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Asker A. Afaunov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Alexander A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Alexander N. Blazhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Marianna A. Barabanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Natalya E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Renat S. Akchurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Igor I. Zatevakhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Sergey F. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, All-Russian Centre for Disaster Medicine "Zaschita", Moscow, Russian Federation

Mogeli Sh. Khubutia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Igor N. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Raja M. Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

Alexander A. Gritskovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Yuriy P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Mikhail I. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Kirill O. Barbukhaty, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Alexey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific Center "Biostatistika", Anapa, Russian Federation

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Raja M. Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

Alexander A. Gritskovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Yuriy P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Mikhail I. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Kirill O. Barbukhaty, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Alexey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific Center "Biostatistika", Anapa, Russian Federation

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Raja M. Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

Alexander A. Gritskovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Yuriy P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Mikhail I. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Kirill O. Barbukhaty, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Alexey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific Center "Biostatistika", Anapa, Russian Federation

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Raja M. Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

Alexander A. Gritskovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Yuriy P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Mikhail I. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Kirill O. Barbukhaty, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Alexey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific Center "Biostatistika", Anapa, Russian Federation

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Raja M. Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

Alexander A. Gritskovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Yuriy P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vasiliy A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Mikhail I. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Kirill O. Barbukhaty, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Alexey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Vyacheslav V. Tkache

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Р.А. Ибадов, О.Д. Эшонходжаев, С.Х. Ибрагимов, Б.Ф. Тургунов ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ РАСШИРЕННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЛЕГКИХ	7
Е.Л. Бокерия, Н.Е. Яннаева, А.Н. Сенча, П.В. Метелкин, О.В. Юрченко ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ФЕТАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ	14
А.В. Поморцев, М.Н. Карахалис, Н.В. Кривоносова, К.Ф. Голосеев МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД (МРТ И УЗИ) В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА ПЛОДА	21
С.Б. Богданов, В.А. Аладьина, М.Л. Муханов, С.Л. Зайцева, В.С. Дутов, Д.С. Захеряева ОСОБЕННОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАН ПОЛНОСЛОЙНЫМИ КОЖНЫМИ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ	30
Г.А. Ермакова, И.М. Быков, К.А. Попов, М.А. Попова, А.Г. Завгородняя, А.Н. Курзанов, Е.Е. Есауленко СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ И ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ	38
А.А. Давуд ИЛЛЮСТРАЦИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ДНК И ИХ ЧАСТОТ В ГЕНЕ MER2 У ДЕСЯТИ ВИДОВ CANDIDA	44
С.С. Саенко, Д.Б. Гиллер, Г.В. Щербакова, О.Ш. Кесаев, В.В. Короев, И.И. Мартель, И.И. Ениленис, З.В. Алборова, С.В. Смердин, А.Э. Эргешов ТРУДОВАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ	54
В.П. Дербилова, Р.А. Виноградов, Ю.Н. Захаров, В.Г. Борисов, Э.Э. Хетеева, Э.Р. Виноградова, О.М. Мещерякова, В.А. Гагин, Е.И. Зяблова, А.Г. Барышев ИЗМЕНЕНИЯ ГЕОМЕТРИИ И ГЕМОДИНАМИКИ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАТОМИИ	60
А.О. Исмати, В.Д. Аносов, С.Э. Мамараджабов АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ: ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ	68

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, П.Ю. Игнатенко, В.В. Малюков, М.З.И. Пранджол, Е.С. Зиновкина МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ПЕРЕЛОМА ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У КРЫС	77
А.Ю. Григорьян, Е.С. Мишина, Т.Н. Кудрявцева, С.А. Ефанов, Л.Г. Климова, Б.С. Суковатых, Н.Н. Григорьев ПЕРЕВЯЗОЧНЫЙ МАТЕРИАЛ С ГАЛОХРОМНЫМ КРАСИТЕЛЕМ КАК ИНФОРМАЦИОННЫЙ РЕСУРС В МОНИТОРИНГЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА	85
К.И. Мелконян, Т.В. Русинова, Е.С. Запорожская-Абрамова, Е.А. Солоп, И.И. Карташевский, С.А. Кнышова, О.Н. Рисованная КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ ПУЛЬПЫ ЗУБА В КАЧЕСТВЕ НОВОГО БИОМАТЕРИАЛА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПУЛЬПО-ДЕНТИННОГО КОМПЛЕКСА	93

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Г.А. Забунян, А.А. Мартиросян, А.Г. Барышев, В.А. Порханов РОЛЬ РЕКОНСТРУКЦИИ НИЖНЕГО ВЕКА В ПОЛНОЦЕННОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ	101
--	-----

ОБЗОРЫ

Н.Е. Кострыгин, Д.А. Валякис, Д.С. Чумаченко, В.В. Половинкин

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ВНЕ МИЛАНСКИХ КРИТЕРИЕВ: ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ (ЧАСТЬ II) 106

В.Ю. Дынько, С.А. Габриэль, А.К. Мамишев, В.С. Крушельницкий, В.В. Кулагин, А.Д. Грицай

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТРАНСПАПИЛЛЯРНОЙ ХОЛАНГИОСКОПИИ В ЛЕЧЕНИИ
СЛОЖНОГО ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА 113

**Р.М. Ахмедов, В.В. Константинова, А.Б. Вац, А.С. Журов, Ю.В. Семилетова, А.А. Олчонова,
А.М. Белоусов, Е.М. Бит-Сава, Г.А. Дашян**

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ БИОПСИИ
СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И АКСИЛЛЯРНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ 120

**А.А. Авагимян, М. Шейбани, А.И. Трофименко, Е.Е. Лысов, Ф.М. Хамидова, А.З. Азнаурян, Л.М. Сукиасян,
К.Т. Саакян, Т.Р. Геворгян, М.Р. Татоян, Г.Л. Мкртчян, Г.Л. Мелтонян, А.Р. Петросян, Л.А. Мартемьянова,
Р.Р. Петросян, О.И. Уразова, Н.В. Погосова, Н. Саррафзадеган**

ПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА
В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (ЧАСТЬ 1) 126

ЛЕКЦИИ

Е.И. Зяблова, Е.Ю. Кривицкая, И.Г. Воронова

ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ 136

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Ravshan A. Ibadov, Otabek D. Eshonkhodjaev, Sardor Kh. Ibragimov, Bahodir F. Turgunov EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS FOLLOWING EXTENSIVE LUNG SURGERY	7
Ekaterina L. Bokerija, Natalia E. Yannaeva, Alexander N. Sencha, Petr V. Metelkin, Oxana V. Yurchenko ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN FETAL ECHOCARDIOGRAPHY	14
Alexey V. Pomortsev, Mark N. Karakhalis, Natalia V. Krivonosova, Konstantin F. Goloseev MULTIMODAL APPROACH (MRI AND ULTRASONOGRAPHY) TO THE DIAGNOSIS OF FETAL CONGENITAL HEART DISEASES	21
Sergei B. Bogdanov, Valeriya A. Aladina, Mikhail L. Mukhanov, Sophia L. Zaitseva, Viktor S. Dutov, Diana S. Zakeryaeva PECULIARITIES OF IMPROVING SURGICAL TREATMENT OF WOUNDS WITH FULL-THICKNESS SKIN AUTOGRAFTS	30
Galina A. Ermakova, Iliya M. Bykov, Konstantin A. Popov, Munya A. Popova, Anna G. Zavgorodnyaya, Anatoliy N. Kurzanov, Elena E. Esaulenko SERUM AND ORAL FLUID LEVELS OF PROTEIN MARKERS AND HORMONES IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME	38
Ali A. Dawood ILLUSTRATION OF THE DISTRIBUTION OF DNA SEQUENCES AND THEIR FREQUENCIES WITHIN THE MEP2 GENE ACROSS TEN CANDIDA SPECIES	44
Sergey S. Saenko, Dmitry B. Giller, Galina V. Shcherbakova, Oleg Sh. Kesaev, Vadim V. Koroev, Ivan I. Martel, Inga I. Enilenis, Zarina V. Alborova, Sergey V. Smerdin, Atadzhan E. Ergeshov OCCUPATIONAL REHABILITATION FOLLOWING SURGERY FOR MULTIDRUG-RESISTANT AND EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS	54
Viktoriya P. Derbilova, Roman A. Vinogradov, Yury N. Zakharov, Vladimir G. Borisov, Elina E. Kheteeva, Elvira R. Vinogradova, Olga M. Meshcheryakova, Vladimir A. Gagin, Elena I. Zyablova, Aleksandr G. Baryshev CHANGES IN GEOMETRY AND HEMODYNAMICS AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY	60
Amir O. Ismati, Viktor D. Anosov, Sobirjon E. Mamarajabov ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS FOR MORTALITY IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL BLEEDING: APPLICATION OF MACHINE LEARNING TOOLS	68

EXPERIMENTAL RESEARCH

Dmitry A. Zinovkin, Vladimir I. Nikolaev, Natallya V. Chueshova, Nataliya N. Veyalkina, Pavel Yu. Ignatenko, Vadim V. Malyukov, Md Zahidul I. Pranjol, Ekaterina S. Zinovkina MODELING OF HEALING OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF LONG TUBULAR BONES IN RATS	77
Arsen Yu. Grigoryan, Ekaterina S. Mishina, Tatyana N. Kudryavtseva, Sergey A. Efanov, Lyudmila G. Klimova, Boris S. Sukovatykh, Nikolay N. Grigoriev DRESSING MATERIAL WITH HALOCHROMIC DYE AS AN INFORMATION SOURCE IN WOUND HEALING MONITORING	85
Karina I. Melkonian, Tatyana V. Rusinova, Ekaterina S. Zaporozhskaya-Abramova, Elizaveta A. Solop, Igor I. Kartashevskiy, Sofiya A. Knyshova, Olga N. Risovannaya COMPREHENSIVE EVALUATION OF DECELLULARIZED DENTAL PULP AS A NEW BIOMATERIAL FOR REGENERATION OF THE PULP-DENTIN COMPLEX	93

CASE REPORTS

Grant A. Zabunyan, Alexander A. Martirosyan, Aleksandr G. Baryshev, Vladimir A. Porhanov ROLE OF LOWER EYELID RECONSTRUCTION IN COMPLETE FUNCTIONAL REHABILITATION	101
--	-----

REVIEWS

Nikita E. Kostrygin, Denis A. Valyakis, Dmitry S. Chumachenko, Vadim V. Polovinkin

LIVER TRANSPLANT BEYOND THE MILAN CRITERIA: DISTANT METASTASES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA (PART II) 106

Victor Yu. Dynko, Sergey A. Gabriel, Adam K. Mamishev, Vladimir S. Krushelnitsky, Vyacheslav V. Kulagin, Alisa D. Gritsay

POSSIBILITIES OF PERORAL TRANSPAPILLARY CHOLANGIOSCOPY IN TREATMENT OF COMPLEX CHOLEDOCHOLITHIASIS 113

Ruslan M. Akhmedov, Valeria V. Konstantinova, Anna B. Vats, Aleksandr S. Zhurov, Yulia V. Semiletova, Alina A. Olchonova, Aleksandr M. Belousov, Elena M. Bit-Sava, Garik A. Dashyan

MODERN ENDOSCOPIC APPROACHES TO VIDEO-ASSISTED SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AND AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION: A REVIEW 120

Ashot A. Avagimyan, Mohammad Sheibani, Artem I. Trofimenko, Evgenii E. Lysov, Farida M. Khamidova, Anahit Z. Aznauryan, Lilit M. Sukiasyan, Karmen T. Sahakyan, Tamara R. Gevorgyan, Marina R. Tatoyan, Gayane L. Mkrtchyan, Goharik L. Meltonyan, Anna R. Petrosyan, Ludmila A. Martemyanova, Ruzanna R. Petrosyan, Olga I. Urazova, Nana V. Pogosova, Nizal Sarrafzadegan

PROTECTIVE POTENTIAL OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS IN INTERNAL MEDICINE (PART 1) 126

LECTURES

Elena I. Zyablova, Elena Yu. Krivitskaya, Irina G. Voronova

PULMONARY COMPLICATIONS OF CANCER THERAPY 136



Early Postoperative Complications Following Extensive Lung Surgery

©Ravshan A. Ibadov, Otabek D. Eshonkhodjaev, Sardor Kh. Ibragimov*, Bahodir F. Turgunov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

* Sardor Kh. Ibragimov, Scopus *h*-index 2, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik halqa yo'li ko'chasi, 10, Tashkent, 100115, Uzbekistan, dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Received: September 12, 2024. Received in revised form: October 23, 2024. Accepted: October 28, 2024.

Abstract

Background: Extensive surgical procedures play a key role in treatment of various lung diseases. Nevertheless, these complex procedures are associated with a high risk of early postoperative complications.

Objective: To evaluate outcomes of the early postoperative period in patients with various lung diseases and determine risk factors for postoperative complications.

Material and methods: We analyzed postoperative complications in 377 patients who underwent extensive lung surgery. The mean age was 45.7 ± 5.2 years. The majority of patients (56.0%) had malignant or benign lung tumors. Lobectomy was the most common type of surgery. Pneumonectomy accounted for 26.5%.

Results: The overall rate of cardiovascular complications was 8.2%. The highest number of complications was observed after right-sided pneumonectomy (21.7%). Respiratory complications after right-sided pneumonectomy accounted for 34.8%. Lobectomy and bilobectomy had lower rates of complications (4.4% and 6.3%, respectively). The highest number of systemic complications was also recorded after right-sided pneumonectomy (23.9%), whereas lobectomy had a lower risk (4.4%). Patients with primary lung tumors had significantly more complications (32.2%) compared with patients without cancer (10.8%). The main risk factors were male gender (odds ratio [OR], 1.6; 95% CI, 1.1-2.2; $P=.032$), age ≥ 60 years (OR, 1.9; 95% CI, 1.5-2.6; $P=.001$), smoking (OR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.5; $P=.019$), C-reactive protein level >3 mg/dL (OR, 1.8; 95% CI, 1.1-2.7; $P=.015$) and forced expiratory volume in the first second of expiration (FEV_1) $<60\%$ (OR, 1.5; 95% CI, 1.1-2.2; $P=.042$), surgery duration ≥ 180 minutes (OR, 1.8; 95% CI, 1.3-2.3; $P=.002$), and anesthesia without additional epidural analgesia (OR, 1.5; 95% CI, 1.2-2.1; $P=.007$).

Conclusions: The complication rate after extensive lung surgery was 22.8%, with the highest rate after right-sided pneumonectomy (4.8%). Respiratory complications predominated (14.1%): hydrothorax/pneumothorax (5.0%), acute respiratory distress syndrome (4.2%), pneumonia (2.9%), and ventilator-associated tracheobronchitis (2.1%). The main risk factors were male gender, age ≥ 60 years, smoking, $FEV_1 < 60\%$, long surgery, no epidural analgesia, and high crystalloid infusion rate.

Keywords: lung surgery, early postoperative period, respiratory complications, cardiovascular complications, systemic complications, risk factors

Cite this article as: Ibadov RA, Eshonkhodjaev OD, Ibragimov SKh, Turgunov BF. Early postoperative complications following extensive lung surgery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):7–13. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-7-13>

Осложнения раннего послеоперационного периода после расширенных хирургических вмешательств на легких

©Р.А. Ибадов, О.Д. Эшонходжаев, С.Х. Ибрагимов*, Б.Ф. Тургунов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

* С.Х. Ибрагимов, *h*-индекс в Scopus 2, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули 10, dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Поступила в редакцию 12 сентября 2024 г. Исправлена 23 октября 2024 г. Принята к печати 28 октября 2024 г.

Резюме

Актуальность: Расширенные хирургические вмешательства играют ключевую роль в лечении различных заболеваний легких, однако эти сложные процедуры связаны с высоким риском ранних послеоперационных осложнений.

Цель: Оценить результаты раннего послеоперационного периода хирургического лечения больных различными заболеваниями легких с определением факторов риска развития послеоперационных осложнений.



Материалы и методы: Представлены результаты анализа послеоперационных осложнений у 377 пациентов, перенесших расширенные операции на легких. Средний возраст составил $45,7 \pm 5,2$ года. Большая часть пациентов (56,0%) имела злокачественные или доброкачественные опухоли легких. Наиболее часто проводились лобэктомии. Пневмонэктомии составили 26,5%.

Результаты: Общая частота кардиоваскулярных осложнений составила 8,2%. Наибольшее количество наблюдалось после пневмонэктомии справа (21,7%). Респираторные осложнения после пневмонэктомии справа составили 34,8%. Лобэктомии и билобэктомии имели меньшую частоту осложнений (4,4 и 6,3% соответственно). Наибольшее количество системных осложнений зафиксировано также после пневмонэктомии справа (23,9%), тогда как лобэктомии имели меньший риск (4,4%). У пациентов с первичной опухолью легких наблюдалось значительно больше осложнений (32,2%) по сравнению с пациентами без онкологии (10,8%). Основными факторами риска были: мужской пол (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,1–2,2, $p=0,032$), возраст ≥ 60 лет (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,5–2,6, $p=0,001$) и курение (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,2–2,5, $p=0,019$), СРБ > 3 мг/дл (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1–2,7, $p=0,015$) и ОФВ1 $< 60\%$ (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1–2,2, $p=0,042$), продолжительность операции ≥ 180 мин (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,3–2,3, $p=0,002$), проведение анестезии без дополнительной эпидуральной анальгезии (ОШ=1,5; 95% ДИ 1,2–2,1; $p=0,007$).

Заключение: Частота осложнений после расширенных хирургических вмешательств на легких составила 22,8%, с наибольшим количеством после правосторонней пневмонэктомии (4,8%), где респираторные осложнения преобладали (14,1%), включая гидроторакс/пневмоторакс (5,0%), ОРДС (4,2%), пневмонию (2,9%) и трахеобронхит, ассоциированный с искусственной вентиляцией легких (2,1%), а основными факторами риска были мужской пол, возраст ≥ 60 лет, курение, ОФВ1 $< 60\%$, длительная операция, отсутствие эпидуральной анальгезии и высокая скорость инфузии кристаллоидов.

Ключевые слова: хирургия легких, ранний послеоперационный период, респираторные осложнения, кардиоваскулярные осложнения, системные осложнения, факторы риска

Цитировать: Ибадов Р.А., Эшонходжаев О.Д., Ибрагимов С.Х., Тургунов Б.Ф. Осложнения раннего послеоперационного периода после расширенных хирургических вмешательств на легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):7–13. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-7-13>

Introduction

Despite high risk and potential significant early postoperative complications, especially in cases of malignant and benign tumors, extensive lung surgical procedures, such as lobectomy, pneumonectomy, and complex resections, generally demonstrate favorable short-term and long-term outcomes, with a 5-year survival rate of 60% to 70%.¹⁻³

Recent studies showed that pneumonectomy has a 5-year overall survival rate of 65.4%. Furthermore, an analysis of 145 patients who underwent pneumonectomy for malignant tumors revealed a 30-day complication rate of 41.4% and a 30-day mortality of 8.3%.^{1,2,4} Studies in patients with non-small cell lung cancer demonstrated that pneumonectomy significantly improves both overall and cancer-specific survival compared with nonsurgical treatment.³

The early postoperative period (typically the first 30 days after surgery) is a critical time when patients are particularly vulnerable to complications, such as respiratory failure, infections, and cardiovascular disorders. Early detection and effective treatment of these complications are crucial for improving recovery and ensuring the best outcomes for patients undergoing extensive lung surgery.

The main risk factors for complications are cardiovascular comorbidities, the leading cause of complications with an incidence of 54.2%.² Emergency hospitalizations and systemic postoperative complications also often contribute to adverse outcomes.⁴ Despite the high risks, extensive lung surgical procedures remain a viable option, particularly for certain tumor types and stages. The key to achieving optimal outcomes is careful patient selection and proper management.

Despite significant advancements in surgery, anesthesiology, and postoperative care, the rate of early postoperative complications remains high. This study aims to analyze the most common complications following extensive lung sur-

gery, identify risk factors for postoperative complications, and assess the effectiveness of existing prevention and treatment methods. Understanding these factors is essential for optimizing postoperative care and reducing the complication rate in patients who underwent thoracic surgery.

Methods

We retrospectively analyzed clinical data of 377 patients who underwent extensive surgery for various lung diseases at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan) between January 2009 and December 2022.

The mean age of the patients was 45.7 ± 5.2 years. Of all patients, 46.2% ($n=174$) were men, and 53.8% ($n=203$) were women. The majority (56.0%, $n=211$) had malignant or benign lung tumors. The second most common disease was bronchiectasis (22.8%, $n=86$), followed by echinococcosis (17.0%, $n=64$). Bronchial disorders accounted for only 4.2% ($n=16$).

The most common comorbidity was obesity (15.1%, $n=57$). Body mass index (BMI) ranged from 14.5 to 34.3 (mean, 25.4 ± 3.6). Coronary artery disease was the second most common condition (12.7%, $n=48$), followed by diabetes (8.2%, $n=31$), smoking (6.9%, $n=26$), and heart failure (2.6%, $n=10$). Nearly half of the patients had a Charlson Comorbidity Index score of ≥ 5 .

As part of preoperative assessment, all the patients underwent general clinical and laboratory examinations.

All surgical procedures were performed by the same surgical team. The surgery was performed under general anesthesia combined with one-lung ventilation and involved anatomical lung resection (lobectomy, bilobectomy, pneumonectomy) and lymph node dissection (during lung cancer surgery).

Lobectomy was the most common type of surgery. Left-sided lobectomy was performed in 33.4% (n=126) of the patients, and right-sided lobectomy in 30.0% (n=113). Pneumonectomy accounted for a large number of the procedures, with left-sided pneumonectomy (14.3%, n=54) being slightly more common compared with right-sided pneumonectomy (12.2%, n=46). Bilobectomy, though less common, comprised 10.1% (n=38) of all procedures.

Postoperative complications were classified as per *Standards for Definitions and Use of Outcome Measures for Clinical Effectiveness Research in Perioperative Medicine* developed by the joint task force of the European Society of Anaesthesiology (ESA) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).⁵ The complications were recorded throughout the entire hospital stay and categorized as cardiovascular (arrhythmias, signs of myocardial ischemia, thromboembolism), neurological (stroke, delirium, transient ischemic attack), respiratory (hydrothorax, pneumothorax, pneumonia, acute respiratory distress syndrome [ARDS], ventilator-associated tracheobronchitis), and systemic (bleeding, sepsis, disseminated intravascular coagulation [DIC], multiple organ dysfunction syndrome).

To identify risk factors for postoperative complications, we examined the following:

- Individual and preoperative characteristics of the patients (gender, age, BMI, American Society of Anesthesiologists [ASA] score, smoking history, history of preoperative respiratory infection, forced expiratory volume in the first second of expiration [FEV₁], previous lung surgery, preoperative radiotherapy and/or chemotherapy, preoperative hemoglobin levels, preoperative C-reactive protein [CRP] levels >3 mg/dL, and preoperative blood gas levels);

- Characteristics related to surgery and anesthesia. We analyzed anesthetic management based on specific aspects of surgery, including the use of inhalation anesthetics or total intravenous anesthesia, infusion therapy (intraoperative crystalloid infusion rate ≥ 6 mL/kg/h, total volume of intraoperative crystalloids and colloids), transfusion

Table 1
Patient distribution based on the extent of lung surgery
Таблица 1
Распределение пациентов в зависимости от объема хирургии легкого

Surgery type	Total (n=377)
Right-sided pneumonectomy	46 (12.2%)
Left-sided pneumonectomy	54 (14.3%)
Bilobectomy	38 (10.1%)
Right-sided lobectomy	113 (30.0%)
Left-sided lobectomy	126 (33.4%)

therapy (red blood cells and fresh frozen plasma), and the need for intraoperative vasopressor agents. Furthermore, mechanical ventilation settings during one-lung ventilation were analyzed.

Statistical analysis was performed using SPSS, version 23 (IBM Corp, USA). Nonparametric Mann-Whitney tests were used to compare variables between groups, with statistical significance set at $P < .05$. Multivariate analysis was conducted using logistic regression.

Results

The rate of cardiovascular complications was 8.2% (31 of 377). The highest number of complications was observed after right-sided pneumonectomy (21.7%): high rates of arrhythmias (8.7%; 4 of 46) and stroke (6.5%; 3 of 46) in particular. Lobectomy and bilobectomy showed significantly lower complication rates (Table 2).

Pneumonectomy had the highest number of respiratory complications (34.8% for right-sided pneumonectomy and 29.6% for left-sided pneumonectomy), including hydrothorax/pneumothorax, pneumonia, and ARDS. Bilobectomy and lobectomy showed fewer complications, with lobectomy presenting a significantly lower risk (4.4% for right-sided lobectomy and 6.3% for left-sided lobectomy) (Table 3).

Table 2
Cardiovascular and neurological complications
Таблица 2
Кардиоваскулярные и неврологические осложнения

Surgery type	Stroke	Arrhythmias	Signs of MI	TE	Total
Right-sided pneumonectomy (n=46)	3 (6.5%)	4 (8.7%)	3 (6.5%)	0 (0.0%)	10 (21.7%)
Left-sided pneumonectomy (n=54)	1 (1.9%)	5 (9.3%)	3 (5.6%)	0 (0.0%)	9 (16.7%)
Bilobectomy (n=38)	0 (0.0%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)
Right-sided lobectomy (n=113)	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	4 (3.5%)
Left-sided lobectomy (n=126)	2 (1.6%)	3 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.0%)
All procedures (n=377)	6 (1.6%)	17 (4.5%)	7 (1.9%)	1 (0.3%)	31 (8.2%)

Note: MI, myocardial ischemia; TE, thromboembolism

Прим.: MI – ишемия миокарда; TE – тромбоз

Table 3
Respiratory complications
Таблица 3
Респираторные осложнения

Surgery type	Hydrothorax/ Pneumothorax	Pneumonia	Tracheobronchitis	ARDS	Total
Right-sided pneumonectomy (n=46)	7 (15.2%)	3 (6.5%)	2 (4.3%)	4 (8.7%)	16 (34.8%)
Left-sided pneumonectomy (n=54)	6 (11.1%)	3 (5.6%)	3 (5.6%)	4 (7.4%)	16 (29.6%)
Bilobectomy (n=38)	3 (7.9%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	3 (7.9%)	8 (21.1%)
Right-sided lobectomy (n=113)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (4.4%)
Left-sided lobectomy (n=126)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (3.2%)	8 (6.3%)
All procedures (n=377)	19 (5.0%)	11 (2.9%)	8 (2.1%)	16 (4.2%)	53 (14.1%)

Note: ARDS, acute respiratory distress syndrome

Прим.: ARDS – острый респираторный дистресс синдром

Pneumonectomy was also associated with a high risk of systemic complications. The highest number of systemic complications was observed after right-sided pneumonectomy (23.9%). Both right-sided and left-sided lobectomy had significantly fewer systemic complications (4.4% and 3.2%, respectively) compared with pneumonectomy and bilobectomy (Table 4).

Hospital mortality and outcomes of postoperative complications were influenced by several serious factors. Sepsis (2.4%; 9 of 377) resulted from pneumonia, leading to septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. DIC (2.1%; 8 of 377) occurred against the massive blood loss, accompanied by microthrombosis and bleeding. As a result of all these complications, mortality reached 3.2% (12 of 377), with severe cases of sepsis, DIC, tracheobronchitis, and ARDS.

A total of 86 patients (22.8%) had early postoperative complications. Significantly more complications were observed in the patients who underwent surgery for primary

lung tumors (32.2%; 68 of 211) compared with those without cancer (10.8%; 18 of 148). For this reason, we conducted further statistical analysis of this subgroup.

Findings of univariate analysis comparing the demographic and preoperative clinical characteristics of the patients with and without complications revealed that male gender, age above 60 years, smoking history, history of respiratory infection less than a month before surgery, baseline CRP level >3 mg/dL, and FEV₁ <60% are potential risk factors for complications after extensive lung surgery (Table 5).

Significant intraoperative risk factors included surgery duration exceeding 180 minutes, pneumonectomy, increased intraoperative blood loss, intravenous infusion volumes of crystalloids >6 mL/kg/h, need for intraoperative blood transfusion, anesthesia without additional epidural analgesia, and use of low positive end-expiratory pressure values (<5 cm H₂O) during one-lung ventilation (Table 6).

Table 4
Systemic complications
Таблица 4
Системные осложнения

Surgery type	Bleeding	Sepsis	DIC	MODS	Total
Right-sided pneumonectomy (n=46)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	3 (6.5%)	4 (8.7%)	11 (23.9%)
Left-sided pneumonectomy (n=54)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)	7 (13.0%)
Bilobectomy (n=38)	2 (5.3%)	3 (7.9%)	1 (2.6%)	2 (5.3%)	8 (21.1%)
Right-sided lobectomy (n=113)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (4.4%)
Left-sided lobectomy (n=126)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	4 (3.2%)
All procedures (n=377)	6 (1.6%)	9 (2.4%)	8 (2.1%)	12 (3.2%)	35 (9.3%)

Note: DIC, disseminated intravascular coagulation; MODS, multiple organ dysfunction syndrome

Прим.: DIC – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; MODS – синдром полиорганной недостаточности

Table 5
Univariate analysis of individual preoperative characteristics
Таблица 5
Одномерный анализ индивидуальных предоперационных характеристик

Indicator	No complications (n=143)	With complications (n=68)	P value
Individual characteristics			
Male gender	80 (55.9%)	48 (70.6%)	<.001
Age (years)	55.4±7.3	59.7±8.2	.001
≥ 60 years	38 (26.6%)	22 (32.4%)	.001
BMI	25.6±6.1	25.8±5.9	.658
≤19	7 (4.9%)	4 (5.0%)	.549
>30	28 (19.6%)	14 (20.6%)	.959
Smoking	31 (21.7%)	24 (35.3%)	.007
ASA score ≥3	102 (71.3%)	53 (77.9%)	.031
Neoadjuvant therapy			
Radiotherapy	17 (11.9%)	9 (13.2%)	.061
Chemotherapy	15 (10.5%)	7 (10.3%)	.627
Preoperative characteristics			
Respiratory infection less than a month before surgery	6 (4.2%)	7 (10.3%)	.01
CRP >3 mg/dL	102 (71.3%)	58 (85.3%)	.004
Hemoglobin (g/L)	114±3.2	116±3.4	.866
pH	7.42±0.03	7.42±0.04	.272
PaO ₂ (mm Hg)	86.3±9.1	84.4±8.9	.723
PaCO ₂ (mm Hg)	37.4±4.8	36.8±5.2	.24
FEV ₁ <60%	22 (15.4%)	16 (23.5%)	<.001

Notes: ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; FEV₁, forced expiratory volume in the first second of expiration

Прим.: ASA – American Society of Anesthesiologists; BMI – индекс массы тела; CRP – С-реактивный белок; FEV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха

The multivariate logistic regression analysis revealed significant risk factors related to patients: male gender (odds ratio [OR], 1.6; 95% CI, 1.1-2.2; $P=.032$), age ≥60 years (OR, 1.9; 95% CI, 1.5-2.6; $P=.001$), and smoking (OR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.5; $P=.019$). Significant preoperative risk factors included CRP levels >3 mg/dL (OR, 1.8; 95% CI, 1.1-2.7; $P=.015$) and FEV₁ <60% (OR, 1.5; 95% CI, 1.1-2.2; $P=.042$). The surgical risk factor, surgery duration ≥180 minutes, (OR, 1.8; 95% CI, 1.3-2.3; $P=.002$) significantly correlated with the occurrence of complications.

Two anesthesia-related risk factors showed significant correlation with complications in the multivariate logistic regression analysis: anesthesia without additional epidural analgesia (OR, 1.5; 95% CI, 1.2-2.1; $P=.007$),

Table 6
Univariate analysis of characteristics related to surgery and anesthesia
Таблица 6
Одномерный анализ характеристик, связанных с хирургическим вмешательством и анестезией

Indicator	No complications (n=143)	With complications (n=68)	P value
Characteristics related to surgery			
Surgery duration ≥180 min	26 (18.2%)	25 (36.8%)	.006
Pneumonectomy	34 (23.8%)	30 (44.1%)	.005
Intraoperative blood loss (mL)	420.6±22.8	534.5±26.7	.0014
Characteristics related to anesthesia			
Volume of crystalloid infusion ≥6 mL/kg/h	96 (67.1%)	58 (85.3%)	.006
Colloids	14 (9.8%)	8 (11.8%)	.844
Intraoperative vasopressor agents	102 (71.3%)	56 (82.4%)	.085
Intraoperative blood transfusion	4 (2.8%)	8 (11.8%)	.021
Intraoperative plasma transfusion	2 (1.4%)	5 (7.4%)	.025
Continuous epidural analgesia	96 (67.1%)	33 (48.5%)	.015
One-lung ventilation with PEEP ≤5 cm H ₂ O	64 (44.8%)	44 (64.7%)	.011

Note: PEEP, positive end-expiratory pressure

Прим.: РЕЕР – положительное давление конца выдоха

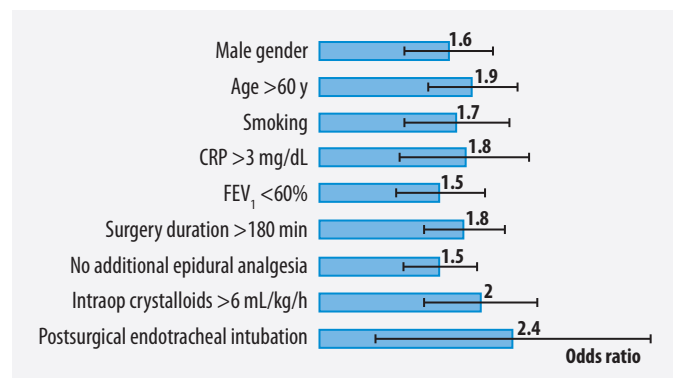


Figure. Multivariate stepwise logistic regression analysis of individual and procedure risk factors for postoperative complications in patients with primary lung tumor lesions (odds ratios and 95% CIs are shown)

Рисунок. Многомерный пошаговый логистический регрессионный анализ индивидуальных и процедурных факторов риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с первичным опухолевым поражением легких (показаны ОИ и пределы погрешности согласно 95% ДИ)

Note: CRP, C-reactive protein; FEV₁, forced expiratory volume in the first second of expiration

Прим.: CRP – С-реактивный белок; FEV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха

prolonged mechanical ventilation (OR, 2.4; 95% CI, 1.4–4.8; $P=.001$), and intraoperative crystalloid infusion rate >6 mL/kg/h (OR, 2.0; 95% CI, 1.5–2.9; $P=.001$).

Discussion

Preserving maximum amount of lung parenchyma during extensive lung surgery is now a favorable factor for maintaining patient's quality of life, provided that oncological principles of surgery are observed. Most surgeons and intensivists prove it in practice, based on physical examination and imaging methods after surgery. Thus, lung-preserving surgery is currently the surgery of choice when the radicality of surgery can be maintained.^{6–9}

Lobectomy is associated with lower morbidity and mortality compared with other major surgical procedures. Studies show that the 30-day mortality rate for lobectomy is significantly lower than those for bilobectomy or pneumonectomy.¹⁰

Bilobectomy may be required for more extensive tumors but carries higher risks. The 30-day mortality rate of bilobectomy is comparable to left-sided pneumonectomy but significantly worse compared with lobectomy. Furthermore, the overall morbidity for bilobectomy is higher than that after lobectomy.⁹

Pneumonectomy is characterized by a high rate of complications. The 30-day mortality rate is 8.3%, whereas the 90-day mortality rate reaches 17.2%.² The main factor increasing the risk of complications is the presence of cardiovascular comorbidities.^{2,6}

Although lobectomy generally provides better outcomes, the need for more radical procedures, such as bilobectomy or pneumonectomy, may arise depending on tumor characteristics. This underscores the importance of an individualized approach and choice of a surgical strategy based on the unique disease profile and patient condition.

The prevalence of variables affecting the risk of cardiopulmonary complications has changed over time. Some authors consider age to be an important risk factor for morbidity after lung resection.^{8,9,11}

Heart failure development after pneumonectomy is explained by a significant increase in mean pulmonary artery pressure. A strong direct correlation between increased mean pulmonary artery pressure after pneumonectomy and plasma NT-proBNP concentration has been identified.¹²

Atyukov et al (2023) reported that high Charlson Comorbidity Index, surgery via thoracotomy, emphysematous changes, adhesions, and absence of interlobar fissures were independent unfavorable prognostic factors for early postoperative complications.¹³

Such lung surgical procedures as lobectomy, bilobectomy, and pneumonectomy play a key role in treating lung diseases and have varying impacts on postoperative morbidity. Understanding the differences in their outcomes is crucial for preoperative risk assessment and subsequent

patient management. Given the complex anatomy of the thorax and the significant physiologic impact of lung tissue resection, postoperative complications can lead to prolonged hospitalization, increased mortality, and poorer long-term treatment outcomes.

Conclusions

Our findings showed that the complication rate after extensive lung surgery was 22.8%, with the highest rate following right-sided pneumonectomy (4.8%). Among these complications, respiratory complications accounted for 14.1%, with hydrothorax/pneumothorax (5.0%), ARDS (4.2%), pneumonia (2.9%), and ventilator-associated tracheobronchitis (2.1%) being the most common.

As indicated by the multivariate logistic regression analysis, the main risk factors for postoperative complications after extensive lung surgery were male gender (OR, 1.6; 95% CI, 1.1–2.2; $P=.032$), age ≥ 60 years (OR, 1.9; 95% CI, 1.5–2.6; $P=.001$), and smoking (OR, 1.7; 95% CI, 1.2–2.5; $P=.019$), CRP >3 mg/dL (OR, 1.8; 95% CI, 1.1–2.7; $P=.015$) and FEV₁ $<60\%$ (OR, 1.5; 95% CI, 1.1–2.2; $P=.042$), surgery duration ≥ 180 minutes (OR, 1.8; 95% CI, 1.3–2.3; $P=.002$), anesthesia without additional epidural analgesia (OR, 1.5; 95% CI, 1.2–2.1; $P=.007$), prolonged mechanical ventilation (OR, 2.4; 95% CI, 1.4–4.8; $P=.001$), and intraoperative crystalloid infusion rate >6 mL/kg/h (OR, 2.0; 95% CI, 1.5–2.9; $P=.001$).

Author contributions

Concept and design: Ibadov, Eshonkhodjaev, Ibragimov
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Ibragimov, Turgunov

Manuscript drafting and revising: Ibragimov, Ibadov

Statistical analysis: Ibragimov, Turgunov

Final approval of the version to be published: Ibadov, Eshonkhodjaev

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: Р.А. Ибадов, О.Д. Эшонходжаев, С.Х. Ибрагимов

Сбор, анализ и интерпретация данных: С.Х. Ибрагимов, Б.Ф. Тургунов

Подготовка и редактирование текста: С.Х. Ибрагимов, Р.А. Ибадов

Проведение статистического анализа: С.Х. Ибрагимов, Б.Ф. Тургунов

Утверждение окончательной версии: Р.А. Ибадов, О.Д. Эшонходжаев

Литература/References

1. Diotti C, Bertolaccini L, Girelli L, et al. Pneumonectomy for broncho-pulmonary carcinoids: a single centre analysis of surgical approaches and patient outcomes. *Front Oncol.* 2024;14:1383352. PMID: 39114309. PMCID: PMC11303279. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1383352>
2. Grapatsas K, Menghesha H, Dörr F, et al. Pneumonectomy for primary lung tumors and pulmonary metastases: a comprehensive study of postoperative morbidity, early mortality, and preoperative

clinical prognostic factors. *Curr Oncol*. 2023;30(11):9458–9474. PMID: 37999105. PMCID: PMC10670891. <https://doi.org/10.3390/curroncol30110685>

3. Lesser T. Die Pneumektomie ist berechtigt zur radikalen Resektion eines NSCLC – auch bei mediastinalem Lymphknotenbefall. *Kompass Pneumologie*. 2022;10(6):290–293. (In German). <https://doi.org/10.1159/000527280>

4. Feyissa M, Gullilat D, Kassa S, Bezabih A. Surviving pneumonectomy: identifying key determinants and outcomes. Preprint. Posted online July 3, 2023. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3103752/v1>

5. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al; European Society of Anaesthesiology (ESA) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); European Society of Anaesthesiology; European Society of Intensive Care Medicine. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(2):88–105. PMID: 25058504. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000118>

6. Порханов В.А., Данилов В.В., Поляков И.С., Кононенко В.Б., Жихарев В.А., Крыгин С.А. Миниминвазивные видеоторакоскопические и робот-ассистированные лобэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(8):46–52. PMID: 31464274. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908146>

Porkhanov VA, Danilov VV, Polyakov IS, Kononenko VB, Zhikharev VA, Krygin SA. Minimally invasive thoracoscopic and robot-assisted lobectomy. *Khirurgiya (Mosk)*. 2019;(8):46–52. (In Russ.). PMID: 31464274. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908146>

7. Brunelli A, Salati M, Rocco G, et al; ESTS Database Committee. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(3):490–497. Published correction appears in *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(6):1212. PMID: 27744321. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw319>

8. Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB, et al. Surgical treatment of lung cancer: predicting postoperative morbidity in the elderly population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(6):1314–1323. PMID: 22341420. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.072>

9. Li AX, Canavan ME, Ermer T, et al. Respect the middle lobe: perioperative risk of bilobectomy compared with lobectomy and pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2024;117(1):163–171. PMID: 37774762. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.09.023>

10. Wang Z, Zhang J, Cheng Z, et al. Factors affecting major morbidity after video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *J Surg Res*. 2014;192(2):628–634. PMID: 25167779. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.051>

11. Berry MF, Onaitis MW, Tong BC, Harpole DH, D'Amico TA. A model for morbidity after lung resection in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(6):989–994. PMID: 21276728. PMCID: PMC3090538. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.09.038>

12. Ларин В.Ф., Жихарев В.А., Бушуев А.С. и др. Изменение уровня NT-проBNP и среднего давления в легочной артерии после бронхопластических лобэктомий и пневмонэктомий как маркер дисфункции правого желудочка. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(1):6–13. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-21-1-6-13>

Larin VF, Zhikharev VA, Bushuev AS, et al. Changes in the level of NT-proBNP and mean pulmonary artery pressure following bronchoplastic lobectomy or pneumonectomy as markers of right ventricular dysfunction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(1):6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-21-1-6-13>

13. Атюков М.А., Земцова И.Ю., Петров А.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К. Сравнительный анализ ближайших результатов анатомических резекций легких, выполненных из видеоторакоскопического и торакотомного доступов. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):18–27. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-18-27>

Atyukov MA, Zemtsova IYu, Petrov AS, Zhemchugova-Zelenova OA, Yablonskiy PK. Comparative analysis of short-term outcomes of anatomical lung resections using video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy approaches. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):18–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-18-27>

Author credentials

Ravshan A. Ibadov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Intensive Care Unit, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-0992-0802>

Otabek D. Eshonkhodjaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, First Deputy Director, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-1351-839X>

Sardor Kh. Ibragimov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Intensive Care Unit, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0003-2876-411X>

Bahodir F. Turgunov, Anesthesiologist-Intensivist, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0006-7423-5082>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Ибадов Равшан Алиевич, д. м. н., профессор, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-0992-0802>

Эшонходжаев Отабек Джураевич, д. м. н., профессор, первый заместитель директора, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-1351-839X>

Ибрагимов Сардор Хамдамович, к. м. н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0003-2876-411X>

Тургунов Баходир Фархатович, врач анестезиолог-реаниматолог, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0006-7423-5082>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Искусственный интеллект в фетальной эхокардиографии

©Е.Л. Бокерия^{1,2}, Н.Е. Яннаева^{1,3}, А.Н. Сенча^{1,6*}, П.В. Метелкин⁴, О.В. Юрченко⁵

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

⁴ЗащитаИнфоТранс, Подведомственное учреждение Министерства транспорта Российской Федерации, Москва, Россия

⁵Приволжская медицинская компания, Самара, Россия

⁶Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

* А.Н. Сенча, *h*-индекс в Scopus 5, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, senchavyatka@mail.ru

Поступила в редакцию 31 мая 2024 г. Исправлена 13 сентября 2024 г. Принята к печати 3 октября 2024 г.

Резюме

Актуальность: Врожденные пороки сердца (ВПС) – это одни из наиболее распространенных пороков развития плода, которые встречаются с частотой 5–9 на 1 тыс. новорожденных. ВПС развития занимают второе место среди причин младенческой смертности и составляют 47% всех причин смерти от пороков развития.

Основным методом оценки анатомии и функции сердца является 2D УЗИ. Технологии искусственного интеллекта превосходно справляются с распознаванием изображений, это позволяет быстро сканировать и анализировать визуальную информацию, а также ускорить и упростить процесс ультразвуковой диагностики.

Во всех программах искусственного интеллекта (ИИ), применяемых в акушерстве, используются статические кадры. В нашей работе, проведенной на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в 2022–2023 гг., мы использовали видеофайлы, включающие от одного до пяти стандартных срезов сердца на каждого плода.

Цель исследования: Создание набора данных для разработки ИИ-сервиса, повышающего качество диагностики ВПС плода.

Задача работы: Формирование алгоритма осмотра сердца плода при помощи ИИ. Полученное в результате медицинское заключение могло быть в одном из двух вариантов: «норма» – правильное строение сердца (ВПС нет); «не норма» – неправильное строение сердца (нельзя исключить наличие ВПС), рекомендована расширенная эхокардиография плода в кратчайшие сроки.

Методы: Исследование проводилось на сроке беременности 18–21 недель. Каждое исследование на одного пациента содержало видеофайлы пяти стандартных проекций сердца. Каждый срез представлен не менее 25 кадрами. Верификация была выполнена путем подтверждения/изменения диагноза врачом-экспертом, а также подтверждением диагноза после рождения.

Заключение: В результате выполнения работ задача определения зон грудной клетки и сердца плода решена с точностью ~98%; задача классификации среза сердца на кадре решена с точностью ~82%, задача определения патологии на срезах сердца решена с точностью ~77%.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, искусственный интеллект, фетальная эхокардиография

Цитировать: Бокерия Е.Л., Яннаева Н.Е., Сенча А.Н., Метелкин П.В., Юрченко О.В. Искусственный интеллект в фетальной эхокардиографии. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):14–20. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-14-20>

Artificial Intelligence in Fetal Echocardiography

©Ekaterina L. Bokerija^{1,2}, Natalia E. Yannaeva^{1,3}, Alexander N. Sencha^{1,6*}, Petr V. Metelkin⁴,
Oxana V. Yurchenko⁵

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation

⁴ZashchitalInfoTrans, Ministry of Transport of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵Volga Medical Company, Samara, Russian Federation

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

* Alexander N. Sencha, Scopus *h*-index 5, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, 117997, Russian Federation, senchavyatka@mail.ru

Received: May 31, 2024. Received in revised form: September 13, 2024. Accepted: October 3, 2024.



Abstract

Background: Congenital heart diseases (CHD) are one of the most common birth defects, occurring in 5-9 per 1000 newborns. CHD are the second leading cause of infant mortality and account for 47% of all causes of death from birth defects.

The main method for assessing the anatomy and function of the heart is 2-dimensional ultrasonography. Artificial intelligence (AI) technologies are great at recognizing images, thus facilitating quick scanning and analysis of visual information in order to speed up and simplify the diagnostic ultrasonography.

All AI software for obstetrics use static images. In our study conducted at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russian Federation) in 2022-2023, we used video files including 1-5 standard heart views for each fetus.

Objective: To create a data set for development of an AI tool that improves the quality of fetal CHD diagnosis and to develop an algorithm for examining the fetal heart using AI. Resulting medical reports could be either “normal” (correct structure of the heart; no sign of CHD) or “abnormal” (incorrect structure of the heart; CHD cannot be excluded; extended fetal echocardiography is recommended as soon as possible).

Materials and methods: The examination was conducted at 18-21 weeks’ gestation. Each examination contained video files of 5 standard views of the heart per patient. Each view is at least 25 frames. Verification was performed by confirming/changing the diagnosis by a physician and confirming the diagnosis after birth.

Conclusions: As a result, the task of determining zones of the fetal chest and heart was solved with an approximate accuracy of 98%; the task of classifying the heart view on the frame was solved with an approximate accuracy of 82%, and the task of determining the disease on the heart views was solved with an approximate accuracy of 77%.

Keywords: congenital heart diseases, artificial intelligence, fetal echocardiography

Cite this article as: Bokerija EL, Yannaeva NE, Sencha AN, Metelkin PV, Yurchenko OV. Artificial intelligence in fetal echocardiography. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):14–20. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-14-20>

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – это одни из наиболее распространенных пороков развития плода, которые встречаются с частотой 5–9 на 1 тыс. новорожденных [1–3].

ВПС развития занимают второе место среди причин младенческой смертности и составляют 47% (12,2 на 10 тыс. родившихся живыми) всех причин смерти от пороков развития [4].

Фактически не менее 60% случаев ВПС требуют хирургической коррекции, и из них 25% являются критическими [3, 5].

Выживаемость детей, объем и качество медицинской помощи, оказываемой в раннем неонатальном периоде новорожденным с ВПС, зависят от времени постановки диагноза и тяжести патологии. Ранняя диагностика пороков сердца у плода, поддающихся хирургической коррекции, снижает риск перинатальной заболеваемости и смертности [6, 7].

Также пренатальная диагностика пороков сердца плода предоставляет семьям еще до рождения важную информацию о диагнозе, потенциальных вариантах лечения, тактике ведения и маршрутизации ребенка после рождения, что может значительно улучшить показатели выживаемости детей.

Основным методом оценки состояния плода, в том числе анатомии и функции сердца, является 2D УЗИ из-за низкой стоимости, широкой доступности, возможности проведения исследования в режиме реального времени и отсутствия вредного излучения [8]. В настоящее время в большинстве стран предлагается хотя бы одно плановое ультразвуковое исследование примерно в середине беременности, между 18 и 22 неделями беременности [9]. В Российской Федерации, согласно Приказу № 1130 н Минздрава

России, проведение 2-го ультразвукового скрининга при сроке 19–21 неделя беременности является обязательным.

Для анализа анатомии сердца на основании рекомендаций Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) (2023) включены пять стандартных проекций сердца и, по данным мировой литературы, при соблюдении правил выведения этих срезов возможность диагностики сложных ВПС составляет 90% [10, 11]. Однако на практике чувствительность составляет всего 30% [12, 13]. И даже там, где проводится экспертное ультразвуковое исследование плода, специфичность также неоптимальна и составляет всего 40–50% [12].

Качественная оценка анатомии сильно зависит от подготовки, навыков и опыта специалиста [12–15]. В большинстве случаев пропущенных ВПС либо изображение сердца плода получено неправильно, либо дефект не был распознан врачами и оператором [16]. Кроме того, в отдаленных районах не хватает хорошо подготовленных врачей, что делает невозможным или мало выполнимым проведение эхокардиографии плода.

Применение искусственного интеллекта (ИИ) в эхокардиографии в настоящее время широко изучается и в последние годы стало горячей точкой исследований, поскольку это может помочь оптимизировать диагностический потенциал эхокардиографии, избежать ненужных исследований и в целом снизить стоимость ведения пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [17].

Технология ИИ применяется в исследовании сердца взрослого человека для обработки нескольких модальных изображений, таких как вспомогательная

электрокардиографическая диагностика [18], компьютерная томография (КТ) сердца [19] и радионуклидная визуализация перфузии миокарда [20]. В ультразвуковой диагностике состояния сердечно-сосудистой системы взрослых людей также были применены возможности автоматической обработки изображений [21–23]. На сегодняшний день существуют специализированные кардиологические программы на основе ИИ на ультразвуковых приборах: Caption Guidance (Caption Health, США) и UltraSight (Израиль), EchoGo (Ultramics, США), которые дают врачам пошаговые инструкции по уверенному получению ультразвуковых изображений для оценки состояния сердца.

Наконец, недавно методы машинного обучения стали применяться для улучшения пренатальной диагностики врожденных пороков сердца. L. Yeо и соавт. (2013) представили интеллектуальный метод навигации под названием FINE (Fetal Intelligent Navigation Echocardiography), позволяющий автоматически получать различные эхокардиографические анатомические изображения сердца плода и выявлять аномалии в анатомии сердца [24].

В нескольких исследованиях сообщалось об успешных результатах, касающихся способности ИИ сегментировать, классифицировать и обнаруживать ВПС на основе медицинских изображений [25–28]. Однако в большинстве работ вопросы анализа внутрикамерных границ сердца остаются нерешенными [26]. Предыдущие исследования предлагали извлекать изображения сердца путем выбора подходящих областей интереса (Region of Interest, RoI) [21]. При этом в эксперименте методы обнаружения исследуемых объектов работают только для одного среза-кандидата, их трудно реализовать для обнаружения нескольких срезов-кандидатов.

S. Nurmaini и соавт. (2021) рекомендовали сделать эхокардиографию плода автоматической. В исследовании предлагается компьютерная эхокардиография сердца плода на основе глубокого обучения с использованием подхода сегментации экземпляров, который по своей сути сегментирует четыре стандартных изображения сердца и одновременно обнаруживает дефект. Авторы использовали 1149 изображений нормального сердца плода (без ВПС) в четырех стандартных срезах сердца плода и в трех случаях врожденного порока сердца. Результат показал, что предложенная модель имеет удовлетворительные результаты при сегментации стандартных срезов: пересечение по объединению составило 79,97%, а сходство коэффициента Дайса – 89,70%. Также были получены хорошие результаты при обнаружении ВПС со средней точностью около 98,30% для вариаций внутри изображений у одного пациента и 82,42% для вариаций между пациентами [28].

В ходе недавнего исследования большого объема данных R. Agnaout и соавт. (2021) разработали ансамбль нейронных сетей для определения рекомендуемых изображений сердца и диагностики сложных ВПС, который достиг чувствительности 95% и специфичности 96%. Это исследование также продемонстрировало, что классификатор принимал решения на основе клинически значимых особенностей изображений, а преодоление проблем отсутствия опыта и низкого качества изображений были ключевыми моментами в диагностике ВПС с помощью искусственного интеллекта [21].

В 2022–2023 гг. в Китае также проведено несколько исследований по применению ИИ в эхокардиографии плода [29]. Результаты экспериментов показали, что использование методов машинного обучения позволяет эффективно идентифицировать анатомические структуры различных отделов сердца плода и судить о соответствии анатомических срезов сердца стандартам нормы, что может дать врачам УЗИ вспомогательную диагностическую основу для сканирования и значительно повысить эффективность диагностики ВПС плода во время беременности.

Во всех программах ИИ, описанных выше, используются статические кадры. Однако выведение качественного информативного кадра стандартного среза сердца плода иногда занимает больше времени врача, чем сохранение видеофайла с той же проекцией сердца. Также при видеофиксации кадры, свидетельствующие о наличии ВПС, с большей вероятностью попадут в поле зрения анализатора (врача или ИИ). В связи с этим мы в нашей работе, проведенной на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в 2022–2023 гг., использовали видеофайлы, включающие от одного до пяти стандартных срезов сердца, и видеофайл, содержащий информацию о расположении сердца и желудка у плода.

Цель исследования

Создание набора данных для разработки ИИ-сервиса, повышающего качество диагностики ВПС плода.

Задача работы

Формирование алгоритма осмотра сердца плода при помощи ИИ. Полученное в результате медицинское заключение могло быть в одном из двух вариантов: «норма» – правильное строение сердца (ВПС нет); «не норма» – неправильное строение сердца (нельзя исключить наличие ВПС), рекомендована расширенная эхокардиография плода в кратчайшие сроки.

Предполагается, что система ИИ должна автоматически проверять:

- ✓ полноту записи изображений сердца во время скрининга плода, обеспечивая запись всех стандартных срезов сердца,
- ✓ оценивать и контролировать качество этих изображений в соответствии с рекомендациями ISUOG.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ в период с ноября 2023 по май 2024 г. (одноцентровое).

Общее количество исследований составило 2016, количество кадров – 659 324 jpg файлов (рис. 1). Количество кадров с патологией – 27 886 jpg (13% от общего количества кадров). При этом, если хотя бы один кадр в серии кадров одной проекции отмечен как патология, то все кадры в этой серии принимают класс «патология».

Весь исходный набор данных был разделен на три выборки:

- ✓ обучающая выборка – 459 631 кадр (~70% от исходного количества кадров);
- ✓ валидационная выборка – 100 652 кадров (~15% от исходного количества кадров);
- ✓ тестовая выборка – 99 041 кадр (~15% от исходного количества кадров).

Каждое исследование на одного пациента содержало видеофайлы следующих проекций сердца:

1. Видеофайл желудок-сердце, подтверждающий правильное положение сердца в грудной клетке.
2. Четырехкамерный срез сердца.
3. Срез через три сосуда и трахею.
4. Выходной тракт левого желудочка.
5. Выходной тракт правого желудочка.
6. Сагиттальный срез аорты или V-скан.

Исследование проводилось на сроке 18–21 недель. Каждый срез должен был представлен не менее, чем 25 кадрами. Целевым признаком полноты проведенного исследования являлось наличие всех требуемых срезов.

Верификация была выполнена путем подтверждения/изменения диагноза врачом-экспертом, а также подтверждением диагноза после рождения.

Результаты

В ходе проведенных работ были достигнуты следующие результаты:

1. В ходе валидации процесса разметки была разработана методология, позволившая сформировать качественный набор данных, на основании которого были проведены все дальнейшие работы по обучению моделей компьютерного зрения и оценке эффективности этих моделей.

2. Обученные модели включают в себя решения по следующим задачам:

- определение зон грудной клетки и сердца плода;
- определение срезов сердца;
- выявление наличия патологии на срезах сердца.

Детекция областей плода

Задача определения зон грудной клетки и сердца плода решена с точностью ~98% и требует доработки только в случае необходимости покрытия специфичных граничных случаев (табл. 1).

Детекция стандартных проекций сердца

Задача классификации среза сердца на кадре решена с точностью ~82% и дает достаточно хорошую классификацию срезов, особенно для четырехкамерного и сагиттального срезов дуги аорты, а также до определенной степени, выносящий тракт из левого желудочка (left ventricular outflow tract, LVOT) (табл. 2).

Наибольшую сложность представляют собой срезы через 3 сосуда (3V), выносящий тракт из правого

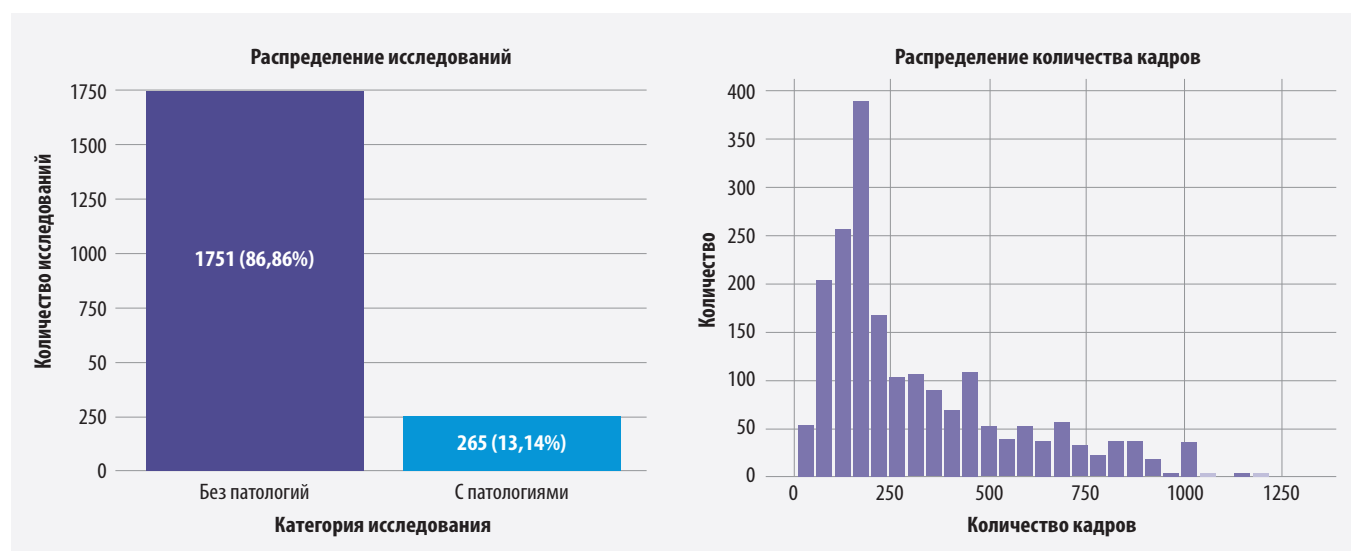


Рисунок 1. Распределение исследований по норме, наличие патологии сердца у плода и распределение количества кадров

Figure 1. The distribution of examinations according to normal and abnormal (fetal heart disease) findings and the distribution of the number of frames

Таблица 1
Детекция областей плода
Table 1
Detection of fetal zones

Тип модели	Пороги Conf/IoU	Фоновые кадры – сердце	Фоновые кадры – грудная клетка	Precision	Recall	mAP50	MAP50-95
YOLOs без фона	0,001/0,3	99,8%	88,5%	0,984	0,984	0,985	0,632

Таблица 2
Детекция стандартных проекций сердца
Table 2
Detection of standard heart views

	специфичность	точность	recall	f1-score	Кол-во кадров
Тэг: four_chamber	0.957	95,1%	0.952	0.952	15099
Тэг: LVOT	0.956	84%	0.905	0.872	6514
Тэг: SagitAO	0.999	98,7%	0.947	0.967	2224
Тэг: 3V	0.904	64,5%	0.791	0.711	6261
Тэг: VScan	0.968	64,2%	0.569	0.603	2980
Тэг: RVOT	0.968	61,1%	0.38	0.468	3960

Прим.: Тэг: four_chamber – четырехкамерный срез;
Тэг: LVOT – выносящий тракт из левого желудочка;
Тэг: SagitAO – сагиттальный срез дуги аорты;
Тэг: 3V – срез через три сосуда;
Тэг: VScan – место соединения аорты и артериального протока;
Тэг: RVOT – выносящий тракт из правого желудочка

Note: Tag: four_chamber, 4-chamber view;
Tag: LVOT, left ventricular outflow tract;
Tag: SagitAO, sagittal view of the aortic arch;
Tag: 3V, 3-vessel view;
Tag: VScan, junction of the aorta and ductus arteriosus;
Tag: RVOT, right ventricular outflow tract

Таблица 3
Детекция патологии на стандартных срезах сердца
Table 3
Disease detection on standard heart views

	специфичность	точность	recall	f1-score	Кол-во кадров
No_pathology	0,471	77,3%	0,931	0,845	24398
pathology	0,931	78%	0,471	0,588	12640

Прим.: No_pathology – файлы без патологии сердца (норма)
Pathology – файлы с патологией сердца (ультразвуковые признаки ВПС)
Note: No_pathology, files with a heart disease (“normal”)
Pathology, files with a heart disease (sonographic signs of CHD)

желудочка (right ventricular outflow tract, RVOT) и VScan (место соединения аорты и артериального протока), в связи с высокой степенью их взаимной схожести и возможностью нахождения сразу нескольких срезов на одном кадре.

Детекция патологии на стандартных срезах сердца
Задача классификации наличия отклонений на срезах сердца на кадре является наиболее сложной из поставленных и решена с точностью ~77% (в рамках размеченных кадров) (табл. 3). Подавляющее число патологий в данных присутствуют на четырехкамерном срезе, в связи с чем он имеет наилучшие показатели среди прочих.
В результате выполнения работ были получены следующие метрики качества по каждой из задач:
✓ Задача определения зон грудной клетки и сердца плода решена с точностью ~98%
✓ Задача классификации среза сердца на кадре решена с точностью ~82%

✓ Задача классификации наличия патологии на срезах сердца решена с точностью ~77%

Выводы

Машинное обучение – это метод, требующий больших объемов данных. Нами продемонстрировано, что небольшое количество видеофайлов, полученных при эхокардиографии плода, можно использовать для значительного улучшения диагностики по сравнению с тем, что обычно встречается на практике.
Учитывая очевидную пользу ранней диагностики и лечения ВПС, а также растущее количество внутриутробных вмешательств, потребность в точном масштабированном скрининге плода на пороки развития сердца никогда не была столь острой. В то же время чувствительность и специфичность выявления патологии сердца весьма различаются в центрах и клиниках по всей стране и во многих центрах остаются довольно низкими.

Результаты показали, что алгоритм искусственного интеллекта может повысить точность ультразвукового сканирования сердца плода и имеет хорошую прикладную ценность. Компьютерная автоматическая идентификация и классификация позволяют значительно сэкономить время, обеспечить эффективность и повысить точность диагностики по сравнению со сканированием сердца плода специалистом ультразвуковой диагностики.

Однако во время диагностической интерпретации порока сердца у плода определяющим является мнение экспертов по фетальной эхокардиографии. Таким образом, использование методов машинного обучения в сочетании с контролирующей оценкой результата специалистами-экспертами позволяет ИИ играть важную роль в стандартизации данных об анатомии сердца плода, уменьшать количество ошибок, допускаемых неопытными сонографистами. Кроме того, ИИ может быть применен для автоматического контроля качества полученных изображений, обеспечить поддержку в клинической интерпретации диагноза, и тем самым увеличить процент ранней диагностики ВПС.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Е.Л. Бокерия
Сбор, анализ и интерпретация данных: Н.Е. Яннаева,
О.В. Юрченко

Подготовка и редактирование текста: А.Н. Сенча,
П.В. Метелкин

Author contributions

Concept and design: Bokerija

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Yannaeva,
Yurchenko

Manuscript drafting and editing: Sencha, Metelkin

Литература/References

- McLeod G, Shum K, Gupta T, et al. Echocardiography in congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(5–6):468–475. PMID: 30445162. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.11.004>
- Yoon SA, Hong WH, Cho HJ. Congenital heart disease diagnosed with echocardiogram in newborns with asymptomatic cardiac murmurs: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):322. PMID: 32605548. PMCID: PMC7325562. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02212-8>
- Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*. 2010;122(22):2254–2263. PMID: 21098447. PMCID: PMC4911018. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947002>
- Под ред. Л.А. Бокерия, К.В. Шаталова. *Детская кардиохирургия: Руководство для врачей*. НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016:24–40.
- Bockeria LA, Shatalov KV, eds. *Pediatric Heart Surgery: A Physicians' Guide*. NCSSH im. A.N. Bakuleva; 2016:24–40. (In Russ.).
- Facts about Critical Congenital Heart Defects. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed February 23, 2024. <https://web.archive.org/web/20240223071414/http://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/cchd-facts.html>
- Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: a review of current knowledge. *Indian Heart J*. 2018;70(1):150–164. PMID: 29455772. PMCID: PMC5903017. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.12.005>
- Scott M, Neal AE. Congenital heart disease. *Prim Care*. 2021;48(3):351–366. PMID: 34311844. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.005>
- Bensemlali M, Bajolle F, Laux D, et al. Neonatal management and outcomes of prenatally diagnosed CHDs. *Cardiol Young*. 2017;27(2):344–353. PMID: 27225605. <https://doi.org/10.1017/S1047951116000639>
- Salomon LJ, Alfrevic Z, Berghella V, et al; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(1):116–126. PMID: 20842655. <https://doi.org/10.1002/uog.8831>
- Bak GS, Shaffer BL, Madriago E, et al. Detection of fetal cardiac anomalies: cost-effectiveness of increased number of cardiac views. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):758–767. PMID: 31945242. <https://doi.org/10.1002/uog.21977>
- Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, et al. ISUOG practice guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(6):788–803. PMID: 37267096. <https://doi.org/10.1002/uog.26224>
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183–2242. Published correction appears in *Circulation*. 2014;129(21):e512. PMID: 24763516. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d>
- Puri K, Allen HD, Qureshi AM. Congenital heart disease. *Pediatr Rev*. 2017;38(10):471–486. PMID: 28972050. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0032>
- Sklansky M, DeVore GR. Fetal cardiac screening: what are we (and our guidelines) doing wrong?. *J Ultrasound Med*. 2016;35(4):679–681. PMID: 26969599. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.07021>
- Sun HY, Proudfoot JA, McCandless RT. Prenatal detection of critical cardiac outflow tract anomalies remains suboptimal despite revised obstetrical imaging guidelines. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(5):748–756. PMID: 30022603. PMCID: PMC7953202. <https://doi.org/10.1111/chd.12648>
- Sobhaninia Z, Rafiei S, Emami A, et al. Fetal ultrasound image segmentation for measuring biometric parameters using multi-task deep learning. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019;2019:6545–6548. PMID: 31947341. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856981>
- Kuehn BM. Cardiac imaging on the cusp of an artificial intelligence revolution. *Circulation*. 2020;141(15):1266–1267. PMID: 32282247. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046760>
- Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M, et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med*. 2019;25(1):65–69. Published correction appears in *Nat Med*. 2019;25(3):530. PMID: 30617320. PMCID: PMC6784839. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0268-3>
- Brandt V, Emrich T, Schoepf UJ, et al. Ischemia and outcome prediction by cardiac CT based machine learning. *Int*

J Cardiovasc Imaging. 2020;36(12):2429–2439. PMID: 32623625. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01929-y>

20. Slomka PJ, Miller RJ, Isgum I, Dey D. Application and translation of artificial intelligence to cardiovascular imaging in nuclear medicine and noncontrast CT. *Semin Nucl Med*. 2020;50(4):357–366. PMID: 32540032. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.03.004>

21. Arnaout R, Curran L, Chinn E, Zhao Y, Moon-Grady A. Deep-learning models improve on community-level diagnosis for common congenital heart disease lesions. *arXiv*. Deposited September 19, 2018. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1809.06993>

22. Arnaout R. Toward a clearer picture of health. *Nat Med*. 2019;25(1):12. PMID: 30613101. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0318-x>

23. Ouyang D, He B, Ghorbani A, et al. Video-based AI for beat-to-beat assessment of cardiac function. *Nature*. 2020;580(7802):252–256. PMID: 32269341. PMCID: PMC8979576. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2145-8>

24. Yeo L, Romero R. Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE): a novel method for rapid, simple, and automatic examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):268–284. PMID: 24000158. PMCID: PMC9651141. <https://doi.org/10.1002/uog.12563>

25. Shin HC, Roth HR, Gao M, et al. Deep Convolutional neural networks for computer-aided detection: CNN architectures, dataset characteristics and transfer learning. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1285–1298. PMID: 26886976. PMCID: PMC4890616. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2528162>

26. Torrents-Barrena J, Piella G, Masoller N, et al. Segmentation and classification in MRI and US fetal imaging: recent trends and future prospects. *Med Image Anal*. 2019;51:61–88. PMID: 30390513. <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.10.003>

27. Zhang B, Liu H, Luo H, Li K. Automatic quality assessment for 2D fetal sonographic standard plane based on multitask learning. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e24427. PMID: 33530242. PMCID: PMC7850658. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024427>

28. Nurmaini S, Rachmatullah MN, Sapitri AI, et al. Deep learning-based computer-aided fetal echocardiography: application to heart standard view segmentation for congenital heart defects detection. *Sensors (Basel)*. 2021;21(23):8007. PMID: 34884008. PMCID: PMC8659935. <https://doi.org/10.3390/s21238007>

29. Wu H, Wu B, Lai F, et al. Application of artificial intelligence in anatomical structure recognition of standard section of fetal heart. *Comput Math Methods Med*. 2023;2023:5650378. PMID: 36733613. PMCID: PMC9889146. <https://doi.org/10.1155/2023/5650378>

Сведения об авторах

Бокерия Екатерина Леонидовна, д. м. н., советник директора, неонатолог, детский кардиолог, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; профессор кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>

Яннаева Наталья Евгеньевна, к. м. н., врач ультразвуковой диагностики, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); доцент кафедры акушерства и гинекологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Рязань, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-1049-0296>

Сенча Александр Николаевич, д. м. н., заведующий отделом визуальной диагностики, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; профессор кафедры ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>

Метелкин Петр Валерьевич, директор центра стратегического анализа департамента проектного управления, ЗащитаИнфоТранс (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-8135-3405>

Юрченко Оксана Валерьевна, врач ультразвуковой диагностики, Приволжская медицинская компания (Самара, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-3284-5995>

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта «Обеспечение информационного взаимодействия медицинских информационных систем ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с подсистемами ЕГИСЗ размеченных датасетов по направлению ультразвуковой скрининг второго триместра».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ekaterina L Bokerija, Dr. Sci. (Med.), Adviser to the Director, Neonatologist, Pediatric Cardiologist, Leading Researcher, 2nd Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor at the Department of Neonatology, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>

Natalia E. Yannaeva, Cand. Sci. (Med.), Ultrasonographer, Senior Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russian Federation); Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-1049-0296>

Alexander N. Sencha, Dr. Sci. (Med.), Head of the Diagnostic Imaging Division, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>

Petr V. Metelkin, Director, Center for Strategic Analysis, Department of Project Management, ZashchitaInfoTrans (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-8135-3405>

Oxana V. Yurchenko, Ultrasonographer, Volga Medical Company (Samara, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-3284-5995>

Funding:

The study was supported by the grant “Providing information exchange between medical information systems of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation and subsystems of the Uniform State Health Information System's labeled datasets in terms of second-trimester ultrasound screening”.

Conflict of interest: none declared.



Multimodal Approach (MRI and Ultrasonography) to the Diagnosis of Fetal Congenital Heart Diseases

©Alexey V. Pomortsev^{1*}, Mark N. Karakhalis¹, Natalia V. Krivonosova^{1,2}, Konstantin F. Goloseev²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation

* Alexey V. Pomortsev, Scopus *h*-index 2, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, Pomor-av@mail.ru

Received: April 7, 2024. Received in revised form: May 27, 2024. Accepted: June 20, 2024.

Abstract

Introduction: As the rate of congenital heart diseases (CHD) remains high, medical imaging specialists face a task of early diagnosis of CHD with minimal cost and burden to pregnant women and fetuses and need to verify the prenatal diagnosis in order to develop a strategy for managing pregnant women carrying a fetus with CHD.

Objective: To optimize diagnostic measures in fetuses with CHD by comparing fetal echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and methods: We retrospectively evaluated findings from 35 fetal standard ultrasonography reports, 29 echocardiography reports, and 35 fetal autopsy reports (termination for medical reasons). We assessed 18 cases of CHD diagnosed by ultrasonography findings on the second screening; in 34% of the cases patients also underwent MRI at that time and a repeated procedure 30 weeks later. **Results:** When standard ultrasonography and an extended protocol with echocardiography were used together, diagnostic errors were 14.3%. In 85.7% of the fetuses, the findings of different imaging techniques fully coincided with the autopsy findings.

Conclusions: In this cohort of pregnant women, the second screening should include more examinations to verify the diagnosis of CHD. Based on the first screening findings (increased nuchal translucency thickness and ductus venosus pulsatility index) patients should be referred to an expert for the second screening. If necessary, to verify the diagnosis of CHD ultrasonography and MRI can be combined during the third screening (34-36 weeks) in order to plan postnatal management of the newborn. The proposed algorithm for fetal CHD diagnosis enables to minimize the likelihood of error and maintain continuity of care between obstetricians-gynecologists, ultrasonographers, radiologists, neonatologists, and cardiologists.

Keywords: congenital heart diseases, ultrasonography screening, magnetic resonance imaging

Cite this article as: Pomortsev AV, Karakhalis MN, Krivonosova NV, Goloseev KF. Multimodal approach (MRI and ultrasonography) to the diagnosis of fetal congenital heart diseases. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):21–29. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-21-29>

Мультимодальный подход (МРТ и УЗИ) в диагностике врожденных пороков сердца плода

©А.В. Поморцев^{1*}, М.Н. Карахалис¹, Н.В. Кривonosова^{1,2}, К.Ф. Голосеев²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Россия

* А.В. Поморцев, *h*-индекс в Scopus 2, Кубанский государственный медицинский университет, ул. М. Седина, 4, Краснодар, 350063, Pomor-av@mail.ru

Поступила в редакцию 7 апреля 2024 г. Исправлена 27 мая 2024 г. Принята к печати 20 июня 2024 г.

Резюме

Введение: Неснижающаяся частота врожденных пороков сердца (ВПС) ставит перед врачами медицинской визуализации задачи по раннему диагностированию ВПС с минимальными затратами и нагрузкой на беременную и плод, а также необходимости верификации диагноза ВПС внутриутробно для выработки последующей тактики ведения беременных с ВПС у плода.

Цель исследования: Оптимизация диагностических мероприятий у плодов с ВПС путем сравнения эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца плода.

Методы: Ретроспективно оценены результаты 35 протоколов стандартного ультразвукового исследования (УЗИ) плода и 29 протоколов эхокардиографии (ЭхоКГ), а также 35 протоколов вскрытия плодов (прерывание по медицинским показаниям). Проведена оценка 18 случаев ВПС, диагностированных по данным УЗИ на 2-м скрининге, у 34% из которых проводилось также МРТ в эти сроки и в динамике после 30 недель.



Результаты: При сочетанном использовании стандартного УЗИ и расширенного протокола с выполнением ЭхоКГ неточность в диагностике составила 14,3%. Полное совпадение по данным проведенных исследований с использованием различных технологий визуализации плода с результатами вскрытия было у 85,7% плодов.

Заключение: При проведении второго скрининга необходимо расширить объем исследования у данной когорты беременных с целью верификации диагноза ВПС. Необходимо учитывать результаты первого акушерского скрининга (увеличение толщины воротникового пространства и величину пульсационного индекса венозного протока), направляя таких пациенток к эксперту для проведения второго скрининга. При необходимости с целью верификации диагноза ВПС сочетать УЗИ и МРТ при проведении третьего скрининга (34–36 недель) для планирования постнатального ведения новорожденного. Предложенный алгоритм диагностики ВПС у плода позволяет минимизировать вероятность ошибки, сохранить преемственность среди акушеров-гинекологов, врачей УЗИ, рентгенологов, неонатологов и кардиологов.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, ультразвуковой скрининг, магнитно-резонансная томография

Цитировать: Поморцев А.В., Карахалис М.Н., Кривonosова Н.В., Голосеев К.Ф. Мультимодальный подход (МРТ и УЗИ) в диагностике врожденных пороков сердца плода. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):21–29. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-21-29>

Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) is currently a rapidly evolving method of diagnosing congenital heart diseases (CHD) and assessing the cardiovascular system in the fetus. Although fetal echocardiography, introduced in the mid-1980s,¹ remains the primary technique, MRI offers a valuable complement. The advantages of echocardiography are safety, accessibility, and capability of diagnosing CHDs.² Nonetheless, it should be noted that limitations to echocardiography during pregnancy, such as oligohydramnios, fetal bone ossification, fetal position, as well as maternal overweight and obesity, have not been overcome yet.^{2,3} Some researchers also believe that it is sometimes impossible and/or difficult to assess such CHD as coarctation of the aorta using echocardiography due to difficulties associated with assessment of blood flow characteristics and valve regurgitation.⁴

Despite being the first-line diagnostic tool for fetal CHD, fetal echocardiography for cardiovascular abnormalities increasingly requires additional MRI not only to advance research but also to address a clinical need, primarily to improve diagnostic accuracy and detail structural disorders. First of all, this is due to the need for contractility monitoring and blood flow assessment over time. Certain limitations to MRI in pregnancy, particularly fetal movement, hinder real-time visualization. However, studies⁵ of the joint use of Doppler ultrasound cardiac gating and radial sampling with free breathing retrospective cine-MRI demonstrated an evident prospect of such approach, which increases the importance of fetal cardiac MRI in clinical practice. Advances in the diagnosis of fetal cardiovascular abnormalities are partly owing to MRI, which is now used both in prenatal and postnatal diagnosis of CHD, expanding our insights into the normal and pathologic physiology of circulation.

The study aimed to optimize diagnostic measures in fetuses with CHD by comparing fetal echocardiography and cardiac MRI.

Methods

We retrospectively evaluated findings from 35 fetal standard ultrasonography reports, 29 echocardiography

reports, and 35 fetal autopsy reports (termination for medical reasons). The diagnosis was verified by postnatal ultrasonography and computed tomography. We assessed 18 cases of CHD diagnosed during the second screening (19-21 weeks+6 days' gestation). In addition to ultrasonography, 34% of the patients underwent MRI at that time and after 30 weeks' gestation. The study included pregnant women who carried fetuses with CHD and were examined at perinatal centers of the Children's Regional Clinical Hospital and Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation) between 2021 and 2024.

Inclusion criteria: pregnant women aged 18-45 years whose fetuses were diagnosed with CHD during the screening, newborns with CHD.

Exclusion criteria: pregnant women whose fetuses did not have CHD during the screening, newborns without CHD.

The statistical analysis was performed using STATISTICA 10 (Tibco, USA) and Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp, USA). In most cases, data was nonnormally distributed, so nonparametric methods were used. Along with the arithmetic mean and standard deviation, the data were described by the median and 25% and 75% interquartile ranges. We used a cross-tabulation method, contingency tables, to study the structure of the relationship between qualitative indicators. The nonparametric Mann-Whitney test, 2-tailed *t* test, and Wilcoxon signed rank test were used to assess the statistical significance of differences between the study groups. If $|R| \leq 0.25$, the correlation was weak; if $0.25 < |R| \leq 0.75$, the correlation was moderate, and if $|R| > 0.75$, the correlation was strong. All the tests used the conventionally accepted level of significance ($P = .05$).⁶

Results

We compared the findings of prenatal ultrasonography and echocardiography for fetal CHD with the final result (postnatal autopsy findings) and found diagnostic discrepancies in 5 cases (14.3%). The prenatal ultrasonography findings fully coincided with the autopsy findings in 30 (85.7%) fetuses. Of them, 14 (46.7%) were prenatally diagnosed with a ventricular septal defect (VSD)

alone or in combination with other CHD and/or congenital anomalies of the genitourinary tract, bones, and the nervous system. In 7 of 14 cases (50.0%), the ultrasonography diagnosis of VSD was confirmed by the autopsy findings. In 2 of 14 (14.3%) fetuses, there were diagnostic discrepancies between the echocardiography and autopsy findings. In one case, a VSD was combined with pulmonary atresia, and in another case, with a common arterial trunk.

Analysis of the 4-chamber view revealed the VSD (Figure 1).

The second most common confirmed CHD was hypoplastic left heart syndrome (HLHS) diagnosed by echocardiography in 10 fetuses (33.3%). In one case (10.0%), HLHS was combined with a complete atrioventricular canal defect.

The B-mode showed the decreased size of the left ventricle. Color flow Doppler revealed that there was no blood flow through the mitral valve, which is shown on the abnormal 4-chamber views (Figure 2A and Figure 2B).

The third most common diagnosis was coarctation of the aorta (3 [10.0%] fetuses). In the first case, coarctation of the aorta was combined with a VSD, and in the second case, with HLHS; in the third case, coarctation of the aorta occurred alone. An indirect sign of coarctation of the aorta is a decrease in the left ventricle size (Figure 3A) detected by the abnormal 4-chamber view, measurement of the ventricular cavity width. The aortic arch view showed an area of vessel narrowing in the isthmus region and subsequent poststenotic dilatation (Figure 3B).

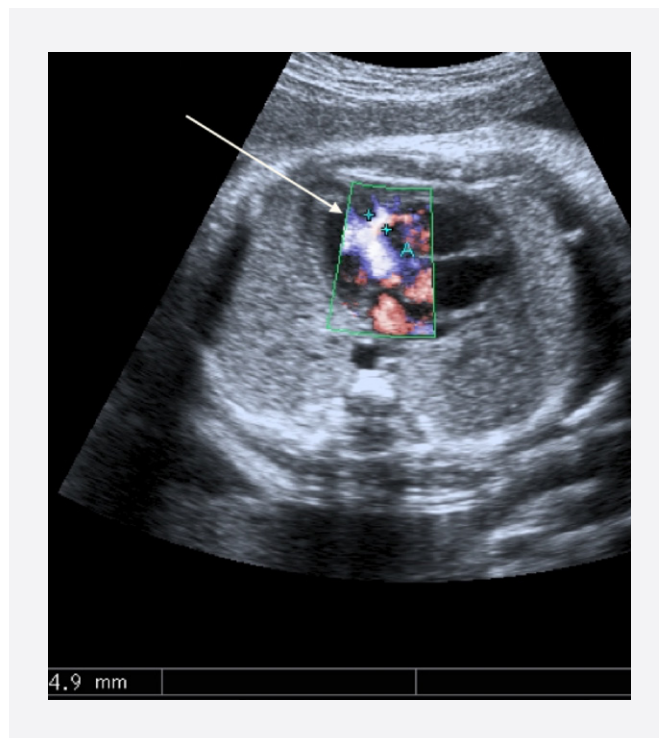
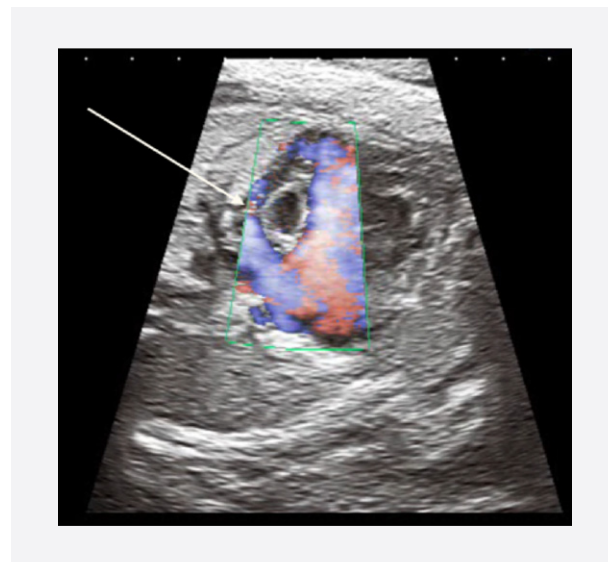


Figure 1. Ultrasonography of the fetal heart at 20 weeks' gestation (verified diagnosis). Anomalous 4-chamber view with color flow Doppler: ventricular septal defect (VSD) (4.9 mm) (arrow)

Рисунок 1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца плода на сроке 20 недель (диагноз верифицирован). Аномальный четырехкамерный срез в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК): дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – 4,9 мм (стрелка)



A. B-mode: decreased size of the left ventricle (arrow)
A. в В-режиме уменьшены размеры левого желудочка (стрелка)



B. Color flow Doppler: no blood flow through the mitral valve (arrow)
B. в режиме ЦДК отсутствует поток крови через митральный клапан (стрелка)

Figure 2. Ultrasonography of the fetal heart at 20 weeks' gestation (verified diagnosis). Anomalous 4-chamber views in hypoplastic left heart syndrome

Рисунок 2. УЗИ сердца плода на сроке 20 недель (диагноз верифицирован). Аномальные четырехкамерные срезы при синдроме гипоплазии левых отделов сердца

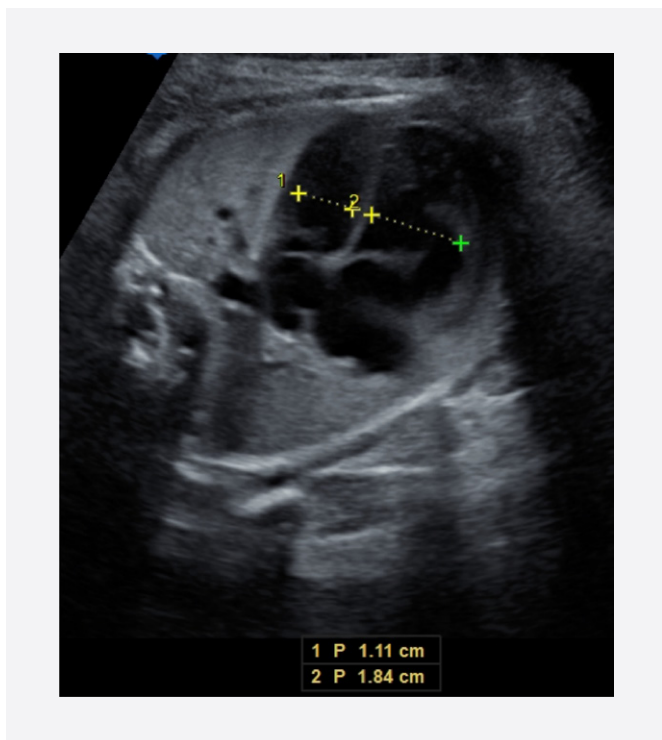


Figure 3A. Ultrasonography of the fetal heart at 20 weeks' gestation (verified diagnosis). Anomalous 4-chamber view, measurement of the ventricular cavity width, decrease in the left ventricle size (indirect sign of an aortic pathology)
Рисунок 3А. УЗИ сердца плода на сроке 20 недель (диагноз верифицирован). Аномальный четырехкамерный срез, измерение ширины полости желудочков, уменьшение размера левого желудочка (косвенный признак патологии аорты)

We performed postnatal computed tomography to confirm the diagnosis on day 60 (Figure 4).

In 3 cases (10.0%), a single ventricle was diagnosed by echocardiography and confirmed by the autopsy findings. Tetralogy of Fallot verified by echocardiography (3.3%) was confirmed during the fetal autopsy. In one case (3.3%), pulmonary atresia diagnosed by echocardiography was confirmed during the autopsy.

As we mentioned above complete diagnostic discrepancies were observed in 5 (14.3%) cases. In one case, a single ventricle diagnosed by echocardiography was not confirmed by the autopsy findings. The second case was related to the ultrasonography findings of an atrio-ventricular septal defect. Autopsy revealed an atrial septal defect (8 mm) and a VSD (8 mm), and one vessel located above the VSD (common arterial trunk, 9 mm in diameter) was found to arise from the heart. In the third case, a diagnosed interrupted aortic arch was not confirmed by the autopsy findings. The diagnosis of a single ventricle by ultrasonography and echocardiography was disproved, and autopsy revealed aortic atresia with an 8×7 mm VSD. We should note that the decision to terminate pregnancy in these cases was made due to established defects of the nervous and urinary systems, which were incompatible with life.

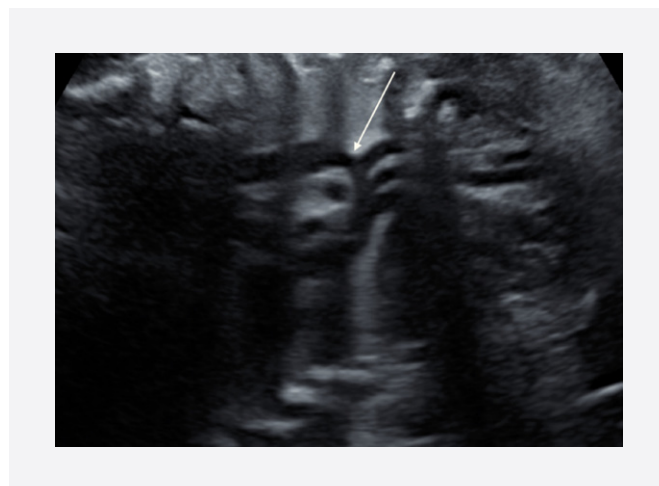


Figure 3B. Ultrasonography of the fetal heart at 20 weeks' gestation (verified diagnosis). Aortic arch view, area of vessel narrowing in the isthmus region with poststenotic dilatation (arrow)
Рисунок 3В. УЗИ сердца плода на сроке 20 недель (диагноз верифицирован). Срез через дугу аорты, участок сужения сосуда в области перешейка с последующим постстенотическим расширением (стрелка)

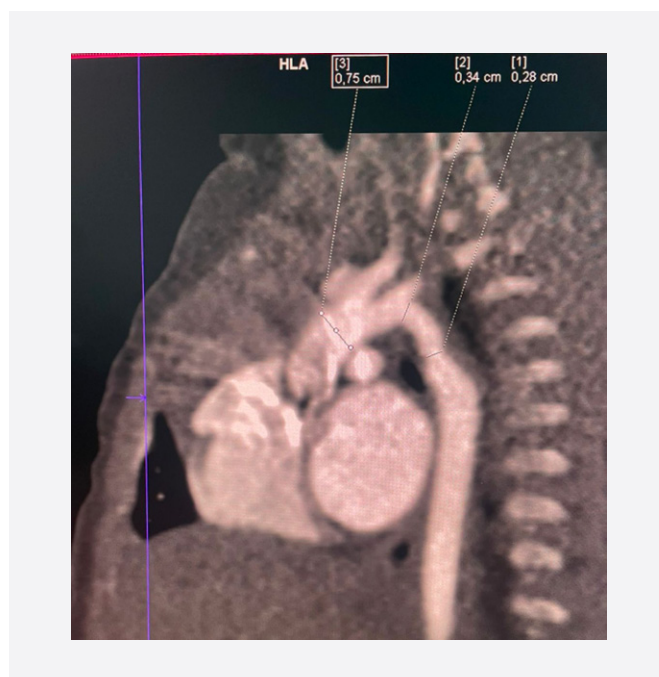


Figure 4. Coarctation of the aorta
Рисунок 4. Коарктация аорты

The fetal echocardiography findings in 5 pregnant women were evaluated. All of them, after the CHD diagnosis, continued their pregnancy owing to the possibility of surgical correction of the identified defects.

In one case, the echocardiography diagnosis of a muscular VSD was not confirmed postnatally. The postnatal diagnosis was transposition of the great arteries, patent ductus arteriosus, restrictive patent foramen ovale. This case indicates the need to expand methods of prenatal diagnosis of congenital cardiovascular abnormalities.

In another case, the fetal diagnosis of transposition of the great arteries was established. However, postnatal echocardiography revealed type 3-4 pulmonary atresia, major aortopulmonary collateral arteries, patent foramen ovale, chronic hypoxia.

We observed a case with the ultrasonography diagnosis of tetralogy of Fallot (Figure 5). It should be noted that the sonographic image with the 4-chamber view can be unchanged (Figure 5A), which justifies the need to use additional views.

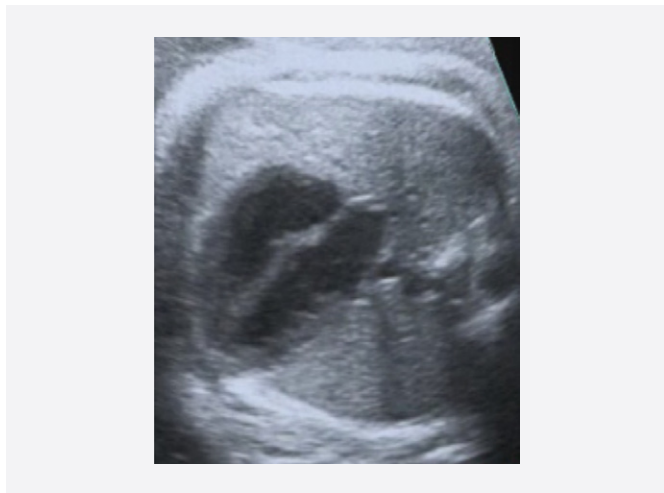


Figure 5A. Ultrasonography of the fetal heart at 20 weeks' gestation (verified diagnosis). In patients with tetralogy of Fallot, a sonographic image can show an unchanged 4-chamber view of the heart

Рисунок 5А. УЗИ сердца плода на сроке 20 недель (диагноз верифицирован). При тетраде Фалло возможно получение эхографического изображения неизмененного 4-х камерного среза сердца

During the imaging, all sonographic features of tetralogy of Fallot (Figure 5B) should be ruled out: an overriding aorta.

In the color flow Doppler mode, we registered the blood flow from the left and right ventricles into the dilated and displaced aorta (Figure 5C).

During the imaging, the pulmonary artery diameter was 2.4 mm, which is associated with 5% for this gestational age (Figure 5D).

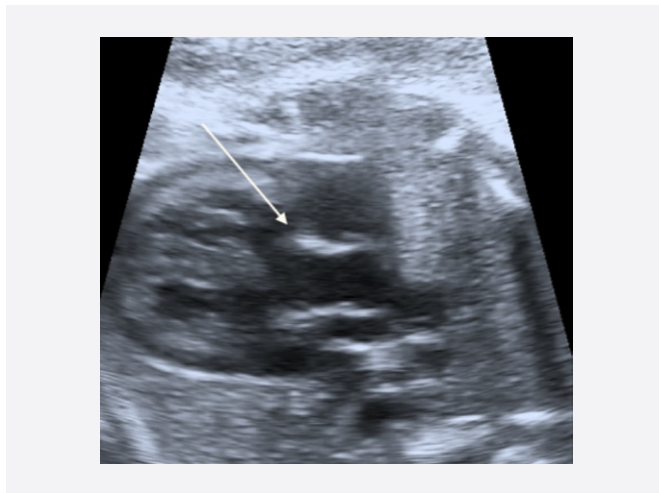


Figure 5B. Ultrasonography of the fetal heart at 20 weeks' gestation (verified diagnosis). The main sonographic sign of tetralogy of Fallot is an overriding aorta (arrow)

Рисунок 5В. УЗИ сердца плода на сроке 20 недель (диагноз верифицирован). Основной эхографический признак тетрады Фалло – выявление расширения аорты, располагающейся на межжелудочковой перегородке над дефектом (стрелка)

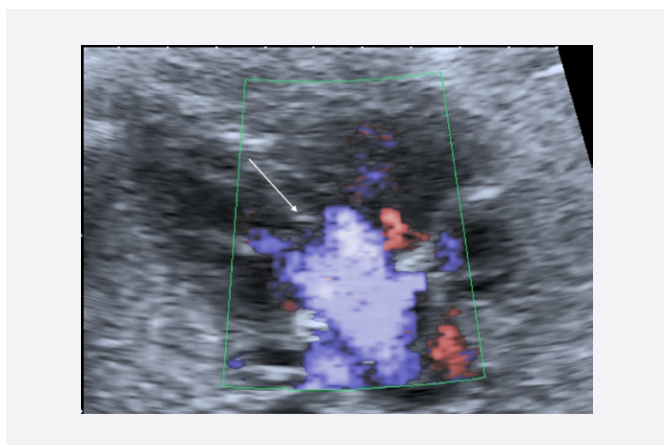


Figure 5C. Color flow Doppler: blood flow from the left and right ventricles into the dilated and displaced aorta (arrow)

Рисунок 5С. В режиме ЦДК регистрируется поток крови, поступающий из левого и правого желудочка в расширенную и смещенную аорту (стрелка)

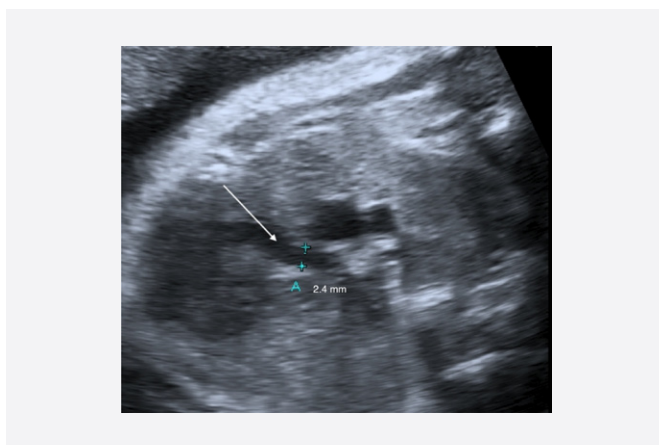


Figure 5D. Pulmonary artery diameter, 2.4 mm; less than 5% for this gestational age (arrow)

Рисунок 5D. Диаметр легочной артерии 2,4 мм, менее 5% для гестационного срока (стрелка)

Figure 5. Ultrasonography of the fetal heart at 32 weeks 4 days' gestation. Diagnosis: tetralogy of Fallot (verified diagnosis)

Рисунок 5. Ультразвуковое исследование сердца плода на сроке беременности 32 недели и 4 дня. Диагноз: тетрада Фалло (диагноз верифицирован)

The lack of prenatal diagnosis is often due to maternal overweight or obesity and hydramnios.

Analyzing this case, we should note that the difficulties in CHD visualization remained, and to overcome them we developed a comprehensive approach to the timely detection of fetal CHDs with subsequent referral to an appropriate perinatal center for delivery and surgical correction. Thus, we were convinced of the need to look for ultrasound markers during the second screening that should lay the foundation for additional methods of CHD diagnosis, including fetal MRI.

After this analysis, we came to the conclusion that additional MRI during pregnancy was needed to verify the CHD diagnosis. We report a case of

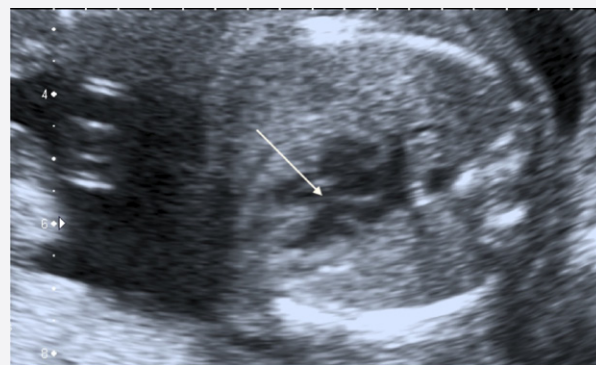
ultrasonography and MRI during the second screening (19–21 weeks + 6 days' gestation) and at 30 weeks 4 days' gestation. Ultrasonography during the second screening diagnosed a CHD at 21 weeks' gestation: double outlet right ventricle. Ultrasonography by an expert revealed a subaortic VSD (3.6 mm) at 22 weeks' gestation (Figure 6).

During the imaging, abnormal 4-chamber view of the heart and subaortic VSD (3.6 mm) were found. Both great arteries arose from the right ventricle. MRI performed at the same time revealed a double outlet right ventricle (Figure 7).

To develop a postnatal cardiovascular management strategy, both ultrasonography and MRI were performed



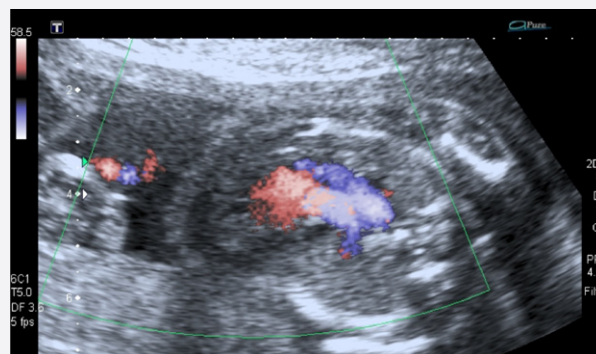
6A. Unchanged 4-chamber view
6A. Неизмененный 4х-камерный срез



6B. Subaortic ventricular septal defect (VSD) (3.6 mm)
6B. Подаортальный ДМЖП 3,6 мм

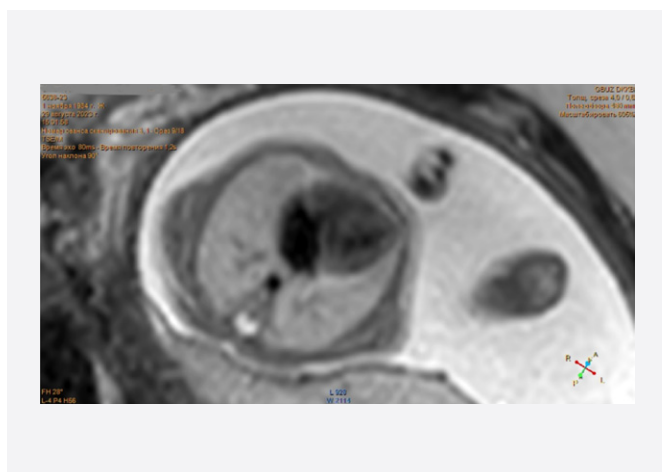


6C. Double outlet right ventricle
6C. Оба магистральных сосуда выходят из полости правого желудочка

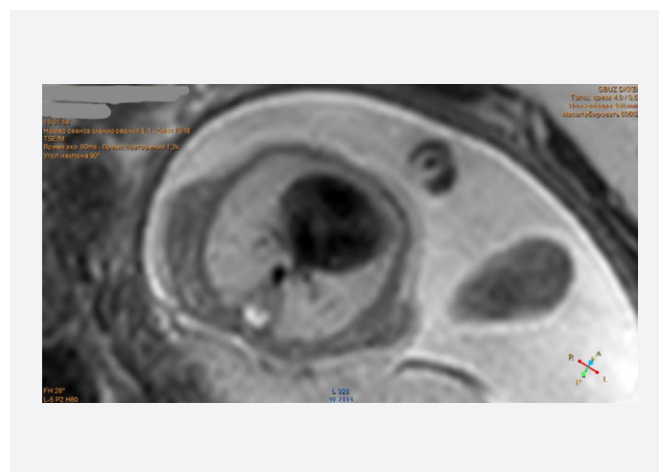


6D. Color flow Doppler: blood flow from the right ventricle into the great vessels
6D. В режиме ЦДК определяется поток крови, поступающий в магистральные сосуды из полости правого желудочка

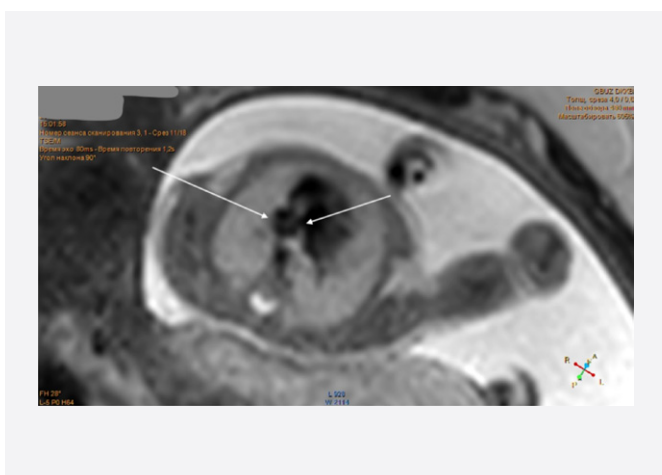
Figure 6. Ultrasonography of the fetal heart at 22 weeks 3 days' gestation (verified diagnosis)
Рисунок 6. УЗИ сердца плода на сроке 22 недели и 3 дня (диагноз верифицирован)



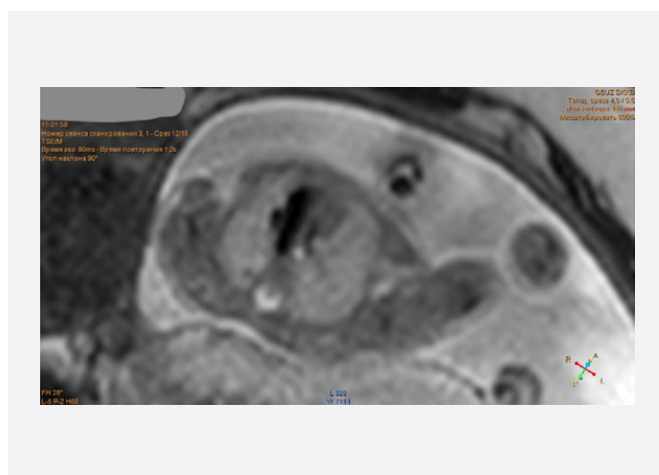
7A. 4-chamber view of the heart (MRI)
7A. 4-х камерный срез сердца (МРТ)



7B. 4-chamber view of the heart and descending aorta
7B. 4-х камерный срез сердца и нисходящая Ао



7C. Left arrow: aorta and pulmonary artery in cross-section;
right arrow: subaortic VSD
7C. Стрелкой слева указаны Ао и ЛА в поперечном сечении; справа стрелка подаортальный ДМЖП



7D. Aortic arch and superior vena cava
7D. Дуга Ао и ВПВ

Figure 7. Fetal MRI at 22 weeks' gestation: double outlet right ventricle; parallel arrangement of the great arteries (verified diagnosis)

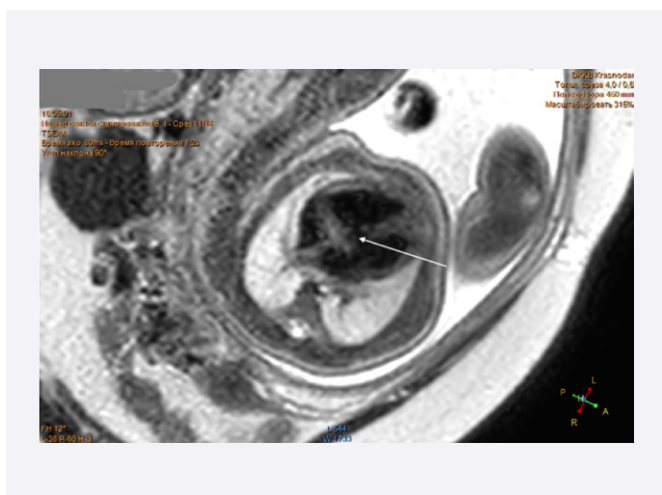
Рисунок 7. МРТ плода на сроке 22 недели: двойное отхождение магистральных сосудов; параллельный ход магистральных сосудов (диагноз верифицирован)

at 30 weeks 4 days' gestation. Repeated ultrasonography and MRI confirmed the diagnosis (Figure 8).

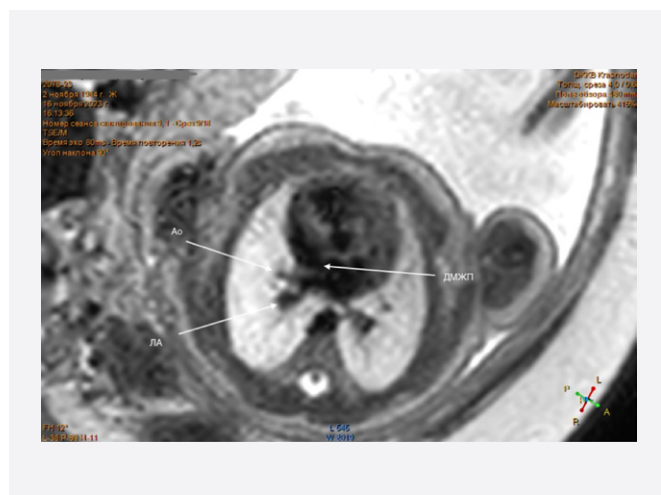
As shown above, ultrasonography performed by an expert at 22 weeks+3 days' gestation and at 30 weeks +4 days' gestation revealed that both great arteries arise from the right ventricle, which was confirmed by MRI. A subaortic VSD (3.6 mm) was described according to ultrasonography. A series of MRI scans showed signs of the ascending aorta origin from the right ventricle and the common pulmonary artery origin from the right ventricle (Figure 8).

As a result of the postnatal follow-up examination, the diagnosis was CHD, double outlet right ventricle with a subpulmonary VSD (Taussig-Bing syndrome),

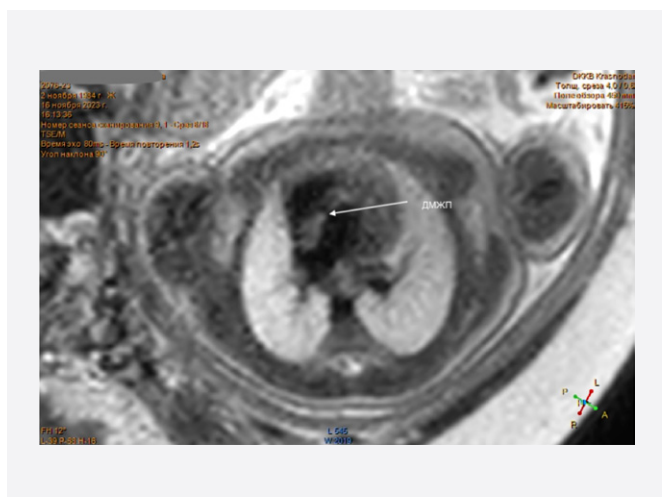
pulmonary artery stenosis, mitral valve anomaly, patent ductus arteriosus, chronic hypoxia. According to the echocardiography findings, left ventricle end-diastolic diameter was 20 mm; the walls were not thickened; ejection fraction was 69%; aorta, 13 mm; left atrium, 16 mm; right ventricle, 9 mm; right ventricular walls, 3 mm; the aortic valve was bicuspid; aortic valve velocity, 0.7 m/s; pulmonary valve, 11 mm; pulmonary valve velocity, 3.6-4.0 m/s (peak gradient, 56-64 mm Hg); VSD, 7 mm; the tricuspid valve chord and mitral valve were attached to the edge of the defect; the anterior mitral leaflet was split; grade 1 tricuspid regurgitation was observed; there was normal blood flow in the abdominal aorta with velocity of 1.5 m/s.



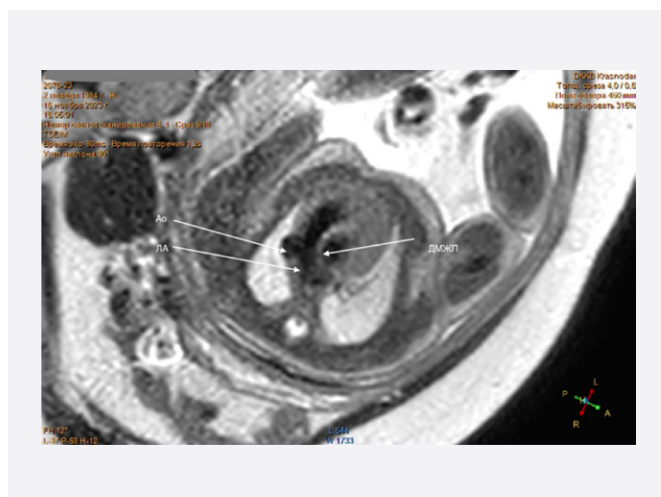
8A. 4-chamber view, subaortic VSD up to 5 mm
8A. 4-х камерный срез, ДМЖП подаортальный до 5 мм



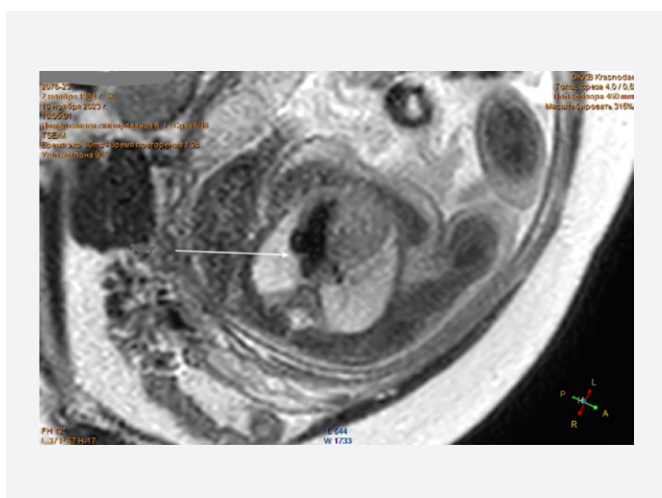
8B. Aorta, pulmonary artery, VSD
8B. Ao, ЛА, ДМЖП



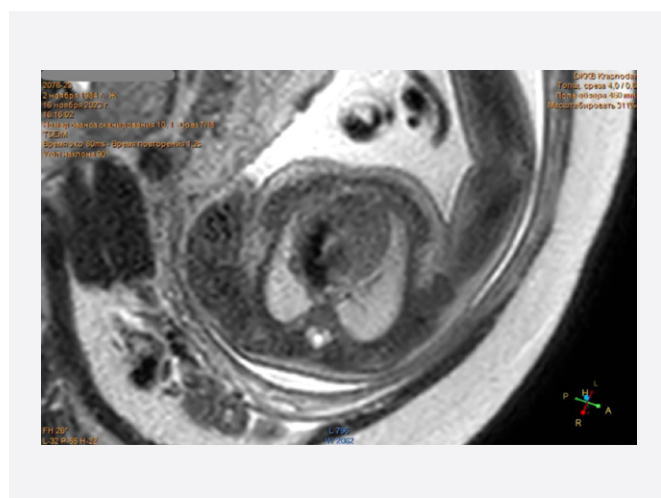
8C. VSD
8C. ДМЖП



8D. Aorta and pulmonary artery in cross-section, VSD
8D. Ao и ЛА в поперечном сечении, ДМЖП



8E. Level of the aortic arch and superior vena cava
8E. Уровень дуги Ао и ВПВ



8F. Level of the aortic arch
8F. Уровень дуги Ao

Рисунок 8. МРТ плода на сроке 30 недель и 4 дня: двойное отхождение магистральных сосудов (диагноз верифицирован)

Conclusions

In our earlier study,⁷ we studied the relationship between the nuchal translucency thickness and the ductus venosus pulsatility index, which are determined during the first screening (11-13 weeks+6 days' gestation) in fetuses with CHD. One of the early diagnostic criteria of a possible cardiovascular pathology was found to be nuchal translucency thickness of 3.68 ± 1.3 mm and ductus venosus pulsatility index of 1.098 ± 0.169 . We found a moderate correlation ($R=0.510$) between both indicators.

During the second screening, the scope of the examination in this cohort of pregnant women should be expanded to verify the CHD diagnosis. To do that and plan the post-natal management, ultrasonography and MRI can be combined during the third screening (34-36 weeks).

Compared with ultrasonography, fetal cardiac MRI is more informative when it comes to the diagnosis of a CHD combined with a pathology of the great arteries. During the study, we found limitations to fetal cardiac MRI during the second trimester of pregnancy that are linked to fetal behavioral responses (motor activity).

The development of a fetal heart imaging protocol aimed at the formation of risk groups among pregnant women who carry fetuses with CHDs is justified.

The proposed approach to the fetal CHD diagnosis enables to minimize the likelihood of error and maintain continuity of care between obstetricians-gynecologists, ultrasonographers, radiologists, neonatologists, and cardiologists.

Author contributions

Conceptualization: Pomortsev

Methodology: Pomortsev, Karakhalis

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Pomortsev, Krivonosova, Goloseev

Manuscript drafting and revising: All authors

Final approval of the version to be published: Pomortsev, Karakhalis

Вклад авторов

Разработка концепции: А.В. Поморцев

Разработка методологии: А.В. Поморцев, М.Н. Карахалис

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.В. Поморцев, Н.В. Кривосова, К.Ф. Голосеев

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Утверждение окончательного варианта статьи: А.В. Поморцев, М.Н. Карахалис

Литература/References

1. Kleinman CS, Weinstein EM, Talner NS, Hobbins JC Fetal echocardiography--applications and limitations. *Ultrasound Med Biol.* 1984;10(6):747-755. PMID: 6536131. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(84\)90235-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(84)90235-7)
2. Lloyd DF, van Amerom JF, Pushparayah K, et al. An exploration of the potential utility of fetal cardiovascular MRI as an adjunct to fetal echocardiography. *Prenat Diagn.* 2016;36(10):916-925. PMID: 27521762. PMCID: PMC5082528. <https://doi.org/10.1002/pd.4912>
3. Sun L, Lee FT, van Amerom JFP, et al. Update on fetal cardiovascular magnetic resonance and utility in congenital heart disease. *Journal of Congenital Cardiology.* 2021;5(1). <https://doi.org/10.1186/s40949-021-00059-x>

4. Udine M, Loke YH, Goudar S, Donofrio MT, Truong U, Krishnan A. The current state and potential innovation of fetal cardiac MRI. *Front Pediatr.* 2023;11:1219091. PMID: 37520049. PMCID: PMC10375913. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1219091>

5. Haris K, Hedström E, Kording F, et al. Free-breathing fetal cardiac MRI with doppler ultrasound gating, compressed sensing, and motion compensation. *J Magn Reson Imaging.* 2020;51(1):260-272. PMID: 31228302. PMCID: PMC6916642. <https://doi.org/10.1002/jmri.26842>

6. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей.* БИНОМ; 2010.

Khalafyan AA. *STATISTICA 6. Mathematical Statistics With Elements of Probability Theory.* BINOM; 2010. (In Russ.).

7. Поморцев А.В., Карахалис М.Н., Матулевич С.А., Дашян Г.А., Халафян А.А., Сенча А.Н. Пороки развития сердца плода: факторы риска и возможности ультразвукового метода при первом скрининге. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):51-59. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-51-59>

Pomortsev AV, Karakhalis MN, Matulevich SA, Daschyan GA, Khalafyan AA, Sencha AN. Congenital heart diseases: risk factors and ultrasound diagnostic potential at the first screening. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;8(4):51-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-51-59>

Author credentials

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Mark N. Karakhalis, Postgraduate Student, Diagnostic Radiology Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0604-4744>

Natalia V. Krivonosova, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Sonographer, Children's Regional Clinical Hospital (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8222-5670>

Konstantin F. Goloseev, Head of the X-ray Unit No. 2, Children's Regional Clinical Hospital (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-7917-1270>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Поморцев Алексей Викторович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Карахалис Марк Николаевич, аспирант кафедры лучевой диагностики № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0604-4744>

Кривосова Наталья Владимировна, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач ультразвуковой диагностики, Детская краевая клиническая больница (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8222-5670>

Голосеев Константин Федорович, заведующий рентгеновским отделением № 2, Детская краевая клиническая больница (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-7917-1270>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Особенности совершенствования хирургического лечения ран полнотолстыми кожными аутоотрансплантатами

©С.Б. Богданов^{1,2*}, В.А. Аладина^{1,2}, М.Л. Муханов^{1,2}, С.Л. Зайцева^{1,2}, В.С. Дутов^{2,3}, Д.С. Закеряева⁴

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Городская клиническая больница № 1, Краснодар, Россия

⁴ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

* С.Б. Богданов, *h*-индекс в Scopus 4, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1-го Мая, 167, bogdanovsb@mail.ru

Поступила в редакцию 28 января 2024 г. Исправлена 14 февраля 2024 г. Принята к печати 5 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Комбустиология стремительно развивается, и в этой связи споры о способах и времени закрытия ран остаются достаточно актуальными. Для приживления полнотолстого кожного трансплантата есть два решающих фактора: степень инфицирования и уровень васкуляризации раневого ложа. Неблагоприятными причинами для приживления трансплантата являются недостаточный гемостаз, поздние сроки операции, обнаженная подкожно-жировая клетчатка. Выполнение пластика полнотолстыми аутоотрансплантатами на раны различного генеза способствует улучшению отдаленных косметических и функциональных результатов операций.

Цель: Улучшение результатов лечения пациентов с ранами различной этиологии путем усовершенствования способов хирургического вмешательства полнотолстыми кожными аутоотрансплантатами.

Материалы и методы: Исследование, проведенное в НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, было посвящено анализу данных 64 пациентов, которые пролечены с помощью хирургического лечения полнотолстыми кожными аутоотрансплантатами, возраст от 18 до 65 лет. Больные были разделены на группы, в зависимости от вида оперативного вмешательства.

Группа I – 23 пациента с острой ожоговой травмой, у которых грануляционная ткань иссекалась и раневой дефект закрывался полнотолстым кожным аутоотрансплантатом. Группа II – 21 пациент с рубцовыми деформациями кожных покровов, которым иссекалась рубцовая ткань и выполнялась пластика полнотолстым кожным аутоотрансплантатом. Группа III – 20 пациентов с травматической отслойкой кожного лоскута без костной травмы, которым выполнялась пластика по Красовитову.

Результаты: Сроки приживления полнотолстого кожного аутоотрансплантата в группе I составили Ме 10,0 (7,5; 15,0) сут.; в группе II – 15,0 (13,0; 18,0) сут.; в группе III – Ме 28 (14,8; 44,3) сут. При проведении сравнительного статистического анализа при помощи критерия Краскела-Уоллиса были выявлены существенные статистические различия в сравниваемых группах ($p < 0,0001$).

Выводы: Разработанные новые способы выполнения пластики полнотолстыми кожными аутоотрансплантатами у пациентов с грануляционной тканью и рубцовыми деформациями позволяют значительно повысить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: кожная пластика, аутоотрансплантат, биологические раневые покрытия

Цитировать: Богданов С.Б., Аладина В.А., Муханов М.Л., Зайцева С.Л., Дутов В.С., Закеряева Д.С. Особенности совершенствования хирургического лечения ран полнотолстыми кожными аутоотрансплантатами. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):30–37. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-30-37>

Peculiarities of Improving Surgical Treatment of Wounds With Full-Thickness Skin Autografts

©Sergei B. Bogdanov^{1,2*}, Valeriya A. Aladina^{1,2}, Mikhail L. Mukhanov^{1,2}, Sophia L. Zaitseva^{1,2}, Viktor S. Dutov^{2,3}, Diana S. Zakeryaeva⁴

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

* Sergei B. Bogdanov, Scopus *h*-index 4, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, bogdanovsb@mail.ru

Received: January 28, 2024. Received in revised form: February 14, 2024. Accepted: March 5, 2024.



Abstract

Background: Despite advances made in combustiologiy, the method and timing of wound closure remain a matter of debate. There are 2 decisive factors in engraftment of a full-thickness skin graft: infection degree and level of wound bed vascularization. Reasons for unsuccessful engraftment are insufficient hemostasis, late surgery, and exposed subcutaneous fat. Full-thickness skin grafting for wounds of various origins optimizes improvement of long-term cosmetic and functional results of surgery.

Objective: To improve treatment results in patients with wounds of various etiologies by improving methods of full-thickness skin autografting.

Materials and methods: This study was conducted in the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) and analyzed data from 64 patients (age, 18-65 years) who underwent full-thickness skin autografting. The patients were grouped based on the surgery type.

In group 1 (23 patients with acute burn injury), granulation tissue was excised, and the wound defect was closed using a full-thickness skin autograft. In group 2 (21 patients with scar deformities of the skin), scar tissue was excised, and full-thickness skin autografting was performed. Group 3 (20 patients with traumatic skin detachment without bone injury) underwent skin grafting by the Krasovitev method.

Results: Time to engraftment in group 1 was median 10.0 (7.5; 15.0) days; in group 2, 15.0 (13.0; 18.0) days, and in group 3, 28 (14.8; 44.3) days. We found statistically significant differences when comparing the groups using the Kruskal-Wallis test ($P < .0001$).

Conclusions: New developed methods for full-thickness skin autografting in patients with granulation tissue and scar deformities can significantly increase the treatment effectiveness.

Keywords: skin grafting, autograft, biological dressings

Cite this article as: Bogdanov SB, Aladina VA, Mukhanov ML, Zaitseva SL, Dutov VS, Zakeryaeva DS. Peculiarities of improving surgical treatment of wounds with full-thickness skin autografts. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):30–37. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-30-37>

Введение

Комбустиология активно развивается, и споры о способе и времени закрытия ран остаются актуальными по сей день. Для приживления полнослойного кожного трансплантата есть два решающих фактора: степень инфицирования и уровень васкуляризации раневого ложа [1–3]. Неблагоприятными причинами для приживления трансплантата являются недостаточный гемостаз, поздние сроки операции, обнаженная подкожно-жировая клетчатка [4]. Выполнение пластик полнослойными аутоотрансплантатами на раны различного генеза способствует улучшению отдаленных косметических и функциональных результатов операций [5, 6].

Основным методом оперативного лечения посттравматических ран является аутодермопластика расщепленными кожными трансплантатами, на долю которых приходится от 56,3 до 90% всех хирургических вмешательств [7]. К сожалению, не каждый врач знает о преимуществах использования полнослойного кожного аутоотрансплантата перед расщепленным, так как нередко помощь пациентам оказывает врач-хирург или врач-травматолог, который не имеет специализации по комбустиологии [8–10].

Именно от выбора восстановления кожных покровов зависит окончательный вид ранее поврежденной кожи. Неправильный выбор хирургического лечения в раннем периоде влечет за собой отрицательный косметический результат в отдаленном послеоперационном периоде, и, соответственно, неблагоприятное психологическое состояние пациента [11–16].

Материалы и методы

Исследование, проведенное в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства

здравоохранения Краснодарского края, было посвящено анализу данных 64 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, которым было проведено хирургическое лечение с пластическим замещением дефектов кожи полнослойными кожными аутоотрансплантатами. Пациенты были разделены на группы, в зависимости от вида лечения, на первом этапе по месту первичной госпитализации.

Группа I – 23 пациента с острой ожоговой травмой; при формировании грануляционной ткани, которая иссекалась, раневой дефект закрывался полнослойным кожным аутоотрансплантатом.

Группа II – 21 пациент с рубцовыми деформациями кожных покровов, которым иссекалась рубцовая ткань и выполнялась пластика полнослойным кожным аутоотрансплантатом.

Группа III – 20 пациентов с травматической отслойкой кожного лоскута, без костной травмы, которым выполнялась пластика по Красовитову.

Перед выполнением пластики полнослойными кожными аутоотрансплантатами в трех группах пациентов: 1 – при иссечении рубцовой ткани в плановой хирургии ($n=10$); 2 – при травматических отслойках кожи с выполнением пластики по Красовитову ($n=8$); 3 – при иссечении грануляционной ткани до фиброзного слоя ($n=13$), провели патологоанатомическое исследование. Гистологический материал для исследования получен в срок 5 дней после проведения операции. Фрагменты раневого дна иссекали под наркозом в ходе оперативного вмешательства перед пластикой полнослойными аутоотрансплантатами.

Статистическую обработку производили с применением методов непараметрической статистики: U-критерия Манна-Уитни для двух несвязных выборок, а также критерия Краскела-Уоллиса и критерия χ^2

для произвольных таблиц, предназначенных для выявления различий показателей в трех и более несвязных выборках.

Для проверки исследуемых совокупностей на нормальность распределения значений использовали Z-критерий Колмогорова-Смирнова – непараметрический критерий согласия, предназначенный для проверки совокупностей данных, измеренных в количественной шкале. В нашем исследовании распределение числовых значений данных отличалось от нормального закона ($Z=1,98, p<0,001$).

Значимыми признавали результаты, при которых уровень статистической значимости p был меньше или равен 0,05. При проведении статистического анализа материала использовали персональный компьютер с набором необходимого программного обеспечения (табличный процессор Microsoft Excel 2010 и программа для статистической обработки данных SPSS-16.0 для Windows).

Результаты

Пострадавшие группы I: первый этап хирургического лечения глубоких ожогов был выполнен в условиях краевой клинической больницы в 52,2% случаев, остальные 47,8% пациентов получали медицинскую помощь в районных больницах края или находились на самолечении в домашних условиях. Пациенты группы II в 100% были госпитализированы в плановом порядке для проведения оперативного лечения. В группе III (пластика по Красовитову) 85% пострадавших получали лечение в районных больницах края с последующим переводом в краевую больницу,

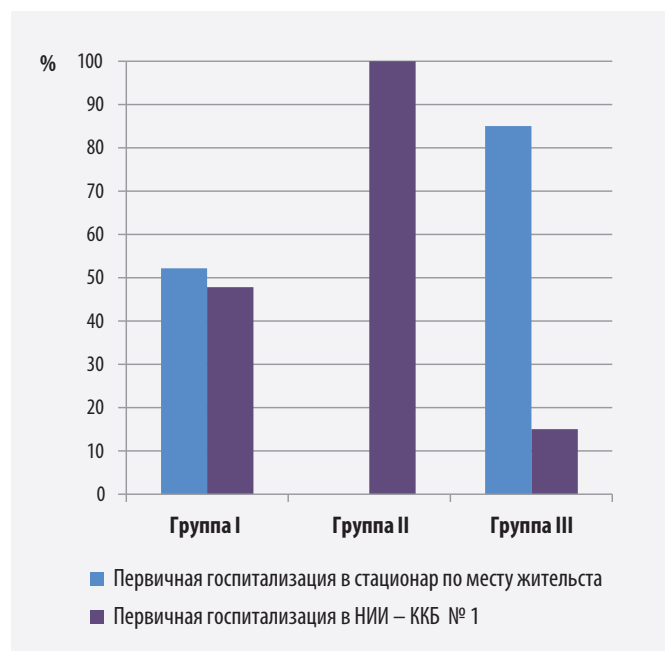


Рисунок 1. Место первичной госпитализации в исследуемых группах

Figure 1. Place of initial hospitalization in the study groups

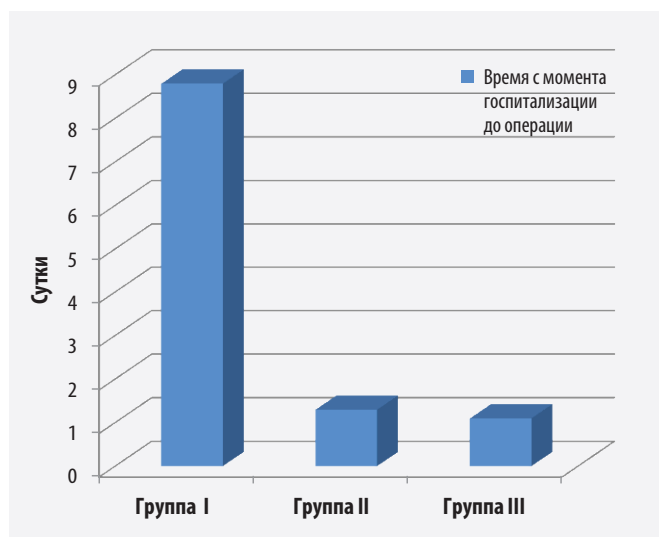


Рисунок 2. Время с момента госпитализации до операции

Figure 2. Time from hospitalization to surgery

а 15% были госпитализированы с места получения травмы, сразу в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» (рис. 1).

Нами проведен анализ времени с момента поступления пациентов на этапное хирургическое лечение (рис. 2). На рисунке 2 представлено время от момента госпитализации до операции. В группе I время с момента госпитализации до выполнения пластики полнослойным кожным трансплантатом составило от 1 до 28 сут. (Ме 4,0 (2,0; 15,5)); в группе II – от 1 до 4 сут. (Ме 1,0 (1,0; 1,0)); в группе III – от 1 до 2 сут. (Ме 1,0 (1,0; 1,0)). Сравнительный анализ трех групп при помощи критерия Краскела-Уоллиса выявил существенные статистические различия в сравниваемых группах (число степеней свободы равно 2, значение критерия $\chi^2=33,3$, уровень значимости $p<0,0001$). Однако при попарном сравнении статистически значимые различия обнаружены: в группах I и II (критерий Манна-Уитни $U=59,0$, уровень значимости $p<0,0001$) и в группах I и III (критерий Манна-Уитни $U=49,0$, уровень значимости $p<0,0001$). В то время как в группах II и III статистически значимой разницы не обнаружено (критерий Манна-Уитни $U=189,0$, уровень значимости $p=0,604$).

Таким образом, группы по данному показателю были разнородными и изначально их сравнивать было некорректно. В группах II и III все пациенты прооперированы в первые двое суток, поэтому медиана сошла.

Количество койко-дней после оперативного лечения по замещению дефектов кожи полнослойными кожными аутоотрансплантатами представлено на рисунке 3. Данный показатель отражает время приживления полнослойного кожного аутоотрансплантата, так как это являлось критерием завершения этапа лечения в условиях ожогового центра ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1», в дальнейшем пациенты продолжали

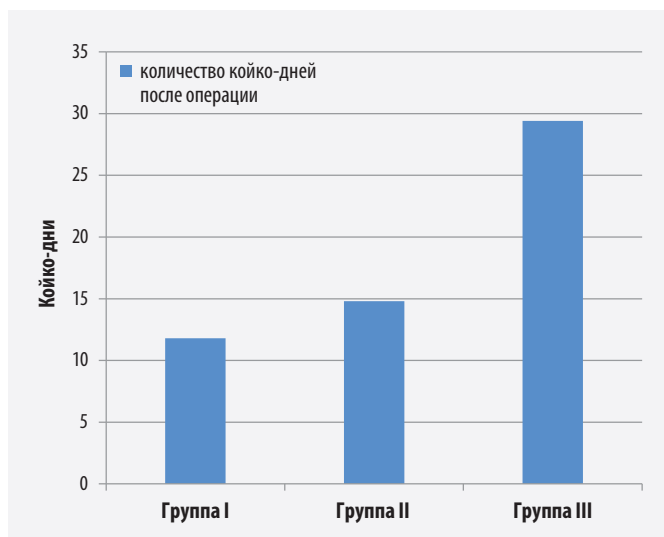


Рисунок 3. Количество койко-дней после операции до выписки
Figure 3. The number of hospital bed days after surgery until discharge

лечение в амбулаторных условиях под контролем специалистов ожогового центра.

Сроки приживления полнослойного аутоотрансплантата составили:

Группа I – от 5 до 23 сут. (Ме 10,0 (7,5; 15,0) сут.);

Группа II – от 3 до 22 сут. (Ме 15,0 (13,0; 18,0) сут.);

Группа III – от 6 до 47 сут. (Ме 28 (14,8; 44,3) сут.).

Результаты сравнительного анализа сроков приживления полнослойного кожного аутоотрансплантата представлены на рисунке 3.

При проведении сравнительного статистического анализа при помощи критерия Краскела-Уоллиса были выявлены существенные статистические различия в сравниваемых группах (значение критерия χ^2 составило 18,4, число степеней свободы – 2, уровень значимости $p < 0,0001$). Таким образом, группы

статистически значимо различались по длительности госпитализации в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1». При попарном сравнении статистически значимых отличий, также выявить не удалось:

Группы I и II: критерий Манна-Уитни $U=139,0$, уровень значимости $p=0,016$.

Группы II и III: критерий Манна-Уитни $U=105,5$, уровень значимости $p=0,004$.

Группы I и III: критерий Манна-Уитни $U=75,5$, уровень значимости $p < 0,0001$.

Обсуждение

Клинический пример

Пациент П., (рис. 4–9), через 17 дней с момента получения травмы (контактный ожог) доставлен в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1», где после осмотра был выставлен диагноз: термический ожог (контактный) левой кисти 1,5% III степени, ампутированная культя кисти. После полной предоперационной подготовки на 4-й день с момента госпитализации в стационар выполнено оперативное лечение.

После забора кожного трансплантата на левом бедре толщиной 1 мм с медиальной стороны бедра взят трансплантат толщиной 0,25 мм, перфорирован с коэффициентом перфорации 1:4 и последний уложен на донорский участок полнослойного трансплантата. На культе иссечены гипергрануляции некротомом с тангенциальным движением ножа и скальпелем. Жгут снят.

Выполнена пластика полнослойным кожным аутоотрансплантатом с подшиванием краев. Наложена давящая повязка с браунодином. На 4-й день отмечалась этапная адаптация аутопластики. На 12-й день пациент выписан под наблюдение врача-хирурга поликлиники. За счет иссечения верхних рядов грануляционной ткани появились условия для приживления полнослойного кожного аутоотрансплантата.



Рисунок 4. 20 дней после ожога
Figure 4. 20 days after the burn



Рисунок 5. Раневое дно после тангенциальной некрэктомии
Figure 5. Wound bed after tangential necrosectomy



Рисунок 6. Взятие полнослойного трансплантата
Figure 6. Harvesting a full-thickness skin graft



Рисунок 7. Дно раны после некрэктомии (жгут снят)
Figure 7. Wound bed after necrosectomy (tourniquet removed)



Рисунок 8. Вид донорского участка перед выпиской (12-й день)
Figure 8. Donor site before discharge (day 12)



Рисунок 9. Приживление трансплантата, 12-й день
Figure 9. Engraftment, day 12

Закключение

Выполнение пластики полнослойными кожными аутотрансплантатами на гранулирующие раны оптимально проводить на 3–4-й неделе после травмы, при этом необходимо иссекать верхний слой грануляционной ткани. Пластика при иссечении рубцовой ткани производится сразу после их иссечения. Пластику по Красовитову оптимально выполнять в первые сутки после травматической отслойки кожи. Проведение гистоморфологического исследования раны перед свободной кожной пластикой полнослойными аутотрансплантатами показало, что полнослойная аутодермопластика имела наилучший результат в группе II у пациентов после планового иссечения рубцовой ткани вследствие хорошо развитого микроциркуляторного русла, а также зависело от толщины трансплантата, что создавало оптимальные условия для его приживления.

Разработанные новые способы пластики полнослойными кожными аутотрансплантатами у пациен-

тов с грануляционной тканью и рубцовыми деформациями позволяют значительно повысить эффективность проводимого лечения.

Вклад авторов

Сбор, анализ и интерпретация данных: С.Б. Богданов, В.А. Аладина

Проведение статистического анализа: С.Б. Богданов, В.А. Аладина

Обзор литературы: М.Л. Муханов, С.Л. Зайцева, В.С. Дутов
Написание и редактирование текста: М.Л. Муханов, С.Л. Зайцева, В.С. Дутов, Д.С. Закеряева

Критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания: С.Б. Богданов, В.А. Аладина

Author contributions

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Bogdanov, Aladina
Statistical analysis: Bogdanov, Aladina

Literature review: Mukhanov, Zaitseva, Dutov

Manuscript drafting and revising: Mukhanov, Zaitseva, Dutov, Zakeryaeva

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Bogdanov, Aladina

Литература/References

1. Аbugалиев К.Р. Хирургическая обработка длительно незаживающих ожоговых ран. В: *Сборник научных трудов II съезда комбустиологов России 2–5 июня 2008 года*. Всероссийское общественное объединение комбустиологов «Мир без ожогов», ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий»; 2008:241–242.
2. Abugaliev KR. Surgical treatment of chronic nonhealing burn wounds. In: *Proceedings of the II Congress of Combustionologists of Russia, June 2-5, 2008*. Vserossiiskoe obshchestvennoe ob'yedinenie kombustiolgov «Mir bez ozhogov», FGU «Institut khirurgii im. A.V. Vishnevskogo Rosmedtekhologii»; 2008:241–242. (In Russ.).
3. Биктимиров Е.Е., Крылов П.К. Вариант оптимизации результатов аутопластики у пострадавших с обширными глубокими ожогами. В: *IV съезд комбустиологов России 13–16 октября 2013 г. : сборник научных трудов*. Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов»; 2013:132–133.
4. Biktimirov EE, Krylov PK. Option for optimizing autografting outcomes in patients with extensive deep burns. In: *IV Congress of Combustionologists of Russia, October 13-16, 2013 : Proceedings*. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Obyedinenie kombustiolgov «Mir bez ozhogov»; 2013:132–133. (In Russ.).
5. Богданов С.Б., Аладына В.А., Марченко Д.Н. и др. Хирургические аспекты приживления полнослойного кожного аутоотрансплантата на гранулирующую рану. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;(2):41–45. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-41-45>
6. Bogdanov SB, Aladina VA, Marchenko DN, et al. Surgical aspects of full-thickness skin autograft engraftment on a granulating wound. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;(2):41–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-41-45>
7. Богданов С.Б., Марченко Д.Н., Поляков А.В., Каракулев А.В., Богданова Ю.А. Новые варианты применения вакуумной терапии в комбустиологии. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;17(1):36–40. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-36-40>
8. Bogdanov SB, Marchenko DN, Polyakov AV, Karakulev AV, Bogdanova YuA. Novel ways of vacuum therapy application in burn injury medicine. *Innovative medicine of Kuban*. 2020;(1):36–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-36-40>
9. Богданов С.Б. Хирургические аспекты выполнения пластики лица цельным полнослойным кожным аутоотрансплантатом. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2016;(1):12–20.
10. Bogdanov SB. Surgical aspects of performing skin graft by full thickness transplant. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2016;(1):12–20. (In Russ.).
11. Порханов В.А., Богданов С.Б., Гилевич И.В., Федоренко Т.В., Коломийцева Е.А., Богданова Ю.А. Новые подходы к выполнению пластики кожи лица полнослойными аутоотрансплантатами. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2017;5(4):68–73. <https://doi.org/10.17816/ptors5468-73>
12. Porhanov VA, Bogdanov SB, Gilevich IV, Fedorenko TV, Kolomiycева EA, Bogdanova YA. New approaches for full-thickness grafting of the face. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2017;5(4):68–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/ptors5468-73>
13. Богданов С.Б., Бабичев Р.Г. Пластика лица полнослойными кожными аутоотрансплантатами у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(2):86–91.
14. Bogdanov SB, Babichev RG. Reconstruction of facial defects with full-thickness skin autografts in children. *The Russian Bulletin of Children's Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;6(2):86–91. (In Russ.).
15. Алмазов И.А., Зиновьев Е.В. Экспериментальное обоснование выбора методик хирургической дермабразии дермальных ожогов. В: *Современные аспекты лечения термической травмы : материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию первого ожогового центра России, Санкт-Петербург, 23–24 июня 2016 года*. ООО Алта Астра; 2016:6–7.
16. Almazov IA, Zinoviev EV. Experimental justification of the choice of methods for surgical dermabrasion of dermal burns. In: *Modern Aspects of Thermal Injury Treatment : Proceedings of the Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the 70th Anniversary of the First Russian Burn Center, Saint Petersburg, June 23-25, 2016*. ООО Alta Astra; 2016:6–7. (In Russ.).
17. Алексеев А.А., Крылов К.М. Классификация глубины поражения тканей при ожогах. В: *III съезд комбустиологов России 15–18 ноября 2010 г. : сборник тезисов*. Всероссийское общественное объединение комбустиологов «Мир без ожогов», ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздравсоцразвития РФ»; 2010:3–4.
18. Alekseev AA, Krylov KM. Classification of burn depth. In: *III Congress of Combustionologists of Russia, November 15-18, 2010 : Collection of Abstracts*. Vserossiiskoe obshchestvennoe ob'yedinenie kombustiolgov «Mir bez ozhogov», FGU «Institut khirurgii im. A.V. Vishnevskogo Minzdravsotsrazvitiya RF»; 2010:3–4. (In Russ.).
19. Хунафин С.Н., Зинатуллин Р.М., Гизатуллин Т.Р., Гизатуллин Р.Х. Способ аутодермопластики расщепленными перфорированными трансплантатами при ожогах. В: *III съезд комбустиологов России 15–18 ноября 2010 г. : сборник тезисов*. Всероссийское общественное объединение комбустиологов «Мир без ожогов», ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздравсоцразвития РФ»; 2010:217.
20. Khunafin SN, Zinatullin RM, Gizatullin TR, Gizatullin RK. Technique of using split-thickness meshed skin grafts in burns. In: *III Congress of Combustionologists of Russia, November 15-18, 2010 : Collection of Abstracts*. Vserossiiskoe obshchestvennoe ob'yedinenie kombustiolgov «Mir bez ozhogov», FGU «Institut khirurgii im. A.V. Vishnevskogo Minzdravsotsrazvitiya RF»; 2010:217. (In Russ.).
21. Крылов К.М., Крылов П.К. Современные возможности местного лечения ожогов. *Амбулаторная хирургия*. 2010;(1):30–35.
22. Krylov KM, Krylov PK. Modern possibilities of local treatment of burns. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2010;(1):30–35. (In Russ.).
23. Hudson DA, Grob M. Optimising results with tissue expansion: 10 simple rules for successful tissue expander insertion. *Burns*. 2005;31(1):1–4. PMID: 15639357. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2004.08.008>
24. Kubo K, Kuroyanagi Y. The possibility of long-term cryopreservation of cultured dermal substitute. *Artif Organs*. 2005;29(10):800–805. PMID: 16185341. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2005.00132.x>
25. Li X, Li A, Feng F, et al. Effect of the hyaluronic acid-polyoxamer hydrogel on skin-wound healing: in vitro and in vivo studies. *Animal Model Exp Med*. 2019;2(2):107–113. PMID: 31392303. PMID: PMC6600631. <https://doi.org/10.1002/ame2.12067>
26. Zhang R, Li X, He K, et al. Preparation and properties of redox responsive modified hyaluronic acid hydrogels for drug

release. *Polymers for Advanced Technologies*. 2017;28(12):1759–1763. <https://doi.org/10.1002/pat.4059>

16. Гилевич И.В., Федоренко Т.В., Коломийцева Е.А., Богданов С.Б., Семенченко А.А., Ивашук Ю.В. Достижения клеточной терапии в комбустиологии. *Инновационная медицина Кубани*. 2017;(2):6–14.

Gilevich IV, Fedorenko TV, Kolomytseva EA, Bogdanov SB, Senenchenko AA, Ivashuk YV. Cell therapy advances in combustiology. *Innovative Medicine of Kuban*. 2017;(2):6–14. (In Russ.).

17. Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Солошенко В.В., Семиглазов А.В., Крылов П.К., Кокорин В.В., Заворотний О.О. Экспериментальная оценка эффективности применения геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами при лечении пограничных ожогов кожи. *Военно-медицинский журнал*. 2023;344(9):24–29.

Zinoviev EV, Kostyakov DV, Soloshenko VV, Semiglazov AV, Krylov PK, Kokorin VV, Zavorotnii OO. Experimental evaluation of the effectiveness of the use of a gel of lightly crosslinked acrylic polymers with natural antimicrobial peptides in the treatment of borderline skin burns. *Voенno-meditinskii zhurnal*. 2023;344(9):24–29. (In Russ.).

18. Вагнер Д.О., Зиновьев Е.В., Солошенко В.В. Модели пациентов с обширными ожогами горячими жидкостями (сообщение второе). *Скорая медицинская помощь*. 2023;24(4):17–24.

Vagner DO, Zinoviev EV, Soloshenko VV. The models of patients with severe hot liquids scald (message two). *Emergency Medical Care*. 2023;24(4):17–24. (In Russ.).

19. Юрова Ю.В., Зиновьев Е.В. Обширные травматические отслойки мягких тканей после дорожно-транспортного происшествия: опыт лечения в многопрофильном стационаре. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2023;(2):63–74. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2023-0-2-63-74>

Yurova YV, Zinoviev EV. Extensive traumatic detachment of soft tissue after accident: clinical experience of a multidisciplinary hospital. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023;(2):63–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2023-0-2-63-74>

20. Богданов С.Б., Афаунова О.Н. Пути совершенствования хирургического лечения пограничных ожогов конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(3):154–159.

Bogdanov SB, Afaunova ON. Ways of improving the surgical treatment of borderline limb burns. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(3):154–159. (In Russ.).

21. Митряшов К.В., Усов В.В., Шаркова В.А. Сравнительное исследование эффективности раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты и атравматических повязок в местном лечении пограничных ожогов. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021;10(4):695–701. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-695-701>

Mitryashov KV, Usov VV, Sharkova VA. The comparative study of efficiency of hyaluronic acid based dressings and atraumatic dressings in local treatment of partial-thickness burns. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(4):695–701. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-695-701>

22. Богданов С.Б., Афаунова О.Н. Использование раневых покрытий при раннем хирургическом лечении пограничных ожогов конечностей в функционально активных областях. *Врач-аспирант*. 2016;79(6):4–9.

Bogdanov SB, Afaunova ON. Use wound coverage with early surgical treatment of burns border limbs region functional. *Vrach-aspirant*. 2016;79(6):4–9. (In Russ.).

23. Грибань П.А., Усов В.В., Терехов С.М. и др. Организация оказания специализированной помощи тяжелообожженным в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(2):11–14. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-2-11-14>

Griban PA, Usov VV, Terehov SM, et al. Organization of specialized assistance to the patients with seriously thermal burn in Primorsky region. *Pacific Medical Journal*. 2022;(2):11–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-2-11-14>

24. Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Костяков Д.В., Гогохия Т.З., Коуров А.С., Пятаков С.Н. Прогноз результата кожной пластики по параметрам микроциркуляции в ожоговой ране. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2022;11(3):412–418. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-412-418>

Zinoviev EV, Soloshenko VV, Kostyakov DV, Gogokhia TZ, Kourov AS, Pyatakov SN. Estimation of microcirculation parameters in a burn wound for prediction of skin grafting outcomes after tangential necrectomy. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022;11(3):412–418. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-412-418>

Сведения об авторах

Богданов Сергей Борисович, д. м. н., профессор кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет; заведующий ожоговым отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9573-4776>

Аладина Валерия Андреевна, ассистент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; гнойный хирург, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия) <https://orcid.org/0000-0002-4580-6839>

Муханов Михаил Львович, к. м. н., доцент кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет; врач-травматолог-ортопед, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Зайцева София Леонидовна, врач функциональной диагностики, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; лаборант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-7119-8998>

Дутов Виктор Сергеевич, врач травматолог-ортопед, Городская клиническая больница № 1; ассистент кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0006-6237-7702>

Закеряева Диана Селимовна, студентка 6-го курса, лечебный факультет, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-0258-6195>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergei B. Bogdanov, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Orthopedics, Traumatology, and Field Surgery, Kuban State Medical University; Head of the Burn Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9573-4776>

Valeriya A. Aladina, Assistant Professor at the General Surgery Department, Kuban State Medical University; Purulent Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional

Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) <https://orcid.org/0000-0002-4580-6839>

Mikhail L. Mukhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Orthopedics, Traumatology, and Field Surgery, Kuban State Medical University; Traumatologist-Orthopedist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Sophia L. Zaitseva, Functional Diagnostics Specialist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Department Assistant, Surgery Department No. 1, Kuban

State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-7119-8998>

Viktor S. Dutoy, Traumatologist-Orthopedist, City Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at the Department of Orthopedics, Traumatology, and Field Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0006-6237-7702>

Diana S. Zakeryaeva, 6th Year Student, Faculty of Medicine, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-0258-6195>

Conflict of interest: none declared.



Serum and Oral Fluid Levels of Protein Markers and Hormones in Patients With Alcohol Dependence Syndrome

©Galina A. Ermakova^{1,2}, Iliya M. Bykov^{1*}, Konstantin A. Popov¹, Munya A. Popova², Anna G. Zavgorodnyaya¹, Anatoliy N. Kurzanov¹, Elena E. Esaulenko¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Narcological Dispensary of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation

* Iliya M. Bykov, Scopus *h*-index 7, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, ilya.bh@mail.ru

Received: September 9, 2024. Received in revised form: September 30, 2024. Accepted: October 7, 2024.

Abstract

Background: The development of alcohol dependence syndrome is accompanied by disturbances of neuroplasticity in neural circuits, the imbalance of neurotransmitter metabolism and immune and hormonal statuses in the central nervous system, which are reflected in changes in peripheral markers. Therefore, determining neuropeptide levels in body fluids is a potentially promising strategy for laboratory monitoring of substance use.

Objective: To determine characteristics of changes in oral fluid and serum levels of protein markers and hormones in patients with alcohol dependence syndrome during rehabilitation.

Materials and methods: We formed 2 groups of male participants: a control group of apparently healthy volunteers ($n=30$) and a group of patients with alcohol dependence syndrome, which was similar in size, age, and gender (20–40 years) to the controls. At the time of admission to the rehabilitation program and 3 months later, serum and oral fluid samples were collected. We used an enzyme-linked immunosorbent assay to determine levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial cell line–derived neurotrophic factor, neuropeptide Y, orexin, pituitary adenylate cyclase-activating peptide, corticotropin, and cortisol in the body fluids.

Results: Laboratory findings revealed that it is possible to determine neuropeptides and hormones in the oral fluid. The wide variability of findings in the oral fluid and no statistically significant correlation with corresponding serum levels were characteristic of the most protein markers. Only the BDNF levels were statistically significantly reduced (3.2-fold decrease) in both the serum and oral fluid. Analysis of the serum and oral fluid BDNF and cortisol levels revealed a moderate correlation ($r=0.51$, $P=.0189$).

Conclusions: For laboratory monitoring of alcohol dependence syndrome, it is possible to determine oral fluid BDNF, which, like cortisol, has demonstrated a statistically significant moderate correlation between the serum and oral fluid levels.

Keywords: dependence syndrome, alcohol, neuropeptides, blood serum, oral fluid, neurotrophins

Cite this article as: Ermakova GA, Bykov IM, Popov KA, et al. Serum and oral fluid levels of protein markers and hormones in patients with alcohol dependence syndrome. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):38–43. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-38-43>

Содержание белковых маркеров и гормонов в сыворотке крови и ротовой жидкости у больных с синдромом алкогольной зависимости

©Г.А. Ермакова^{1,2}, И.М. Быков^{1*}, К.А. Попов¹, М.А. Попова², А.Г. Завгородняя¹, А.Н. Курзанов¹, Е.Е. Есауленко¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Наркологический диспансер Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

* И.М. Быков, *h*-индекс в Scopus 7, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ilya.bh@mail.ru

Поступила в редакцию 9 сентября 2024 г. Исправлена 30 сентября 2024 г. Принята к печати 7 октября 2024 г.

Резюме

Актуальность: Развитие синдрома зависимости сопровождается нарушениями нейропластичности в нейронных цепях, дисбалансом нейромедиаторного обмена, иммунного и гормонального статусов в центральной нервной системе, которые отражаются в изменении периферических маркеров. В связи с этим определение нейропептидов в биологических жидкостях – потенциально перспективная стратегия лабораторного мониторинга наркопатологии.



Цель: Определение характерных особенностей изменений белковых маркеров и гормонов в ротовой жидкости и сыворотке крови больных с синдромом алкогольной зависимости на этапе реабилитации.

Материалы и методы: Были сформированы 2 группы испытуемых лиц мужского пола: контрольная группа – практически здоровые добровольцы ($n=30$) – и аналогичная по размеру и половозрастным (20–40 лет) характеристикам вторая группа больных с синдромом зависимости от алкоголя. На этапе поступления на реабилитацию, а также спустя 3 мес. осуществляли взятие сыворотки крови и ротовой жидкости. В биожидкостях методом ИФА определяли содержание мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофинов, нейропептида Y, орексина, пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (PACAP), АКТГ и кортизола.

Результаты: Анализ результатов лабораторных исследований показал принципиальную возможность определения в ротовой жидкости нейропептидов и гормонов. Особенностью большинства вышеперечисленных белковых маркеров была широкая вариабельность результатов в ротовой жидкости и отсутствие статистически значимой корреляции с сывороточным содержанием соответствующих белков. Только концентрация BDNF была статистически значимо снижена в 3,2 раза и в сыворотке крови, и в смешанной слюне. При этом анализ сывороточного и слюнного содержания BDNF, также, как и кортизола, показал наличие корреляции средней силы ($r=0,51$, $p=0,0189$).

Заключение: Для лабораторного мониторинга синдрома алкогольной зависимости возможно определение в ротовой жидкости BDNF, который, как и кортизол, показал наличие статистически значимой корреляции средней силы между сывороточным и слюнным содержанием.

Ключевые слова: синдром зависимости, алкоголь, нейропептиды, сыворотка крови, ротовая жидкость, нейротрофины

Цитировать: Ермакова Г.А., Быков И.М., Попов К.А. и др. Содержание белковых маркеров и гормонов в сыворотке крови и ротовой жидкости у больных с синдромом алкогольной зависимости. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):38–43. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-38-43>

Introduction

Psychoactive substance use is a serious, multifaceted, and recurring public health issue worldwide, which has significant social and economic consequences.^{1,2} One of the fundamental problems in psychiatry and narcology is the fallibility of the diagnostic process due to a large share of subjective methods. Practicing narcologists come across such problem less frequently because the very fact of psychoactive substance use is revealed by chemical and toxicological analysis of body fluids and in some cases hair or nails. However, direct or indirect markers of psychoactive substance use do not allow to assess patients' psychophysical state, normalization of which is stated as the only criterion for successful rehabilitation in modern clinical guidelines.³ It is known that the development of alcohol dependence syndrome is accompanied by disturbances of neuroplasticity in neural circuits, the imbalance of neurotransmitter metabolism and immune and hormonal statuses in the central nervous system.⁴ In addition to data, indicating brain tissue changes in the expression and concentration of such biomarkers as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neuropeptide Y (NPY), orexin, and pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP), there are some data on the possibility and prospects of determining their serum levels for laboratory monitoring of chemical addictions. Thus, measuring serum BDNF levels is a valuable diagnostic strategy for predicting relapse, determining withdrawal severity at different stages, and assessing treatment adherence and rehabilitation in people with substance use disorders.⁵⁻⁷

An even more complex and less studied issue is a diagnostic value of determining changes in oral fluid levels of the above-mentioned peptide markers. Nevertheless, oral fluid garners significant interest, owing to both the noninvasive nature of its collection and analysis and

available positive data regarding the correlation of some laboratory analytes between blood and saliva, including cortisol levels. The disadvantages of oral fluid include the low concentration of the metabolites in question and wide variability of findings due to the influence of both external factors and oral cavity tissues.⁸⁻⁹ Unifying biomaterial sampling and using highly sensitive analytical methods can partially overcome these obstacles.

This study analyzed changes in serum and oral fluid levels of protein markers (BDNF, GDNF, NPY, orexin, and PACAP) and hormones (cortisol and corticotropin [ACTH]) in patients with alcohol dependence syndrome during rehabilitation. We specifically selected cortisol, blood and salivary levels of which correlate well, and BDNF, serum level of which correlates well with the use of psychoactive substances, including ethanol.¹⁰ Thus, we selected a set of markers, which included standard well-known markers with well-predictable changes and new promising markers that may be potentially useful for developing informative algorithms for laboratory monitoring of substance use.

The study aimed to determine characteristics of changes in oral fluid and serum levels of protein markers and hormones in patients with alcohol dependence syndrome during rehabilitation.

Methods

The study participants were divided into 2 groups. The control group (group 1, $n=20$) included apparently healthy men aged 20–40 years. The absence of somatic and mental disorders was confirmed during health screening and medical examinations at the Narcological Dispensary of the Ministry of Health of the Krasnodar Region (Krasnodar, Russian Federation). Group 2 comprised male patients aged 20–40 years ($n=30$) with F10.252 diagnosis "Dependence syndrome due to use of

alcohol, stage 2, regular consumption” who underwent outpatient treatment and rehabilitation at the Narcological Dispensary.

This observational study was approved by the independent ethics committee of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation) (protocol No. 96 dated January 29, 2021) and conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (2013) and the Federal Law of the Russian Federation No. 323-ФЗ dated November 21, 2011 “On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation.”

At the time of admission to the rehabilitation program and 3 months later, venous blood samples (7-8 mL) were collected from the cubital vein into test tubes with clot activator to obtain serum. At the same time, oral fluid samples were collected by the spitting method (unstimulated saliva). Saliva was collected in clean dry containers in the morning after preliminary preparation of the patients (brushing teeth and thoroughly rinsing the mouth with boiled water one hour before the procedure). The patients were instructed to refrain from eating, drinking, and smoking during that time. Sampled oral fluid was centrifuged at 1000g for 20 minutes, and the supernatant was collected for further studies. The body fluid samples were frozen immediately after collection and stored at -800°C for no more than 2 months before laboratory studies.

We determined the following markers (Cloud-Clone Corp, China; product numbers of corresponding enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA] kits are provided in parentheses) in serum and oral fluid by enzyme immunoassay: BDNF (SEA011Hu), GDNF (SEA043Hu), NPY (CEA879Hu), orexin (CEA346Hu), PACAP (CEB347Hu),

cortisol (CEA462Ge), and ACTH (CEA836Hu). The optical density analysis of wells in the microplate format was performed using the FLUOstar Omega multimode microplate reader (BMG Labtech, Germany).

Statistical data were processed using StatPlus, version 7 (AnalystSoft Inc, USA). The distribution of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test. The non-parametric Mann-Whitney test was used to check the equality of the medians between the 2 study groups. The Spearman correlation coefficient was used to assess the relationship between the serum and oral fluid levels. Differences between the groups were considered significant at $P < .05$. The data in the tables are presented as medians and interquartile ranges.

Results and Discussion

Determination of the baseline levels at the rehabilitation start reasonably coincided with the discharge from the hospital where the patients underwent detoxification and stabilization. This resulted in relatively mild laboratory changes compared with the levels of the corresponding analytes in the controls. The patients with alcohol dependence syndrome were observed to have low serum BDNF and ACTH levels but increased GDNF concentrations (Table 1). Thus, compared with those in the controls, serum BDNF and ACTH levels in group 2 were 3.2- and 4.1-fold lower, respectively. Under the same conditions, at the initial stage of the rehabilitation, serum GDNF levels in the patients with alcohol dependence syndrome were increased by 36% compared with the controls. The rest of the analytes in the serum did not significantly differ from the values of the similar markers in group 1.

Table 1
Serum and oral fluid levels of some markers in patients with alcohol dependence syndrome at the rehabilitation start (Median [IQR])

Таблица 1
Содержание некоторых маркеров в сыворотке крови и ротовой жидкости больных с синдромом алкогольной зависимости в начале реабилитации (Q1-Q3)

Analytes	Study groups / body fluids		
	Group 1 (control)	Group 2 (alcohol dependence syndrome)	
	Serum	Serum	Oral fluid
BDNF, pg/mL	3600.9 (2420.4-5050.4)	1108.5* (712.5-2133.9)	68.4 (58.2-81.6)
GDNF, ng/mL	0.84 (0.71-0.94)	1.14* (1.07-1.26)	0.16 (0.16-0.22)
NPY, pg/mL	88.8 (76.4-92.5)	72.8 (61.0-88.6)	39.6 (2.1-111.5)
Orexin, pg/mL	297.5 (219.4-727.5)	296.3 (181.0-495.2)	482.3 (121.4-1157.6)
PACAP, pg/mL	91.4 (77.5-124.3)	102.5 (81.4-119.5)	132.6 (103.1-186.6)
Cortisol, ng/mL	117.4 (106.4-126.5)	119.1 (110.5-128.7)	12.0 (9.7-15.4)
ACTH, pg/mL	37.0 (16.9-45.3)	9.0* (5.5-13.3)	720.8 (446.6-818.8)

Note: *, statistically significant differences when compared with a similar marker in the control group

Прим.: * – статистически значимые различия при сравнении со значением аналогичного маркера контрольной группы

Table 2
Serum and oral fluid levels of some markers in patients with alcohol dependence syndrome
3 months after the rehabilitation start (Median [IQR])

Таблица 2

Содержание некоторых маркеров в сыворотке крови и ротовой жидкости больных с синдромом алкогольной зависимости через 3 мес. после начала реабилитации (Q1-Q3)

Analytes	Study groups		
	Group 1 (control)	Group 2 (alcohol dependence syndrome)	
	Serum	Serum	Oral fluid
BDNF, pg/mL	3600.9 (2420.4-5050.4)	1656.0 [*] (1026.0-3606.0)	60.0 (58.3-92.7)
GDNF, ng/mL	0.84 (0.71-0.94)	1.17 [*] (1.07-1.28)	0.17 (0.16-0.19)
NPY, pg/mL	88.8 (76.4-92.5)	74.3 (63.9-84.8)	18.6 (2.53-66.3)
Orexin, pg/mL	297.5 (219.4-727.5)	79.4 ^{**} (64.5-181.0)	937.2 [^] (717.8-1013.0)
PACAP, pg/mL	91.4 (77.5-124.3)	277.8 ^{**} (187.9-310.5)	28.5 [^] (19.8-38.3)
Cortisol, ng/mL	117.4 (106.4-126.5)	115.6 (108.3-122.3)	10.7 (8.6-13.8)
ACTH, pg/mL	37.0 (16.9-45.3)	12.0 [*] (8.2-13.3)	639.8 (610.5-669.1)

Notes ^{*}, statistically significant differences when compared with a similar marker in the control group; [^], statistically significant differences when compared with data obtained at the rehabilitation start

Прим.: ^{*} – статистически значимые различия при сравнении со значением аналогичного маркера контрольной группы, [^] – статистически значимые различия при сравнении с данными, полученными на этапе начала реабилитации

The oral fluid levels of the analytes in the control group were not determined by laboratory methods, so they cannot be correlated with any reference or normal values. Nevertheless, we conducted a correlation analysis between the serum and oral fluid analytes and were able to compare some markers with literature data. Salivary cortisol is widely used in clinical laboratory practice. Its concentration is usually no more than 10% of the serum level and is 15-18 nmol/L (5.4-6.5 ng/mL) in the morning.¹¹ According to our findings, the oral fluid cortisol level in the patients with alcohol dependence syndrome averaged 10% of the serum level (Table 1) and was 2- or 3-fold higher than the well-known reference level of this analyte.¹² Such findings may indicate a greater prospect of using the salivary cortisol for laboratory monitoring during treatment and rehabilitation in patients with dependence syndrome.

Literature also has data on the oral fluid BDNF level in different groups of participants, which was 255.97 (standard deviation [SD]±83.90) pg/mL in people without chronic diseases.¹³⁻¹⁵ We compared our findings in patients with alcohol dependence syndrome with the literature data and can assume that salivary BDNF levels significantly decrease similar to the changes in its serum levels. Salivary levels of other proteins analyzed in this study were not determined by other researchers; therefore, we can draw a conclusion regarding the diagnostic value of their salivary levels based on the statistical analysis of correlations between the serum and salivary levels. What we thought was an interesting discovery were high oral fluid levels of NPY, orexin, and ACTH, which

might be linked to cross-reactions of salivary peptides with antibodies in the ELISA kits, as well as to the fact that in some cases high levels of some peptides are observed: substance P levels in oral fluid were shown to be much higher than those in plasma.^{16,17} Nevertheless, due to the recorded wide range of fluctuations the diagnostic potential of oral fluid peptide levels will most likely not be realized.

The second stage of the study was conducted 3 months after the rehabilitation start and characterized by a number of specific changes in the analytes (Table 2).

We observed a slight increase in the serum BDNF levels (49% increase from baseline). The orexin levels were 3.7-fold lower than those at the rehabilitation start. This being said, the baseline value was within the reference range, so such change after 3 months of abstinence from alcohol can reflect specific events associated with metabolic changes in the nervous tissue during recovery. On the contrary, the serum PACAP level has a 2.7-fold increase from baseline (before the beginning of the study). The oral fluid orexin increased from baseline (1.9-fold increase in the median value), while the PACAP level had a 4.6-fold decrease. These findings contradicted the data regarding serum. Serum or plasma are regarded as the most reliable body fluids for laboratory diagnostics, as they are the most informative in terms of internal characteristics of the body, whereas other body fluids are highly dependent on various external and internal factors. Although even air contact can have an effect on saliva, the state of the oral tissues has the strongest impact on the composition and properties of this body fluid. Therefore,

the correlation analysis between serum and salivary peptide levels plays a decisive role in assessing prospects of saliva diagnostics. At the same time, a reliable correlation of cortisol levels, the only steroid in our study, has been known for a long time, and salivary cortisol is used in clinical laboratory practice.¹⁸ In our study, the Spearman correlation coefficient determined when comparing the serum and oral fluid cortisol levels was 0.71 ($P = .0108$), which can be characterized as a high strength of the relationship between the laboratory analytes. We found a statistically significant correlation when analyzing the serum and salivary BDNF levels ($r = 0.51$, $P = .0189$). The oral fluid levels of the rest analytes did not correlate with the corresponding serum levels of the biomarkers.

Conclusions

Analysis of laboratory findings revealed the fundamental possibility of determining oral fluid levels of such neuropeptides and hormones as BDNF, GDNF, NPY, orexin, PACAP, cortisol, and ACTH using the ELISA method. While salivary cortisol has been used in clinical laboratory practice for a long time, and literature has some information on determining the BDNF level in certain groups of people, other biomarkers were determined in saliva for the first time. One of the characteristics of the above-mentioned protein markers was a wide variability of findings in oral fluid and the absence of statistically significant correlation with the serum levels of the corresponding proteins. Apart from cortisol, only BDNF level in body fluids of patients with alcohol dependence syndrome proved its high diagnostic significance. We found the decreased BDNF level at the local and systemic levels and a moderate correlation between the serum and salivary BDNF levels.

Author contributions

Concept and design: Ermakova, Bykov, Popov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Popov, Popova, Zavgorodnyaya

Manuscript drafting and revising: Bykov, Kurzanov, Esaulenko

Final approval of the version to be published: All Authors

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

Г.А. Ермакова, И.М. Быков, К.А. Попов

Сбор, анализ и интерпретация данных: К.А. Попов, М.А. Попова, А.Г. Завгородняя

Подготовка и редактирование текста: И.М. Быков,

А.Н. Курзанов, Е.Е. Есауленко

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

Литература/References

- Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhiman S. Brain-derived neurotrophic factor: a novel dynamically regulated therapeutic modulator in neurological disorders. *Neurochem Res*. 2023;48(2):317–339. PMID: 36308619. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03755-1>
- Редько А.Н., Губарев С.В. Особенности динамики зарегистрированной смертности населения Краснодарского края

от причин, связанных с употреблением алкоголя. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):93–104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-93-104>

Redko AN, Gubarev SV. Dynamics of registered alcohol-attributable mortality in Krasnodar Krai. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):93–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-93-104>

3. Российское общество психиатров (РОП). *Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости*. Российское общество психиатров (РОП); 2019.

The Russian Society of Psychiatrists (RSP). *Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Alcohol Dependence*. The Russian Society of Psychiatrists (RSP); 2019. (In Russ.).

4. Попов К.А., Ермакова Г.А., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю., Устинова Е.С. Влияние раствора этилового спирта со сниженным содержанием дейтерия на развитие хронической алкогольной интоксикации в эксперименте. *Казанский медицинский журнал*. 2023;104(1):81–88. <https://doi.org/10.17816/kmj109230>

Popov KA, Ermakova GA, Bykov IM, Tsybalyuk IYu, Ustinova ES. The effect of ethyl alcohol solution with a reduced content of deuterium on the development of chronic alcohol intoxication in the experiment. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(1):81–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/kmj109230>

5. Gueye AB, Allain F, Samaha AN. Intermittent intake of rapid cocaine injections promotes the risk of relapse and increases mesocorticolimbic BDNF levels during abstinence. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(6):1027–1035. PMID: 30405186. PMCID: PMC6461788. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0249-8>

6. Ornell F, Scherer JN, Schuch JB, et al. Serum BDNF levels increase during early drug withdrawal in alcohol and crack cocaine addiction. *Alcohol*. 2023;111:1–7. PMID: 37037287. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2023.04.001>

7. Shafiee A, Jafarabady K, Rafiei MA, et al. Effect of alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):17554. PMID: 37845289. PMCID: PMC10579393. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44798-w>

8. Bosch JA. The use of saliva markers in psychobiology: mechanisms and methods. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:99–108. PMID: 24862598. <https://doi.org/10.1159/000358864>

9. Bauduin SEEC, Giltay EJ, van Noorden MS, et al. Salivary markers of stress system activation and social withdrawal in humans. *J Psychiatr Res*. 2021;136:435–443. PMID: 33160608. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.017>

10. Быков И.М., Попов К.А., Любченко Д.А. и др. Изменение содержания белковых маркеров поражения нервной ткани у больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):277–280. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>

Bykov IM, Popov KA, Lubchenko DA, et al. Changes in the content of protein markers referring to the nervous tissue damage in patients with psychoactive substance dependence syndrome. *Medical News of the North Caucasus*. 2021;16(3):277–280. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>

11. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека*. 2014;40(2):123–136. <https://doi.org/10.7868/s013116461402009x>

Kozlov AI, Kozlova MA. Cortisol as a marker of stress. *Fiziologiya cheloveka*. 2014;40(2):123–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/s013116461402009x>

12. Лапшина А.М., Марова Е.И., Гончаров Н.П., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Исследование свободного кортизола

в слюне для оценки функции коры надпочечников. *Проблемы Эндокринологии*. 2008;54(2):22-27. <https://doi.org/10.14341/probl200854222-27>

Lapshina AM, Marova YeI, Goncharov NP, Arapova SD, Rozhinskaya LYa. Study of free cortisol in the saliva for the evaluation of adrenal function. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(2):22-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl200854222-27>

13. Ballestar-Tarín ML, Ibáñez-Del Valle V, Mafla-España MA, Navarro-Martínez R, Cauli O. Salivary brain-derived neurotrophic factor and cortisol associated with psychological alterations in university students. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4):447. PMID: 38396487. PMCID: PMC10887844. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040447>

14. Castillo-Navarrete JL, Guzmán-Castillo A, Bustos C, Rojas R. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and salivary cortisol levels in college students with different levels of academic stress. Study protocol. *PLoS One*. 2023;18(2):e0282007. PMID: 36812175. PMCID: PMC9946253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282007>

15. Saruta J, Fujino K, To M, Tsukinoki K. Expression and localization of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein in human submandibular gland. *Acta Histochem Cytochem*. 2012;45(4):211-218. PMID: 23012486. PMCID: PMC3445760. <https://doi.org/10.1267/ahc.12005>

16. Takeyama M, Mori K, Takayama F, Kondo K, Kitagawa K, Fujii N. Enzyme immunoassay of a substance P-like immunoreactive substance in human plasma and saliva. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1990;38(12):3494-3496. PMID: 1709394. <https://doi.org/10.1248/cpb.38.3494>

17. Sato Y, Itoh H, Suzuki Y, Tatsuta R, Takeyama M. Effect of pilocarpine on substance P and calcitonin gene-related peptide releases correlate with salivary secretion in human saliva and plasma. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(1):19-23. PMID: 23030252. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12011>

18. Misiak B, Pruessner M, Samochowiec J, Wiśniewski M, Reginia A, Stańczykiewicz B. A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals. *Front Neuroendocrinol*. 2021;62:100930. PMID: 34171354. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100930>

Author credentials

Galina A. Ermakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Psychiatry, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Psychiatrist-Narcologist, Narcological Dispensary of the Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Konstantin A. Popov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Munya A. Popova, Psychiatrist-Narcologist, Narcological Dispensary of the Ministry of Health of the Krasnodar Region (Krasnodar, Russian Federation) <https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Anna G. Zavgorodnyaya, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Anatoliy N. Kurzanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Elena E. Esaulenko, Dr. Sci. (Bio.), Associate Professor, Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

Funding:

The study was supported by Russian Science Foundation grant No. 24-15-20010 (<https://rscf.ru/project/24-15-20010/>) and funded by the Kuban Science Foundation as part of scientific project No. 24-15-20010.

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Ермакова Галина Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач психиатр-нарколог, Наркологический диспансер Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Быков Илья Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Попов Константин Андреевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Попова Муня Андреевна, врач психиатр-нарколог, диспансерно-поликлиническое отделение № 1, Наркологический диспансер Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Завгородняя Анна Германовна, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Курзанов Анатолий Николаевич, д. м. н., профессор, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Есауленко Елена Евгеньевна, д. б. н., доцент, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20010 (<https://rscf.ru/project/24-15-20010/>) и при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках проекта № 24-15-20010.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Illustration of the Distribution of DNA Sequences and Their Frequencies Within the *MEP2* Gene Across Ten *Candida* Species

©Ali A. Dawood

University of Mosul, Mosul, Iraq

Ali A. Dawood, Scopus *h*-index 8, University of Mosul, Al Majmoaa St, Mosul, 41002, Iraq, aad@uomosul.edu.iq

Received: July 29, 2024. Received in revised form: August 15, 2024. Accepted: October 2, 2024.

Abstract

Candida species have an impact on human skin health and occasionally can lead to catastrophic conditions, such as skin cancer. The nitrogen supply in growth media regulates *MEP2* gene expression. *MEP2* protein may regulate the amount of ammonium accessible to cells by directly affecting ammonium assimilation. Reducing *MEP2* expression removed its potential to drive filamentous growth.

This study aimed to examine serial imaging of the *MEP2* gene with chaos game representation (CGR) and frequency chaos game representation (FCGR). In addition, the effect of mutations in *Candida albicans* strains on *MEP2* docking with lauramine oxide (LDAO) was investigated. The *MEP2* gene was selected for 10 *Candida* species from the National Center for Biotechnology Information to compare DNA sequences using conventional and portray methods (CGR and FCGR). The molecular docking between *MEP2* and LDAO was determined using the HDock server.

CGR findings revealed that *Candida marginis*, *Candida orthopsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida theae*, and *C. albicans* had approximately 65% of the same characteristics. According to FCGR, there was a 75% similarity between *C. albicans*, *C. theae*, *C. dubliniensis*, *C. orthopsilosis*, and *C. marginis*. In certain strains, but not all a mutation in the conserved region of the protein caused a change in the docking residue of LDAO with *MEP2*.

The CGR and FCGR protocols are considered practical and reliable tools for identifying protein and DNA sequence similarities. Approximately 80% of the existing algorithms for determining multiple sequence alignments are similar to traditional methods. Targeted treatment will be possible as determining *MEP2* mutations is crucial for using *Candida* as a nitrogen source.

Keywords: *Candida*, docking, FCGR, lauramine oxide, *MEP2*

Cite this article as: Dawood AA. Illustration of the distribution of DNA sequences and their frequencies within the *MEP2* gene across ten *Candida* species. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):44–53. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-44-53>

Иллюстрация распределения последовательностей ДНК и их частот в гене *MEP2* у десяти видов *Candida*

©А.А. Давуд

Университет Мосула, Мосул, Ирак

А.А. Давуд, *h*-индекс в Scopus 8, Университет Мосула, 41002, Мосул, ул. Аль-Маджмуа, Ирак, aad@uomosul.edu.iq

Поступила в редакцию 29 июля 2024 г. Исправлена 15 августа 2024 г. Принята к печати 2 октября 2024 г.

Резюме

Виды грибов рода *Candida* влияют на здоровье кожи человека и периодически могут приводить к таким смертельным заболеваниям, как рак кожи. Источник азота в питательной среде регулирует экспрессию гена *MEP2*. Белок *MEP2* может регулировать количество аммония, доступного клеткам, напрямую влияя на ассимиляцию аммония. Снижение экспрессии *MEP2* устраняет его потенциал индуцировать филаментацию.

Целью данной работы было изучение серийной визуализации гена *MEP2* с помощью подходов CGR и FCGR. Кроме того, было исследовано влияние мутаций в штаммах *C. albicans* на докинг *MEP2* и оксида лаурамина (LDAO). Ген *MEP2* был выбран для десяти видов *Candida* из банка данных NCBI, чтобы сравнить последовательности ДНК с использованием традиционных методов и методов представления (CGR и FCGR). Молекулярный докинг между *MEP2* и LDAO был осуществлен с помощью сервера HDock.

По результатам CGR, *C. marginis*, *C. orthopsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. theae* и *C. albicans* имеют примерно 65% одинаковых характеристик. По результатам FCGR, между *C. albicans*, *C. theae*, *C. dubliniensis*, *C. orthopsilosis* и *C. Margitis* наблюдается 75% сходства. В некоторых штаммах, но не во всех, мутация в консервативной области белка вызывала изменение в стыковочном остатке LDAO с *MEP2*.



Протоколы CGR и FCGR считаются практичными и надежными инструментами для определения сходства белков и последовательностей ДНК. Примерно 80% существующих алгоритмов определения множественных выравниваний последовательностей аналогичны традиционным методам. Стоит отметить, что таргетированное лечение возможно, поскольку определение мутаций MEP2 имеет решающее значение при использовании *Candida* в качестве источника азота.

Ключевые слова: *Candida*, докинг, FCGR, оксид лаурамина, MEP2

Цитировать: Давуд А.А. Иллюстрация распределения последовательностей ДНК и их частот в гене MEP2 у десяти видов *Candida*. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):44–53. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-44-53>

Introduction

Candida species are present all around the world; however, they primarily affect immunocompromised people who have been diagnosed with severe illnesses, such as HIV infection and cancer. *Candida* species are among the most prevalent organisms that cause hospital-acquired infections.¹

Ammonium is a preferred nitrogen source for the majority of microorganisms inhabiting the environment, and it is assimilated into organic compounds via the glutamine synthetase-glutamate synthase pathway. In *Candida* species, ammonium permeases encoded by *MEP1* and *MEP2* genes are responsible for ammonium uptake into the cell in which it can then be utilized in a variety of biosynthetic processes.² The expression of the *MEP1* and *MEP2* genes is regulated by the nitrogen source in a growth medium, and the 2 permeases are thought to have a redundant function. Disruption of either gene results in an inability to grow on media with ammonium as the sole nitrogen source. The *MEP2* gene of *Candida albicans* has been cloned and functionally characterized. This isofunctional enzyme represents a potential target for development of novel antifungal therapies because its activity is required for organism growth in the host.^{3,4}

Transcriptional control of MEP2 homologs is conserved, and *C. albicans* MEP2 has been shown to be under control of the GATA family transcription factor Gat1 and the nitrogen catabolite repression regulator Nrg1.⁵ Effects of MEP2 regulation on nitrogen catabolism and virulence are currently being investigated through construction of *C. albicans* MEP2 underexpression and overexpression strains and analysis of their in vitro and in vivo behaviors. Given MEP2 involvement in ammonium and lack of current understanding of in vivo nitrogen sources for *C. albicans*, it is of interest to identify specific nitrogen sources that trigger MEP2 transcription, as this may be a means to elucidate the MEP2 natural function.^{6,7}

However, primary sequence similarities suggest that MEP2 may regulate the level of ammonium available to cells through direct effects on ammonium assimilation. This theory is supported by the MEP2 conservation in nitrogen catabolic repressed organisms, and data showing that *Saccharomyces cerevisiae* MEP2 is under control of both carbon and nitrogen sources at the level of transcription.

Throughout evolution, 2 primary means of nitrogen uptake have arisen. Nitrate assimilation, a nitrate to glutamine to glutamate to amino acid process, is used by plants, fungi, and microbial eukaryotes.⁸ Ammonium compounds are assimilated by the biosynthetic glutamine

to glutamate to amino acid pathway but, prior to reactions associated with this pathway, occur through direct incorporation into amino acids via the glutamine: 2-oxoglutarate aminotransferase and glutamate N-acetyl transferase reactions. In most organisms, the enzymes involved in nitrogen assimilation, be it nitrate or ammonium, are subject to coordinate gene expression by a nitrogen source and regulation of enzyme activity.⁹

Reducing MEP2 expression eliminated its potential to induce filamentous development. Enhanced promoter activity and messenger RNA stability both contribute to enhanced MEP2 expression levels. MEP2 fusions resulted in higher messenger RNA levels and greater cell fluorescence. MEP2 may gain structural characteristics that allow it to function as a signaling protein rather than an ammonium transporter.^{10,11}

Multiple sequence alignment (MSA) is based on the assumption that genetically related sequences perform comparable tasks and conserved areas are critical to a molecule's activity. In contrast, chaos game representation (CGR) is utilized to convert a biological sequence into a visual geometric representation.¹² This approach involves repeating a basic operation to create complicated geometric patterns. Each nucleotide in the sequence indicates a certain orientation in the painting. Frequency chaos game representation (FCGR) is an extension of CGR that examines the distribution of nucleotides along a sequence. This approach calculates and depicts frequencies of nucleotides in shifting windows of the sequence.^{13,14}

MSA compares multiple sequences and identifies similar and divergent regions between them, which makes it useful for studying evolution and predicting a structure, whereas CGR and FCGR analyze individual sequences and uncover underlying patterns, which is helpful in studying a structure, evolution, and nucleotide composition. In many investigations, these strategies are utilized in conjunction. For example, MSA may be used to identify conserved sections, which can be further analyzed using CGR or FCGR.^{15,16}

Because the MEP2 protein is so important for *Candida* development, this study focused on diagnosing and identifying its gene using novel approaches and comparing them to old ones. The current work sought to identify changes in the DNA sequences of the *MEP2* gene between 9 *Candida* species utilizing established approaches, such as MSA vs CGR and FCGR. Furthermore, this study investigated how mutations in the *MEP2* gene affect its interaction with lauramine oxide (LDAO) through molecular docking analysis.

Methods

DNA sequences of the *MEP2* gene from 10 *Candida* species were obtained from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) for comparative analysis. These species included *C. albicans* (NC_032092), *Candida theae* (NW_026261424), *Candida dubliniensis* (NC_012863), *Candida tropicalis* (NW_003020038), *Candida parapsilosis* (NW_023503283), *Candida pseudofragilis* (NW_026261543), *Candida orthopsilosis* (NC_018298), *Candida margitis* (NW_026261739), *Candida oxycetoniae* (NW_026055484), and *Candida jiuifengensis* (NW_026261561). *C. albicans* was chosen as a wild type to compare with other species.

For DNA sequence alignment, 3 programs were employed: T-Coffee, CLUSTALW, and MAFFT version 7. A phylogenetic tree was constructed using T-Coffee.

The CGR tool provides a fractal-like visualization of DNA sequences.¹⁷ This visualization method facilitates understanding the distribution of nucleotides within a sequence. To numerically represent nucleotides within a DNA sequence, a counting system is established. Each nucleotide is assigned a numerical value based on its position within the sequence. This system simplifies the identification of specific nucleotides within the context of the entire genome. A 2-dimensional grid or plot is utilized for visualization. Typically, the origin is placed at the center, dividing the grid into 4 quadrants representing the 4 DNA nucleotides (A, T, G, and C). Each nucleotide is plotted on the grid according to its position within the DNA sequence, using the x- and y-axes (x, y).^{14,15}

To prepare it for the next iteration, the counter is increased by one after each nucleotide assignment. In the end, nucleotides are mapped to numbers based on the cumulative effect of this iterative process. This cumulative process is shown by the following accumulation equations:

$$\begin{aligned} \text{new_x} &= \text{current_x} + (\sum(\text{target_x} - \text{current_x})/2^n) \\ \text{new_y} &= \text{current_y} + (\sum(\text{target_y} - \text{current_y})/2^n). \end{aligned}$$

A chaotic game plot is used to show the frequency of recurrence of a sequence, and the foundation of FCGR is counting the occurrences of a certain pattern inside the sequence.¹⁸ This is accomplished by associating different color intensities or shades of grayscale with each computed point on the (x, y) axis. Points are defined by repeating the shape element at the given place in the sequence. The resultant FCGR approach gives visual insight into the distribution of spots within the series, with darker regions indicating higher theme frequency. The FCGR technique was implemented according to the given approach:

$$\text{Frequency}(M) = (\text{Number of times the motif}$$

$$M \text{ appears in the sequence } S) / (n - k + 1),$$

where *S* is a sequence under study; *n*, length of the sequence (if *S* is a DNA sequence, then *n* is the number of nucleotides in the sequence); *M*, the theme to be identified inside the sequence, and *k*, length of the motif.^{11,12}

Prediction of the Three-Dimensional Structure of Ten MEP2 Proteins

The SCRATCH Protein Predictor (3Dpro) program was used to predict a 3-dimensional structure of the MEP2 protein in all 9 *Candida* species. Protein sequences were graphically displayed; mutations were identified, and the PyMOL software was used to analyze the results.

Identification of Mutations in the MEP2 of C. albicans Strains

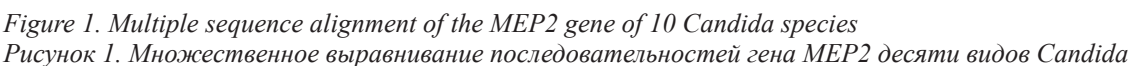
The following section of the study compared 5 strains of *C. albicans* for the wild type of the *MEP2* gene with mutations that impact the LDAO binding in the protein. MEP2 strains selected from the Protein Data Bank included 5AEZ wild type, 5AH3, 5FUF, 6EJH, and 6EJ6. PyMOL was used to map proteins in surface and mesh formats and discover significant strain-specific alterations. The Pipeline Builder for Identification of Targets (PBIT-V3) tool was used to identify a chemical or medication that targets MEP2. PBIT-v3 can be used to detect a target chemical by integrating and implementing distinct modules for each protein with the ability to bind to a drug-like compound. This is accomplished through the use of BLAST algorithms from sites in the DrugBank (version 5.0), Therapeutic Targets Database, and ChEMBL databases.

Molecular Docking Between MEP2 and LDAO

Finally, after detecting the target drug LDAO, the HDock tool was used to dock it with MEP2 strains. The top 10 models were chosen for binding MEP2 strains with LDAO.

Results

C. albicans was used as a reference point for the rest of the *Candida* species in various tests since they are the most common species that cause disease in humans. MSA showed roughly 200 major mutations within *MEP2* gene classes. Mutations in the initial 18 nucleotides and the end section of the gene, which contained roughly 1240 nucleotides, have been identified as the cause of the variances between the species. As these mutations did not involve the conserved area, they had no direct effect on the protein's final composition. *C. tropicalis* and *C. oxycetoniae* had the greatest difference within the last 185 nucleotides compared with other species (Figure 1). Phylogenetic tree analysis was based on assessing the alignment of several sequences. It became evident that *C. dubliniensis* was most closely related to *C. albicans*. Figure 2 depicts the remaining species arranged according to their genetic closeness. When DNA sequence segments of the *MEP2* gene were compared between the 10 *Candida* species, no substantial differences were found. Figure 3 depicts the DNA sequence with an essentially identical curve and a similarity level of more than 84%.



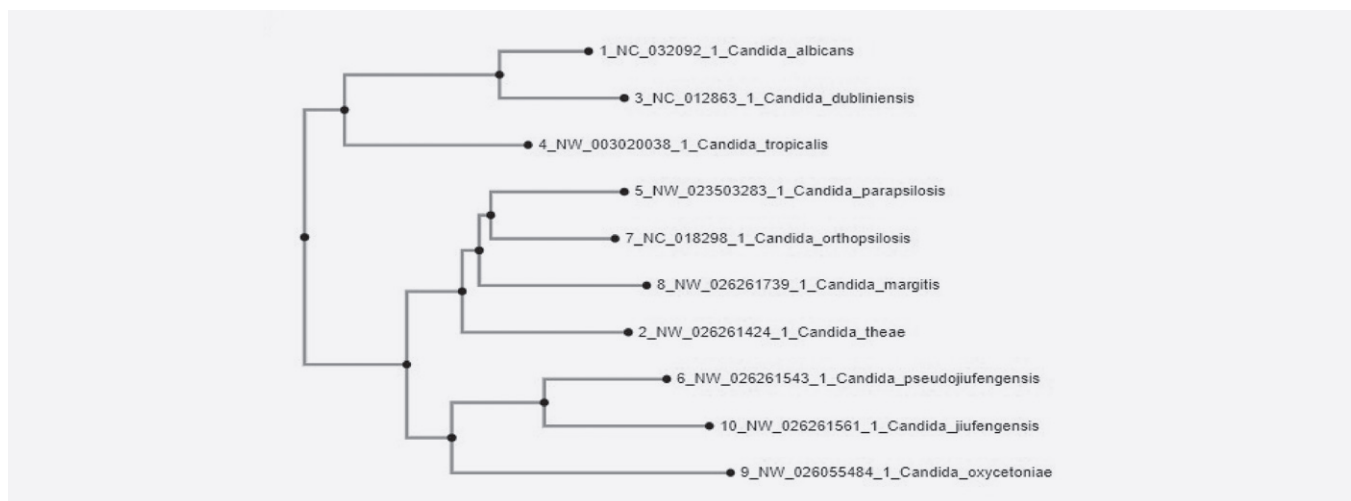


Figure 2. Construction of a phylogenetic tree depicting the relationships among the MEP2 gene of 10 *Candida* species
Рисунок 2. Построение филогенетического дерева, изображающего отношения среди генов MEP2 десяти видов *Candida*

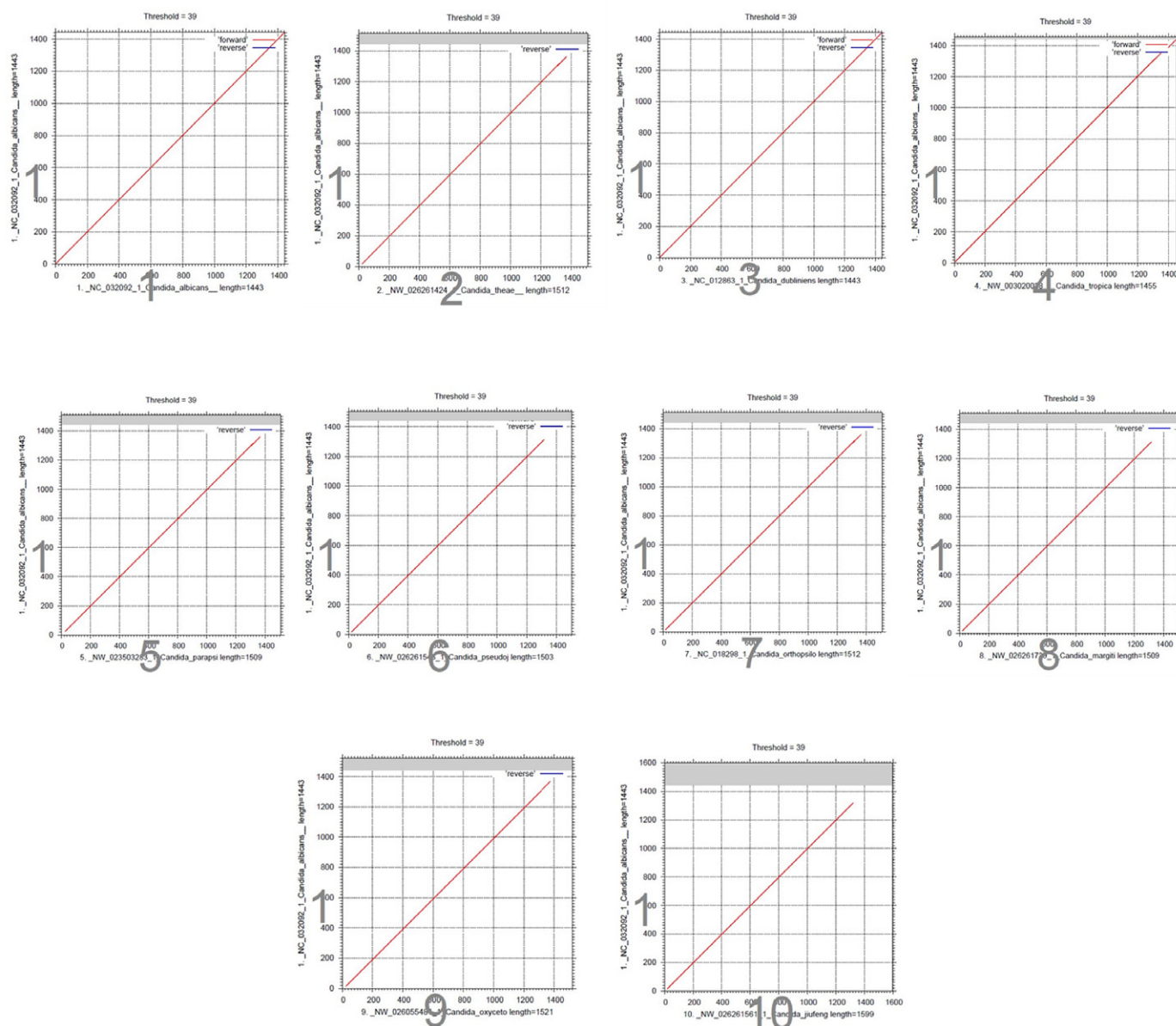


Figure 3. Graphical representations of the MEP2 gene in 9 *Candida* species compared with *C. albicans*
Рисунок 3. Графические представления гена MEP2 у девяти видов *Candida* в сравнении с *C. albicans*

Following a complete portrayal of the DNA sequences of the *MEP2* gene across several *Candida* species, with *C. albicans* as a template for the principal model (Figure 4), *C. albicans*, *C. theae*, *C. dubliniensis*, *C. orthopsilosis*, and *C. margitis* were revealed to share around 65% commonality. The similarities reached 55% with *C. parapsilosis* and *C. oxycetoniae*. In contrast, *C. tropicalis*, *C. pseudojiufengensis*, and *C. jiufengensis* differed from the rest of the species by 30%.

To gain a better understanding of the similarity degrees among *Candida* strains, frequency imaging required the

incorporation of 4 nucleotides into the nitrogenous base sequence representation. By evaluating the frequency imaging data of the 10 *Candida* species, it became obvious that *C. albicans*, *C. theae*, *C. dubliniensis*, *C. orthopsilosis*, and *C. margitis* had approximately 75% in common. In comparison to the other species, *C. parapsilosis* and *C. oxycetoniae* had 65% of similarities. In contrast, *C. tropicalis*, *C. pseudojiufengensis*, and *C. jiufengensis* were more than 40% different from the rest of the species (Figure 5). The genetic diversity within the *MEP2* gene

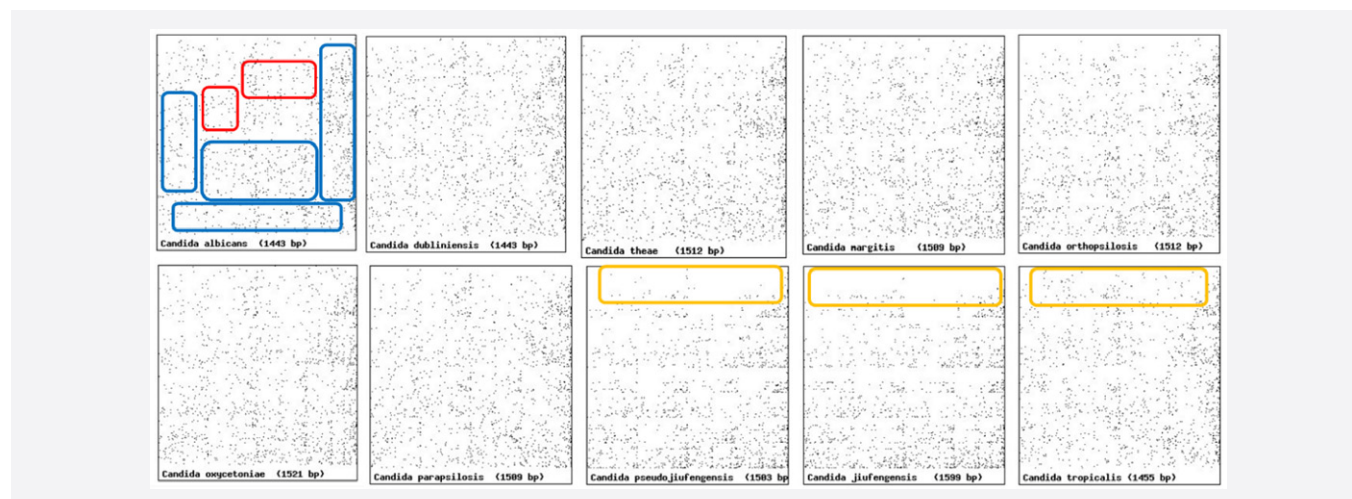


Figure 4. Chaos game representation analysis of the *MEP2* gene across *Candida* species revealed different variants. The blue rectangles emphasize the closest similarities between the first 5 species in at least 5 bps. The red rectangles represent variances of 4 bps across the species. The yellow rectangles demonstrate changes of at least 6 bps in the final 3 species relative to the other species

Рисунок 4. CGR-анализ гена *MEP2* у видов *Candida* выявил разные варианты. Синие прямоугольники указывают на наиболее близкие сходства между первыми пятью видами в не менее 5 п.н. Красные прямоугольники – различия (4 п.н.) между видами. Желтые прямоугольники – изменения (не менее 6 п.н.) в последних трех видах по сравнению с другими видами

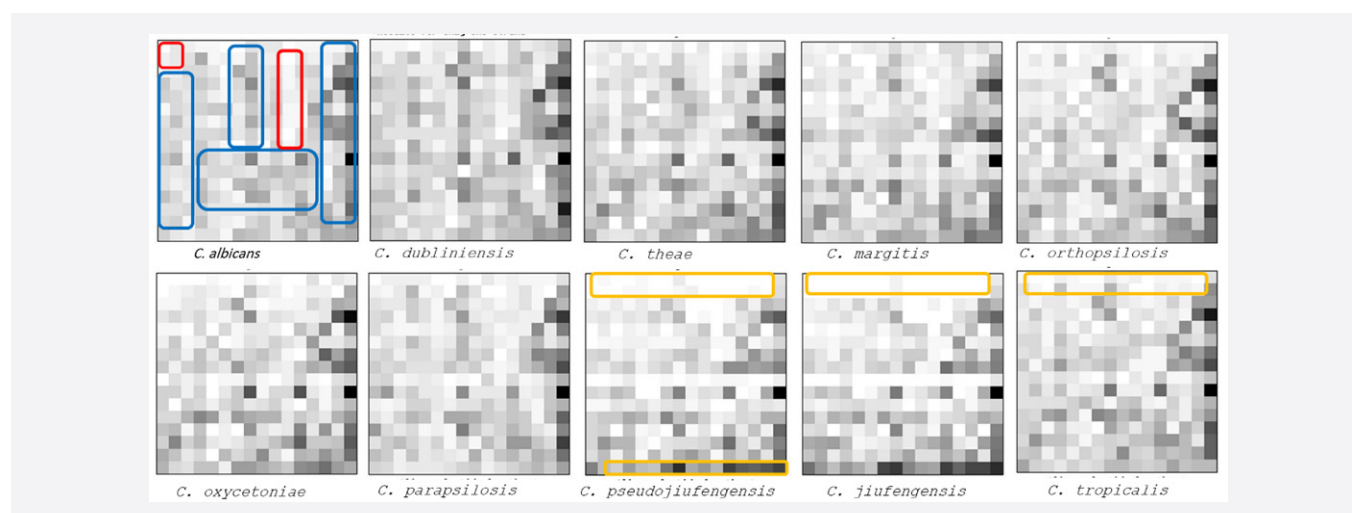


Figure 5. Frequency chaos game representation of the *MEP2* gene across *Candida* species, characterized by the progressive accumulation of 4 bps over the entire sequence. The blue rectangles represent similarities in one set of base pairs between the species, emphasizing small differences. The red rectangles demonstrate variations in 2 sets of base pairs among the first 5 species. The yellow rectangles indicate similarities in at least 2 sets between the final 3 species and the rest

Рисунок 5. FCGR гена *MEP2* у видов *Candida*, характеризующееся прогрессивным накоплением 4 п.н. по всей последовательности. Синие прямоугольники отражают сходство в одном наборе пар оснований между видами (небольшие различия). Красные прямоугольники – вариации в двух наборах пар оснований среди первых пяти видов. Желтые прямоугольники указывают на сходство по крайней мере в двух наборах между последними тремя и остальными видами

between the species is successfully illustrated using a 4-bps stepwise accumulation method, offering insight into the degree of genetic variation across various species.

Our investigation revealed that there was a variation in the evaluation of sequence similarity between *Candida* species when comparing the alignment of MEP2 strains using MSA compared with both CGR and FCGR. One nucleotide resolution, for instance, prevented MSA from clearly differentiating between *Candida* species. Conversely, it was simple to identify *Candida* species from CGR and FCGR images at first sight. Furthermore, FCGR was visually more accurate than CGR.

Five strains of *C. albicans* MEP2 were selected based on 5AEZ being the wild strain and were compared with the mutant strains. Two clear mutations could be observed for 5AH3 strain: the conversion of arginine to aspartic acid (R452D) and serine to aspartic acid (S453D). 5FUF strain had the same mutation at residue 453 (S453D). 6EJH had a change of glycine to cysteine (G343C). 6EJ6 strain, asparagine was converted to alanine

(N240A). Mutations caused a conformational shift in the protein chain as seen in Figure 6.

PBIT-v3 selected methylamine and LDAO, which were the best potential target medicines to bind to the MEP2 protein, from DrugBank. Molecular docking between LDAO and MEP2 was accomplished using HDOCK. Five different MEP2 strains were tested with the top 10 docking models. Table below displays the docking analysis findings for the 10 models for each strain, along with the docking and confidence scores and root mean square deviations. PyMOL was used to determine where LDAO docked in MEP2 for the models under consideration. Each MEP2 strain is located in one of the top 10 LDAO docking areas. Our findings indicated that the arginine in residue (452) was docked with the LDAO in wild-type strain 5AEZ. An aspartic acid mutation at position (452) altered the docking site in strain 5AH3; hence the docking site changed as a result of the mutation. For the other strains, our data revealed no influence of strain-specific mutations on the docking position change as shown in Figure 7.

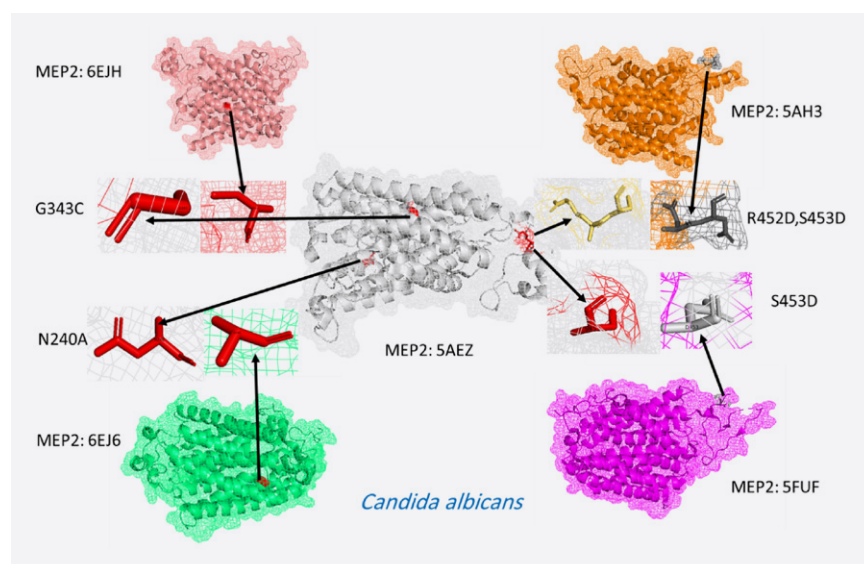


Figure 6. Key mutations that caused conformational changes in 5 *C. albicans* MEP2 strains. 5AEZ: the wild type. 5AH3 with mutations (R452D and S453D). 5FUF with the mutation (S453D). 6EJH with the mutation (G343C). 6EJ6 with the mutation (N240A)

Рисунок 6. Ключевые мутации, вызвавшие конформационные изменения у пяти штаммов MEP2 вида *C. albicans*. 5AEZ: дикий тип. 5AH3 с мутациями (R452D и S453D). 5FUF с мутацией (S453D). 6EJH с мутацией (G343C). 6EJ6 с мутацией (N240A)

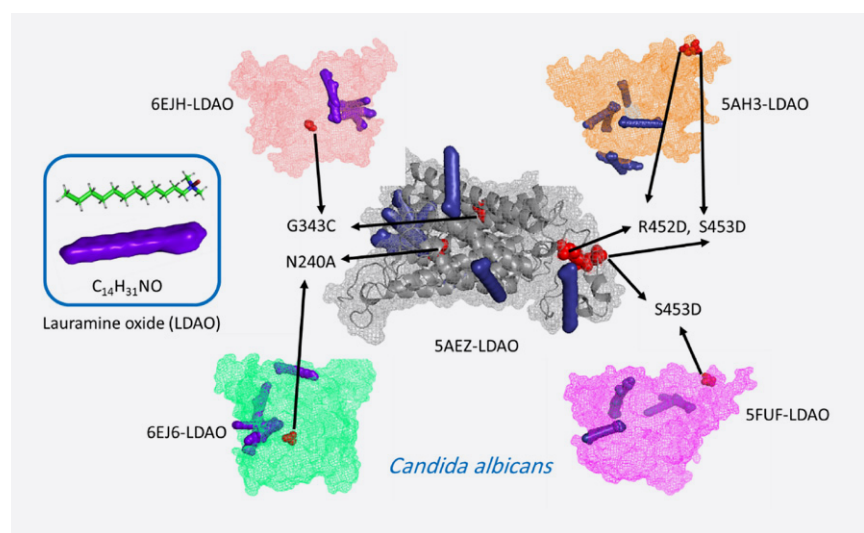


Figure 7. Molecular docking between LDAO and 5 MEP2 strains of *C. albicans* (5AEZ, 5AH3, 5FUF, 6EJH, and 6EJ6). For each strain, there were 10 optimal docking models. The arginine at position (452) was docked with LDAO in 5AEZ. The docking location in 5AH3 strain was changed by an aspartic acid mutation at residue (452); thus LDAO did not bind to this residue

Рисунок 7. Молекулярный докинг между LDAO и пятью штаммами MEP2 вида *C. albicans* (5AEZ, 5AH3, 5FUF, 6EJH и 6EJ6). Для каждого штамма было десять оптимальных моделей докинга. Аргинин в позиции (452) был состыкован с LDAO в 5AEZ. Место стыковки в штамме 5AH3 было изменено мутацией аспарагиновой кислоты в остатке (452), поэтому LDAO не связывался с этим остатком

Table
Analysis of molecular docking between *C albicans* MEP2 strains and lauramine oxide
Таблица

Анализ молекулярного докинга между штаммами MEP2 *C. albicans* и оксидом лаурамина

PP-docking	Description	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
5AEZ-LDAO	Docking score	-109.42	-99.53	-98.93	-95.9	-95.85	-95.47	-93.38	-92.94	-91.82	-91.73
	Confidence score	0.3075	0.2671	0.2648	0.2531	0.2529	0.2515	0.2437	0.2421	0.238	0.2377
	RMSD (Å°)	58.28	61.24	56.63	61.43	72.46	60.09	59.37	62.2	52.58	73.98
5AH3-LDAO	Docking score	-105.47	-101.26	-98.36	-97.04	-96.16	-95.23	-93.25	-92.59	-91.04	-88.96
	Confidence score	0.291	0.2739	0.2625	0.2575	0.2541	0.2506	0.2432	0.2408	0.2352	0.2278
	RMSD (Å°)	52.2	54.28	69.98	54.41	71.58	52.77	71.33	38.43	73.87	72.77
5FUF-LDAO	Docking score	-109.02	-106.33	-104.59	-102.05	-100.11	-97.9	-96.82	-96.34	-95.73	-95.59
	Confidence score	0.3058	0.2945	0.2874	0.2771	0.2694	0.2608	0.2566	0.2548	0.2525	0.252
	RMSD (Å°)	51.09	39.75	39.15	52.74	42.69	52.05	53.31	56.17	37.51	59.51
6EJ6-LDAO	Docking score	-107.11	-104.63	-99.12	-98.43	-97.49	-95.04	-92.6	-91.91	-91.68	-91.14
	Confidence score	0.2978	0.2875	0.2655	0.2628	0.2592	0.2499	0.2409	0.2383	0.2375	0.2356
	RMSD (Å°)	38.5	44.35	43.94	42.21	37.36	39.81	39.47	38.09	40.08	32.07
6EJH-LDAO	Docking score	-109.22	-105.34	-102.13	-100.14	-100.02	-99.02	-96.86	-95.44	-94.04	-93.15
	Confidence score	0.3067	0.2904	0.2774	0.2695	0.269	0.2651	0.2568	0.2514	0.2462	0.2429
	RMSD (Å°)	57.82	58.51	61.29	60.57	56.4	55.83	61.54	63	60.71	58.88

Note: LDAO, lauramine oxide; M, model; PP, protein-protein; RMSD, root mean square deviation

Прим.: LDAO – оксид лаурамина; М – модель; PP – белок-белковый; RMSD – среднеквадратическое отклонение

Discussion

Ammonium is the preferred nitrogen source for many microbes, and it enters the cell via MEP1-MEP3 proteins. Each of these transporters may enable fungal growth on media containing low concentrations of ammonium as the only nitrogen source; however, mutations in *MEP* genes prevent fungus from growing on ammonium at concentrations below 5 mM. *MEP* gene expression is enhanced in nitrogen-limited circumstances and inhibited in high ammonium concentrations. Under the latter circumstances, enough ammonium can easily move throughout the cell as ammonia or be absorbed by nonspecific transporters to promote growth.^{9,19}

Furthermore, MEP2 is considered to function as an ammonium sensor, stimulating pseudohyphal development in response to extracellular ammonium. Current data show that MEP2's signaling function is linked to ammonium transport, since amino acid changes that limit MEP2's transport action also reduce pseudohyphal development.^{20,21}

Although several mutations have been detected in MEP2, which are located in the protein's early sequence and final section, they differ significantly between *Candida* species and do not comprise the conserved area. When the DNA sequence segments of the *MEP2* gene were examined between the 10 *Candida* species, no significant differences were discovered; hence alternative approaches were utilized to compare the sequences between the species. By evaluating the root analysis of the strains, it became evident that they were interrelated, confirming that there was no basic difference between the strains. The DNA plot between the 9 strains and *C. albicans* showed a rate of roughly 80%.

The use of coordinate imaging technology is critical in detecting the differences between the DNA sequences of the strains under investigation. The CGR study of the *MEP2* gene across the *Candida* species revealed distinct variations, as similarity was seen between the 5 species closest to *C. albicans*, and there were 3 species that differ

considerably from the other 5 species in the yellow area highlighted in Figure 5.

In terms of FCGR, by inserting 4 nucleotides into the representation of the nitrogenous base sequence and analyzing the data for the 10 *Candida* species, it became obvious that *C. albicans*, *C. theae*, *C. dubliniensis*, *C. orthopsilosis*, and *C. margitis* shared around 75% similarity. They were 65% similar to the other species, including *C. parapsilosis* and *C. oxycetoniae*. In contrast, *C. tropicalis*, *C. pseudojiufengensis*, and *C. jiufengensis* varied from the other species by more than 40%. Clearly, the application of genetic imaging tools for strains can give results that may have a different impact than that of standard procedures.

Candida species are responsible for the vast majority of fungal pathogen-induced human illnesses. *C. albicans* is the most prevalent cause of opportunistic infections. *Candida auris*, together with other developing species, such as *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*, pose a new public health hazard worldwide. Some observations indicate that the reported antagonistic relationship between the 2 *Candida* species might be bidirectional, with *C. albicans* releasing metabolites that might influence the metabolic activity of *C. tropicalis* on some level.^{22,23} This discovery prompted us to compare MEP2 protein levels in different *C. albicans* species.

Previous research revealed that amphotericin B and ketoconazole have varied inhibitory effects on the expression of *MEP1-5* genes in *Candida epidermidis*. Amphotericin B suppressed *MEP1-4* genes more effectively; however, ketoconazole dramatically reduced *MEP2* gene expression. This work sheds light on the possible mechanisms of action of antifungal medications on *Candida epidermidis* gene expression. It may also have ramifications for future research into more targeted antifungal treatments.²⁴

Five strains of *C. albicans* were chosen for comparison, with 5AEZ strain serving as the wild type. The 4 strains were found to have 4 main MEP2 mutations. The chemical substance, LDAO, was chosen because of its capacity to interact with proteins and accept the primary source of ammonium. Mutations were found in each strain. LDAO fusion sites were identified for each strain. Our findings show that the mutation in 5AH3 strain at residue 452 altered the fusion position of LDAO in MEP2, implying that this mutation eventually impacts *Candida*. Despite the advent of drug-resistant *C. albicans* strains, this suggests that mutations play a basic and crucial role in modifying the position of the drug's docking with the protein.

The used software selects any chemical substance, regardless of its toxicity to the human body, that has the ability to dock to MEP2 by mathematical and chemical operations. Currently, there are no studies supporting the binding of MEP2 to LDAO in a laboratory setting or animal tests.

Conclusions

The CGR and FCGR procedures are widely regarded as useful and accurate methods for detecting DNA sequence and protein similarity. Approximately 80% of current MSA determination algorithms are comparable to conventional approaches. The docking residue of LDAO with MEP2 varies as a result of a mutation within the protein's conserved region in certain strains but not all. Since identifying mutations in MEP2 is important for using *Candida* as a nitrogen source, this will allow for targeted therapy. Protein sequences from different species should ideally be compared using both CGR and FCGR, as well as by applying the MSA method.

Литература/References

1. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:71–92. PMID: 26488273. PMCID: PMC4930275. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330>
2. Biswas K, Morschhäuser J. The Mep2p ammonium permease controls nitrogen starvation-induced filamentous growth in *Candida albicans*. *Mol Microbiol*. 2005;56(3):649–669. Published correction appears in *Mol Microbiol*. 2006;60(6):1603–1604. PMID: 15819622. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04576.x>
3. van den Berg B, Chembath A, Jefferies D, Basle A, Khalid S, Rutherford JC. Structural basis for Mep2 ammonium transporter activation by phosphorylation. *Nat Commun*. 2016;7:11337. PMID: 27088325. PMCID: PMC4852598. <https://doi.org/10.1038/ncomms11337>
4. Dabas N, Schneider S, Morschhäuser J. Mutational analysis of the *Candida albicans* ammonium permease Mep2p reveals residues required for ammonium transport and signaling. *Eukaryot Cell*. 2009;8(2):147–160. PMID: 19060183. PMCID: PMC2643611. <https://doi.org/10.1128/EC.00229-08>
5. van den Berg B, Lister S, Rutherford JC. Ammonium transporters: novel regulators of fungal development. *PLoS Pathog*. 2019;15(11):e1008059. PMID: 31697784. PMCID: PMC6837285. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008059>
6. Ariz I, Boeckstaens M, Gouveia C, et al. Nitrogen isotope signature evidences ammonium deprotonation as a common transport mechanism for the AMT-Mep-Rh protein superfamily. *Sci Adv*. 2018;4(9):eaar3599. PMID: 30214933. PMCID: PMC6135547. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar3599>
7. Paul JA, Wallen RM, Zhao C, Shi T, Perlin MH. Coordinate regulation of *Ustilago maydis* ammonium transporters and genes involved in mating and pathogenicity. *Fungal Biol*. 2018;122(7):639–650. PMID: 29880199. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2018.03.011>
8. De Michele R, Ast C, Loqué D, et al. Fluorescent sensors reporting the activity of ammonium transporters in live cells. *Elife*. 2013;2:e00800. Published correction appears in *Elife*. 2015;4. PMID: 23840931. PMCID: PMC3699834. <https://doi.org/10.7554/eLife.00800>
9. Neuhaus B, Dunkel N, Sathesh SV, Morschhäuser J. Role of the Npr1 kinase in ammonium transport and signaling by the ammonium permease Mep2 in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell*. 2011;10(3):332–342. PMID: 21278231. PMCID: PMC3067475. <https://doi.org/10.1128/EC.00293-10>
10. Boeckstaens M, Llinares E, Van Vooren P, Marini AM. The TORC1 effector kinase Npr1 fine tunes the inherent activity of the Mep2 ammonium transport protein. *Nat Commun*. 2014;5:3101. PMID: 24476960. <https://doi.org/10.1038/ncomms4101>

11. Thind AS, Sinha S. Using Chaos-game-representation for analysing the SARS-CoV-2 lineages, newly emerging strains and recombinants. *Curr Genomics*. 2023;24(3):187–195. PMID: 38178984. PMCID: PMC10761335. <https://doi.org/10.2174/0113892029264990231013112156>
12. Joseph J, Sasikumar R. Chaos game representation for comparison of whole genomes. *BMC Bioinformatics*. 2006;7:243. PMID: 16677374. PMCID: PMC1482720. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-243>
13. Rekadwad BN, Gonzalez JM, Khobragade CN. Genomic analysis of a marine bacterium: bioinformatics for comparison, evaluation, and interpretation of DNA sequences. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7215379. PMID: 27882328. PMCID: PMC5108866. <https://doi.org/10.1155/2016/7215379>
14. Löchel HF, Eger D, Sperlea T, Heider D. Deep learning on chaos game representation for proteins. *Bioinformatics*. 2020;36(1):272–279. PMID: 31225868. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz493>
15. Lichtblau D. Alignment-free genomic sequence comparison using FCGR and signal processing. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(1):742. PMID: 31888438. PMCID: PMC6937637. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3330-3>
16. Dawood AA. A method utilizing an image visibility graph to portray the arrangement of genomic data sequencing, gene frequencies for the peptidoglycan-associated lipoprotein (Pal) gene in *Brucella* spp., and prevalence of brucellosis in Nineveh. *Medicina Moderna*. 2024;31(2):155–165. <https://doi.org/10.31689/rmm.2024.31.2.155>
17. Deschavanne PJ, Giron A, Vilain J, Fagot G, Fertil B. Genomic signature: characterization and classification of species assessed by chaos game representation of sequences. *Mol Biol Evol*. 1999;16(10):1391–1399. PMID: 10563018. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a026048>
18. Marini AM, Boeckstaens M, Benjelloun F, Chérif-Zahar B, André B. Structural involvement in substrate recognition of an essential aspartate residue conserved in Mep/Amt and Rh-type ammonium transporters. *Curr Genet*. 2006;49(6):364–374. PMID: 16477434. <https://doi.org/10.1007/s00294-006-0062-5>
19. Khalil MI. Molecular docking and analysis of MEP2 protein in *Candida albicans* membrane. *EurAsian Journal of BioSciences*. 2020;14(2):4373–4376.
20. Brito AS, Neuhausser B, Wintjens R, Marini AM, Boeckstaens M. Yeast filamentation signaling is connected to a specific substrate translocation mechanism of the Mep2 transceptor. *PLoS Genet*. 2020;16(2):e1008634. PMID: 32069286. PMCID: PMC7048316. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008634>
21. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*. 2022;13(1):89–121. PMID: 34964702. PMCID: PMC9728475. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019950>
22. Roberts K, Osme A, De Salvo C, et al. *Candida tropicalis* affects *Candida albicans* Virulence by limiting its capacity to adhere to the host intestinal surface, leading to decreased susceptibility to colitis in mice. *J Fungi (Basel)*. 2024;10(4):245. PMID: 38667916. PMCID: PMC11051055. <https://doi.org/10.3390/jof10040245>
23. Macias-Paz IU, Pérez-Hernández S, Tavera-Tapia A, Luna-Arias JP, Guerra-Cárdenas JE, Reyna-Beltrán E. *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans. *Rev Argent Microbiol*. 2023;55(2):189–198. PMID: 36411138. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.003>
24. Hilal Hashoosh Q, Al-Aaraji AM. Metalloprotease genes expression in *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton simii* contains genetic variations isolated from Iraqi patients resistance to ketoconazole and amphotericin B. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2024;1325(1):012025. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1325/1/012025>

Author credentials

Ali A. Dawood, PhD, Assistant Professor, Deputy Head of the Department of Anatomy, College of Medicine, University of Mosul (Mosul, Iraq). <https://orcid.org/0000-0001-8988-5957>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Давуд Али Адел, PhD, ассистент-профессор, заместитель заведующего кафедрой анатомии, медицинский колледж, Университет Мосула (Мосул, Ирак). <https://orcid.org/0000-0001-8988-5957>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.



Трудовая реабилитация после хирургического лечения деструктивного туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

©С.С. Саенко¹, Д.Б. Гиллер^{2*}, Г.В. Щербакова², О.Ш. Кесаев², В.В. Короев², И.И. Мартель²,
И.И. Ениленис², З.В. Алборова², С.В. Смердин³, А.Э. Эргешов⁴

¹ Областной клинический центр фтизиопульмонологии, Ростов-на-Дону, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Мытищи, Россия

⁴ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

* Д.Б. Гиллер, *h*-индекс в Scopus 7, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Giller-thorax@mail.ru

Поступила в редакцию 4 сентября 2024 г. Исправлена 7 октября 2024 г. Принята к печати 15 октября 2024 г.

Резюме

Цель исследования: Оценить уровень трудовой реабилитации пациентов, оперированных по поводу туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя в отдаленный период в сравнении с пациентами, отказавшимися от предложенной операции и получавших только консервативное лечение.

Материал и методы: Были оценены отдаленные результаты хирургического лечения деструктивного туберкулеза легких с МЛУ и ШЛУ микобактерий туберкулеза у 976 (I группа), а также отдаленные результаты 888 пациентов (II группа), получавших только консервативное лечение с неэффективно закончившимся основным курсом химиотерапии по IV и V режимам или с рецидивами после эффективного курса химиотерапии, которым предлагалось хирургическое лечение, но они от него отказались.

Результаты: Полный клинический эффект – закрытие полости и прекращение бактериовыделения (КВ-, МБТ-) через год после операции был достигнут в 99,5% случаев, тогда как из числа отказавшихся от операции эффективность через год после хирургической консультации составила 5,3%. Через 5 лет после операции отмечен полный клинический эффект в 97,7% случаев и лишь в 3,2% у отказавшихся от операции. Смерть от туберкулеза за период наблюдения до 12 лет отмечалась в 0,8% (9 случаев) среди оперированных больных и в 72,4% (643 случая) у отказавшихся от операции. Трудоспособными в отдаленный период после хирургического лечения были 78,9% пациентов, а в группе отказавшихся от операции – 2,6%.

Заключение: Наше сравнение показало, что полный эффект лечения через год был достигнут в группе оперированных в 18,8 раз чаще, чем в группе отказавшихся от операции; полный эффект лечения через 5 лет после операции достигнут в 30,5 раз чаще; смерть от туберкулеза за период наблюдения отмечена в 90,5 раз чаще у пациентов, отказавшихся от операции; 5-ти летняя выживаемость у оперированных была в 3,3 раза выше, а восстановление трудоспособности среди оперированных отмечено в 30,3 раза чаще, чем в группе отказавшихся от хирургического лечения.

Ключевые слова: туберкулез, хирургия, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость

Цитировать: Саенко С.С., Гиллер Д.Б., Щербакова Г.В. и др. Трудовая реабилитация после хирургического лечения деструктивного туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):54–59. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-54-59>

Occupational Rehabilitation Following Surgery for Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

©Sergey S. Saenko¹, Dmitry B. Giller^{2*}, Galina V. Shcherbakova², Oleg Sh. Kesaev², Vadim V. Koroev²,
Ivan I. Martel², Inga I. Enilenis², Zarina V. Alborova², Sergey V. Smerdin³, Atadzhan E. Ergeshov⁴

¹ Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Regional Clinical Antituberculosis Dispensary, Mytishchi, Russian Federation

⁴ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

* Dmitry B. Giller, Scopus *h*-index 7, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 2, ulitsa Trubetskaya 8, Moscow, 119991, Russian Federation, Giller-thorax@mail.ru

Received: September 4, 2024. Received in revised form: October 7, 2024. Accepted: October 15, 2024.



Abstract

Objective: To assess the level of occupational rehabilitation among patients who underwent surgery for multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis in the long-term period compared with patients who refused surgery and opted solely for conservative management.

Material and methods: We analyzed long-term outcomes of surgical treatment for destructive pulmonary tuberculosis caused by MDR and XDR *Mycobacterium tuberculosis* in 976 patients (group 1). Furthermore, we evaluated long-term outcomes of 888 patients (group 2) who had an ineffective main chemotherapy course (regimens IV and V) or relapses after an initially effective chemotherapy course and were managed conservatively because they refused surgery.

Results: One year after the surgery or surgery consultation, the complete clinical response, ie, cavity closure and elimination of bacilli (CV-, MBT-), was achieved in 99.5% of the operated patients, in contrast to only 5.3% among those who refused surgery. At the 5-year mark after the surgery/consultation, we observed the sustained effectiveness in 97.7% of the operated patients compared with only 3.2% among those who refused surgery. During the 12 years of follow-up, tuberculosis-related deaths occurred in 9 operated patients (0.8%) and 643 patients (72.4%) who refused surgery. Furthermore, 78.9% of the patients treated surgically were able to return to work in the long-term period, in contrast to only 2.6% of those who refused surgery.

Conclusions: Our analysis revealed that the complete clinical response one year after the surgery/surgery consultation was 18.8 times more common in the patients who underwent surgery compared with those who refused it. Similarly, the complete clinical response 5 years after the surgery/consultation was 30.5 times higher in the operated patients. Tuberculosis-related deaths during the follow-up were 90.5 times more common among the patients who refused surgery. Furthermore, the 5-year survival rate among the operated patients was 3.3 times higher, and occupational rehabilitation was 30.3 times more common compared with those who refused surgery.

Keywords: tuberculosis, surgery, multidrug resistance, extensive drug resistance

Cite this article as: Saenko SS, Giller DB, Shcherbakova GV, et al. Occupational rehabilitation following surgery for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):54–59. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-54-59>

Введение

Показатели успешности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и устойчивостью к рифампицину (ШЛУ) по критериям ВОЗ в мире возросли с 50% в 2012 г. до 60% в 2019 г. [1], а риск смерти при лечении этой категории больных превышает 40% [2].

В метаанализе J.R. Campbell и соавт. (2024) сообщалось: «Уровень излечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину в мире составляет около 60%, а своевременное хирургическое вмешательство может увеличить уровень излечения более, чем до 85%», однако хирургическое лечение туберкулеза в мире и Российской Федерации применяется до сих пор очень редко [3]. Причинами такой ситуации во многом является распространенное среди фтизиатров мнение о высокой частоте рецидивов туберкулеза после хирургического лечения и инвалидизирующем характере фтизиохирургических операций.

Цель работы

Оценить уровень трудовой реабилитации пациентов, оперированных по поводу МЛУ/ШЛУ туберкулеза в отдаленный период в сравнении с пациентами, отказавшимися от предложенной операции и получавших только консервативное лечение.

Материалы и методы

Были оценены отдаленные результаты хирургического лечения деструктивного туберкулеза легких с МЛУ и ШЛУ микобактерий туберкулеза у 976 (88,81%) из 1099 пациентов (группа I), оперированных сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Сеченовского университета

и сотрудниками Ростовского Областного клинического центра фтизиопульмонологии в период с 2011 по 2023 г., и выписанных ранее года до момента сбора данных. Все случаи хирургического лечения по степени радикальности операций разделены на три категории в соответствии с классификацией, предложенной на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Сеченовского университета [4] и подразделялись на радикальные, условно-радикальные и паллиативные.

Критерии включения: проведенная радикальная (405 случаев) или условно-радикальная (694 случая) операция по поводу деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением и наличием МЛУ или ШЛУ, подтвержденным тестом на лекарственную чувствительность. Критерии исключения: сочетание туберкулеза с раком легкого и паллиативный характер операции.

Нами изучены также отдаленные результаты 888 пациентов (группа II) из Ростовской области, получавших в период с 2004 по 2020 г. только консервативное лечение с неэффективно закончившимся основным курсом химиотерапии по IV и V режимам или с рецидивами после эффективного курса химиотерапии, которым предлагалось хирургическое лечение, но они от него отказались.

Критерии включения в группу II: наличие деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением и наличием МЛУ или ШЛУ, подтвержденным тестом на лекарственную чувствительность, неэффективно закончившийся основной курс химиотерапии по IV и V режимам или рецидив после эффективного курса химиотерапии, постоянное проживание на территории Ростовской области. По основным характеристикам пациенты группы I были сравнимы с пациентами группы II (табл. 1).

Таблица 1
Сравнение общих характеристик групп I и II
Table 1

Comparison of general characteristics between groups 1 and 2

Критерии сравнения	Опериро- ванные	Статистические показатели	Отказавшиеся от операции	Статистические показатели
Общее количество пациентов	976		888	
Средний возраст	34,05 лет	Me = 34,0 Q1–Q3 [26,00; 43,00], n=1099, min-3, max-72	36,95 лет	Me = 39,0 Q1–Q3 [31,75; 49,00], n=888, min-15, max-93
Соотношение мужчин/женщин	564/412 57,8%/42,2%	95%ДИ 54,9– 60,6/ 39,4–45,1	749/139 84,3%/15,7%	95% ДИ 81,8–86,7/ 13,3–18,2
Соотношение МЛУ/ШЛУ ТБ	636/340 65,2%/34,8%	95%ДИ 63,1–67,2/ 32,8–36,9	503/385 56,6%/43,4%	95% ДИ 53,3–59,9/ 40,1–46,7
Средняя длительность заболевания на момент предложенной операции	46,3 мес.	Me – 46,0; Q1– Q3 [28,00; 84,00], n=1099, min-1, max-504	30,3 мес.	Me –30,0; Q1–Q3 [10,25; 37,5], n=888, min-0,24, max-237
Доля пациентов, которым хирургическое лечение предложено в первые 12 мес.	19,7%	95%ДИ 16,9–22,4	30,9% (n=274)	95% ДИ 27,8–34,0
Частота двусторонних деструкций в легких	224 (23,0%)	95%ДИ 20,8–25,6	244 (27,5%)	95% ДИ 25,1–29,8
Частота фиброзно-кавернозного туберкулеза	641 (65,7%)	95%ДИ 63,0–68,2	704 (79,3%)	95% ДИ 76,5–81,9
Частота диссеминированного туберкулеза	2,2%	95%ДИ 1,4–3,2	59 (6,6%)	95% ДИ 5,1–8,5
Частота казеозной пневмонии	2,2%	95%ДИ 1,4–3,2	4 (0,5%)	95% ДИ 0,1–1,1
Средняя длительность наблюдения после выписки	51,4 мес.	Me – 51,0; Q1– Q3 [29,00; 66,00], n=1099, min-1, max-280	68,8 мес.	Me – 68,0; Q1–Q3 [21,00; 79,00], n=888, min-1, max-240

Результаты

Для иллюстрации роли хирургии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ мы сравнили результаты лечения оперированных радикально и условно-радикально с группой пациентов, отказавшихся от операции (табл. 2, рис.).

Полный эффект лечения (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада в легком)

через год после операции был достигнут в 99,5% случаев, тогда как из числа отказавшихся от операции эффективность через год после хирургической консультации составила 5,3%.

Полный эффект лечения через 5 лет после операции отмечен в 97,7% и лишь в 3,2% случаев у отказавшихся от операции.

Смерть от туберкулеза за период наблюдения до 12 лет отмечалась в 9 (0,9%) случаев среди

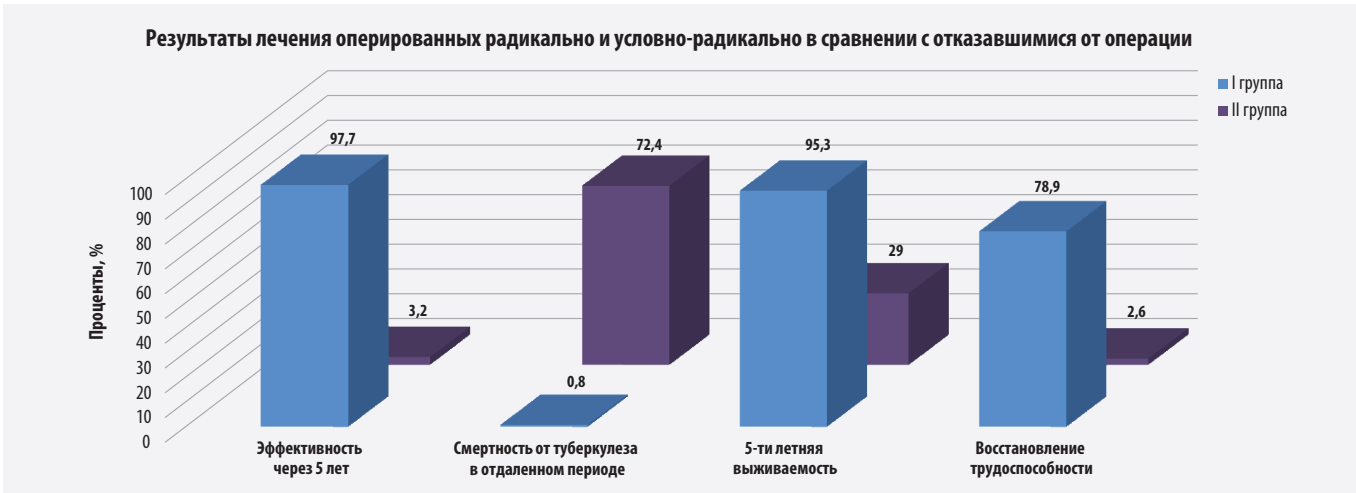


Рисунок. Отдаленные результаты лечения пациентов групп I и II
Figure. Long-term treatment outcomes in groups 1 and 2

Таблица 2
Результаты лечения оперированных радикально и условно-радикально
в сравнении с отказавшимися от операции

Table 2
Treatment outcomes of patients who underwent radical or semiradical surgery compared with those who refused surgery

Критерии сравнения	группа I	группа II	<i>p</i> при сравнении групп I и II
Общее число выписанных пациентов	976	888	
Число прослеженных более года пациентов	976 (100%) 95% ДИ 86,2–90,0	888 (100%)	<0,01
Полный эффект через 1 год (CV-, МБТ-)	971 (99,5%) 95% ДИ 97,1–99,8	47 (5,3%) 95% ДИ 4,1–6,5	0,038
Полный эффект через 5 лет из выписанных ранее 5 лет	548 из 561 (97,7%) 95% ДИ 95,4–99,0	28 (3,2%) 95% ДИ 2,2–4,4	0,03
Смерть от туберкулеза за период наблюдения до 15 лет	9 (0,9%) 95% ДИ 0,4–1,6	643 (72,4%) 95% ДИ 70,2–74,6	0,01
Смерть от других причин за период наблюдения	29 (2,9%) 95% ДИ 1,8–3,2	122 (13,7%) 95% ДИ 11,2–15,8	0,02
Умерли за период наблюдения от всех причин	38 (3,9%) 95% ДИ 2,9–4,8	765 (86,1%) 95% ДИ 84,4–88,6	<0,01
5-летняя выживаемость	552 из 579 (95,3%) 95% ДИ 93,1–97,2	234 из 808 (29,0%) 95% ДИ 27,2–31,4	0,032
Живы на 2023 год от прослеженных более года	938 из 976 (96,1%) 95% ДИ 94,2–98,3	123 (13,9%) 95% ДИ 11,7–15,4	0,03
Число пациентов трудоспособного возраста (без детей и пенсионеров)	890	818	
Не работали по инвалидности на момент хирургической консультации	681 из 890 (76,5%) 95% ДИ 74,2–78,6	568 из 818 (69,4%) 95% ДИ 67,2–71,0	0,014
Временная нетрудоспособность на момент хирургической консультации	209 из 890 (23,5%) 95% ДИ 21,4–25,9	250 из 818 (30,6%) 95% ДИ 28,8–32,4	<0,01
Имеют инвалидность II группы на 2023 г.	124 из 890 (13,9%) 95% ДИ 11,6–15,0	51 из 123 (41,5%) 95% ДИ 39,2–43,1	0,022
Трудоспособность через 5 лет после выписки	443 из 561 (78,9%) 95% ДИ 76,6–80,4	23 из 885 (2,6%) 95% ДИ 1,2–3,6	0,035

оперированных пациентов и в 72,4% (643 случая) отказавшихся от операции.

5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила 95,3% и была в 3,3 раза больше, чем в группе отказавшихся от операции (29%).

Трудоспособными в отдаленный период после хирургического лечения были 78,9% пациентов, а в группе II – 2,6%.

Обсуждение и заключение

По данным Всемирной организации здравоохранения (2022), эффективность консервативного лечения МЛУ туберкулеза в мире составляет 59%, ШЛУ

туберкулеза – 38% [5], и низкая доля успеха химиотерапии заставляет ряд исследователей искать пути улучшения результатов лечения в применении хирургического метода [6]. Очень ограниченное сегодня применение хирургического метода у этой категории пациентов во многом связано с недостаточным количеством научных работ, доказывающих его эффективность в отдаленный период.

Нами найдено лишь 7 публикаций, описывающих отдаленные результаты хирургического лечения МЛУ туберкулеза [7–13], но вопрос трудовой реабилитации не был рассмотрен ни в одной из них. Ни в одной из вышеупомянутых работ не приведены данные

сравнительной группы неоперированных, имевших показания для хирургического лечения.

Достоинством нашей работы является наличие группы сравнения максимально схожей с группой оперированных. Учитывая, что по основным клиническим характеристикам оперированные и неоперированные в нашей работе были сравнимы, а режимы химиотерапии не имели отличий в обеих группах больных, можно полагать, что разница в полученных результатах связана исключительно с хирургическим лечением.

Наше сравнение показало, что полный эффект лечения через год был достигнут в группе оперированных в 18,8 раз чаще, чем в группе отказавшихся от операции; полный эффект лечения через 5 лет после операции в 30,5 раз чаще; смерть от туберкулеза за период наблюдения отмечена в 90,5 раз чаще у пациентов, отказавшихся от операции; 5-летняя выживаемость у оперированных была в 3,3 раза выше, а восстановление трудоспособности среди оперированных отмечено в 30,3 раза чаще, чем в группе отказавшихся от хирургического лечения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.С. Саенко, Д.Б. Гиллер
Сбор, анализ и интерпретация данных: Г.В. Щербакова,
И.И. Ениленис, В.В. Короев, З.В. Алборова, С.В. Смердин,
А.Э. Эргешов.

Проведение статистического анализа: И.И. Мартель

Написание текста: Д.Б. Гиллер, О.Ш. Кесаев

Редактирование текста: О.Ш. Кесаев

Author contributions

Concept and design: Saenko, Giller

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Shcherbakova,
Enilenis, Koroev, Alborova, Smerdin, Ergeshov

Statistical analysis: Martel

Manuscript drafting: Giller, Kesaev

Manuscript revising: Kesaev

Литература/References

1. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2022 Update*. World Health Organization; 2022.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. World Health Organization; 2015.
3. Campbell JR, Brode SK, Barry P, et al. Association of indicators of extensive disease and rifampin-resistant tuberculosis treatment outcomes: an individual participant data meta-analysis. *Thorax*. 2024;79(2):169–178. PMID: 38135489. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220249>
4. Гиллер Д.Б., Глотов Е.М., Кесаев О.Ш. и др. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;(1):16–22. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-16-22>
5. Giller DB, Glotov EM, Kesaev OSh, et al. The surgical treatment of destructive pulmonary tuberculosis in patients with diabetes. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;(1):16–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-16-22>
6. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. World Health Organization; 2021.

6. Порханов В.А., Марченко Л.Г., Поляков И.С. Хирургическое лечение двусторонних форм туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза*. 2002;79(4): 22–25. PMID: 12125246.

Porkhanov VA, Marchenko LG, Polyakov IS. Surgical treatment of bilateral forms of pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk*. 2002;79(4):22–25. (In Russ.). PMID: 12125246.

7. Kir A, Inci I, Torun T, Atasalihi A, Tahaoglu K. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(3):693–696. PMID: 16515925. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.09.033>

8. Pomerantz BJ, Cleveland JC Jr, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):448–453. PMID: 11241079. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112339>

9. Некрасов Е.В., Янова Г.В., Мишустин С.П. и др. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, выделяющих множественно лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011;(2):75–78.

Nekrasov EV, Yanova GV, Mishustin SP, et al. Results of surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis excreting multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Bulletin of ESCC SB RAM*. 2011;(2):75–78. (In Russ.).

10. Bouchikh M, Achir A, Caidi M, El Aziz S, Benosman A. Role of pulmonary resections in management of multidrug-resistant tuberculosis. A monocentric series of 29 patients. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(6):326–330. (In French). PMID: 24210152. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.09.002>

11. Huang WL, Chien ST, Yu MC, et al. Risk factor analysis of postoperative complications after adjunctive pulmonary resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a multi-institutional study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(5):1064–1072. PMID: 37586914. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2023.07.006>

12. Xie B, Yang Y, He W, Xie D, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):455–459. PMID: 23748869. PMID: PMC3745155. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt251>

13. Yaldiz S, Gursoy S, Ucvet A, Kaya SO. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(2):143–147. PMID: 21597410. <https://doi.org/10.5761/atcs.09.01531>

Сведения об авторах

Саенко Сергей Сергеевич, к. м. н., заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением, Областной клинический центр фтизиопульмонологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3828-4091>

Гиллер Дмитрий Борисович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1946-5193>

Щербакова Галина Владимировна, к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2541-8692>

Кесаев Олег Шамильевич, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2169-1114>

Короев Вадим Валерьевич, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2982-6992>

Мартель Иван Иванович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7514-7320>

Ениленис Инга Игоревна, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5948-8643>

Алборова Зарина Вадимовна, студентка 5-го курса, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-6090-4922>

Смердин Сергей Викторович, д. м. н., главный врач, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>

Эргешов Атаджан Эргешович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, Центральный НИИ туберкулеза (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey S. Saenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pulmonary Tuberculosis-Surgery Division, Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3828-4091>

Dmitry B. Giller, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Tho-

racic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1946-5193>

Galina V. Shcherbakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2541-8692>

Oleg Sh. Kesaev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2169-1114>

Vadim V. Korojev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2982-6992>

Ivan I. Martel, Dr. Sci. (Med.), Professor at the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7514-7320>

Inga I. Enilenis, Dr. Sci. (Med.), Professor at the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5948-8643>

Zarina V. Alborova, 5th Year Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-6090-4922>

Sergey V. Smerdin, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Moscow Regional Clinical Antituberculosis Dispensary (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>

Atadzhan E. Ergeshov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Conflict of interest: none declared.



Изменения геометрии и гемодинамики после каротидной эндартерэктомии

©В.П. Дербилова^{1,2}, Р.А. Виноградов^{1,2*}, Ю.Н. Захаров⁴, В.Г. Борисов^{3,4}, Э.Э. Хетеева^{1,2},
Э.Р. Виноградова¹, О.М. Мещерякова², В.А. Гагин², Е.И. Зяблова^{1,2}, А.Г. Барышев^{1,2}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

³Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

⁴Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, Новосибирск, Россия

* Р.А. Виноградов, *h*-индекс в Scopus 10, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, viromal@mail.ru

Поступила в редакцию 15 января 2024 г. Исправлена 20 марта 2024 г. Принята к печати 22 апреля 2024 г.

Резюме

Актуальность: За последние 60 лет проведено множество исследований, посвященных методам лечения церебрально-го атеросклероза. Предложено несколько модификаций открытого оперативного лечения – каротидной эндартерэктомии, представленной в нескольких техниках, однако не существует единого мнения о преимуществах какого-либо из способов операции.

Цель исследования: Анализ анатомии и геометрии бифуркации общей сонной артерии у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии.

Материалы и методы: Геометрические параметры изучены на основе данных компьютерной томографии пациентов, прооперированных в «Научно-исследовательском институте – Краевой клинической больнице № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Пациентам выполнены следующие операции: классическая, эверсионная, гломус-сбегаящая. С помощью специализированного программного обеспечения построены геометрические модели и изучена гемодинамика в области бифуркации общей сонной артерии пациентов в раннем послеоперационном периоде (1-е сут. после операции) и через 1 год после вмешательства.

Результаты: Зоны риска формирования атеросклеротической бляшки преимущественно располагаются в общей сонной артерии. Данный феномен объясняется техникой операции, а именно тем, что в этой области находится линия среза атеросклеротической бляшки. Модели, построенные на основании КТ-ангиограмм через год после операции, демонстрируют уменьшение площади рискованных зон. Вероятно, это происходит за счет сглаживания стенки артерий и формирования неинтимы.

Ключевые слова: атеросклероз, анатомия бифуркации общей сонной артерии, геометрия бифуркации общей сонной артерии, гемодинамика, каротидная эндартерэктомия, рестеноз

Цитировать: Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н. и др. Изменения геометрии и гемодинамики после каротидной эндартерэктомии. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):60–67. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-60-67>

Changes in Geometry and Hemodynamics After Carotid Endarterectomy

©Viktoriya P. Derbilova^{1,2}, Roman A. Vinogradov^{1,2*}, Yury N. Zakharov⁴, Vladimir G. Borisov^{3,4},
Elina E. Kheteeva^{1,2}, Elvira R. Vinogradova¹, Olga M. Meshcheryakova², Vladimir A. Gaginn²,
Elena I. Zyablova^{1,2}, Aleksandr G. Baryshev^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

³Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

⁴Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk, Russian Federation

* Roman A. Vinogradov, Scopus *h*-index 10, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, viromal@mail.ru

Received: January 15, 2024. Received in revised form: March 20, 2024. Accepted: April 22, 2024.



Abstract

Background: Many studies on cerebral atherosclerosis and its treatment have been conducted over the past 60 years. Several modifications of open surgical treatment (carotid endarterectomy) have been proposed. There are several techniques of carotid endarterectomy; however, there is no consensus on advantages of any of these techniques.

Objective: To analyze the anatomy and geometry of the common carotid artery bifurcation in patients with hemodynamically significant stenoses of the internal carotid artery.

Materials and methods: To study geometric parameters, we used computed tomography data of patients operated on at the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). The patients underwent the following procedures: classical, eversion, or glomus-sparing carotid endarterectomy. We built geometric models using specialized software and studied hemodynamics at the common carotid artery bifurcation in the early postoperative period (1 day after surgery) and 1 year after surgery.

Results and conclusion: Zones at risk for atherosclerotic plaque formation are mainly in the common carotid artery. This phenomenon is explained by the surgery technique, namely, by the fact that the cut line of the atherosclerotic plaque is located in this region. Models built on the basis of computed tomographic angiograms 1 year after surgery demonstrate a decrease in the area of zones at risk. This might be due to the arterial wall smoothing and neointima formation.

Keywords: atherosclerosis, anatomy of the common carotid artery bifurcation, geometry of the common carotid artery bifurcation, hemodynamics, carotid endarterectomy, restenosis

Cite this article as: Derbilova VP, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. Changes in geometry and hemodynamics after carotid endarterectomy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):60–67. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-60-67>

Введение

Согласно последним мировым статистическим данным, инсульт является основной причиной инвалидности и смертности. Атеросклеротический стеноз сонных артерий вызывает около 18–25% случаев ишемического инсульта. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) считается «золотым стандартом» лечения пациентов с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии (ВСА). Однако у 6–36% пациентов после КЭЭ может развиваться рестеноз. Как известно, в формировании неинтимы и рестеноза артерии участвуют те же клеточные механизмы, что и в атерогенезе [1, 2]. Помимо общеизвестных системных факторов риска, в развитии рестенозов большую роль играют местные факторы: техника оперативного вмешательства, особенности гемодинамики в области реконструкции, наличие заплат из синтетического материала. Исследование характеристик кровотока, являющихся маркерами атерогенеза, – процесс трудоемкий и сложный, особенно *in vivo*. Целью моделирования кровотока является изучение пристеночного напряжения сдвига (wall shear stress, WSS), как касательной, составляющей сдвиговых напряжений течения вблизи стенки, а также RRT (relative residence time), характеризующего осцилляторность и среднее время нахождения частиц крови вблизи определенных участков внутренней стенки сосуда. На основании этих параметров оценивается расположение рискованных зон формирования атеросклеротических бляшек. Учитывая тот факт, что изменение локальной гемодинамики в зоне бифуркации является одним из факторов риска атеросклероза, важно оценить особенности гемодинамики после различных модификаций операций в раннем и отдаленном периодах. Понимание особенностей характера кровотока после оперативного лечения даст возможность выявить оптимальные размеры и форму нео-бифуркации общей сонной артерии (ОСА), а также способ оперативного лечения, при которых гемодинамика

в области реконструкции наиболее приближена к нормальным значениям, что позволит снизить вероятность рестеноза в послеоперационном периоде.

Цель исследования

Анализ анатомии и геометрии бифуркации общей сонной артерии у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии.

Материалы и методы

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы и прооперированы в условиях ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края. Критерием включения явилось наличие гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза внутренней сонной артерии. Пациентам выполнено оперативное вмешательство в объеме каротидной эндартерэктомии в различных модификациях: классическая, эверсионная, гломус-сберегающая. Выбор метода операции зависел от личных предпочтений хирурга. После операции проводилось два обследования пациентов: одно – в 1-е сут. после операции, а второе – с интервалом 12–18 мес. для анализа изменений формы сосудов, произошедших за это время. Данные о типе операции и времени обследования приведены в таблице 1.

В качестве исходных данных для построения геометрической формы сосудов использовались результаты мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) обследований пациентов, представленные в формате DICOM. На основании этих данных с помощью приложений ClearCanvas (<https://clearcanvas.ca/>), SimVascular (<https://simvascular.github.io/>), MeshMixer MeshMixer (<https://meshmixer.com/>) строились геометрические модели и расчетные сетки для последующего численного моделирования кровотока. Численные расчеты проводились методами вычислительной гидродинамики в приложении SimVascular.

Таблица 1
Данные о типе операции
Table 1
Information on surgery types

Наименование модели	Тип операции	Дата обследования	Возраст (лет)	Пол
Эверс_1	Эверсионная каротидная эндартерэктомия 1-е сут. после операции	12.04.2021 г.	74	женский
Эверс_1_1	Эверсионная каротидная эндартерэктомия через год после операции	16.05.2022 г.	74	женский
Глом_1	Гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия 1-е сут. после операции	12.04.2021 г.	74	женский
Глом_1_1	Гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия через год после операции	16.05.2022 г.	74	женский
Класс_1	Классическая каротидная эндартерэктомия 1-е сут. после операции	20.01.2021 г.	69	мужской
Класс_1__1	Классическая каротидная эндартерэктомия через год после операции	17.06.2022 г.	69	мужской

Для корректности сравнения результатов расчеты для всех моделей выполнялись с одинаковыми параметрами кровотока, соответствующими данным здорового человека [3]. В результате численных расчетов были получены массивы данных по скоростям установившегося периодического кровотока во внутренних точках сосуда в течение одного сердечного цикла с дискретизацией по времени в 10 миллисекунд.

Постпроцессингом полученных данных вычислялись поля показателя WSS на стенках сосудов, а также другие гемодинамические показатели, связанные с WSS [4, 5]. На основании этих расчетов строились зоны риска рестеноза на внутренней стенке бифуркации и прилегающих областях ОСА и ВСА. В качестве основного гемодинамического показателя при построении рискованных зон выбран показатель RRT, который учитывает как низкое значение пристеночного напряжения сдвига WSS, так и осцилляторность пристеночного течения [5]. Сравнение рискованного фактора проводится по RRT_{int} - интегральному значению показателя RRT по зоне риска, которая определяется как область стенки сосуда, в которой значение RRT превышает величину 6,25 Па⁻¹. Постпроцессинг, визуализация результатов расчетов, а также измерения и вспомогательные геометрические построения осуществлялись в приложении ParaView (<https://www.paraview.org/>).

Проводилось сравнение полученных данных между постоперационными и повторными моделями и с результатами аналогичных расчетов, выполненных на моделях сосудов практически здоровых людей [3].

Результаты

Построение моделей и сравнение геометрических параметров

На основе данных КТ были построены трехмерные модели постоперационных пациентов в 1-е сут. после операции и через 1 год. Изображения построен-

ных геометрических моделей попарно представлены на рисунке 1.

Для оценки изменения геометрической формы в раннем и позднем постоперационных периодах строились поперечные сечения ОСА и ВСА (рис. 2),

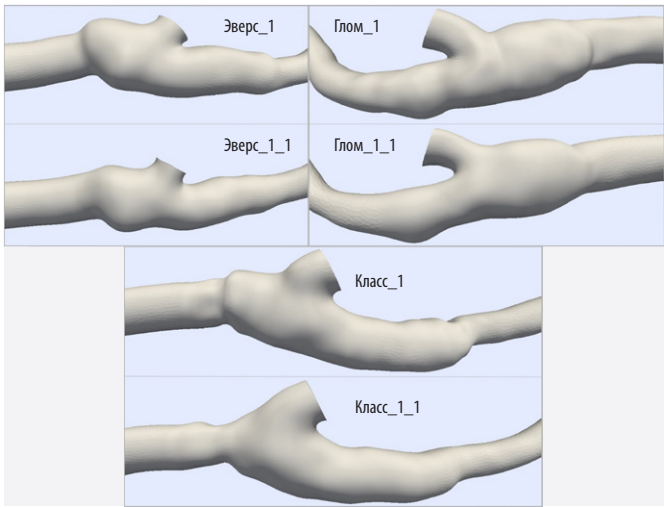


Рисунок 1. Геометрические модели: Эверс_1 – эверсионная каротидная эндартерэктомия – 1-е сут. после операции; Эверс_1_1 – эверсионная каротидная эндартерэктомия через год после операции; Глом_1 – гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия – 1-е сут. после операции; Глом_1_1 – гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия через год после операции; Класс_1 – классическая каротидная эндартерэктомия – 1-е сут. после операции; Класс_1_1 – классическая каротидная эндартерэктомия через год после операции

Figure 1. Geometric models: Эверс_1, eversion carotid endarterectomy 1 day after surgery; Эверс_1_1, eversion carotid endarterectomy 1 year after surgery; Глом_1, glomus-sparing carotid endarterectomy 1 day after surgery; Глом_1_1, glomus-sparing carotid endarterectomy 1 year after surgery; Класс_1, classical carotid endarterectomy 1 day after surgery; Класс_1_1, classical carotid endarterectomy 1 year after surgery

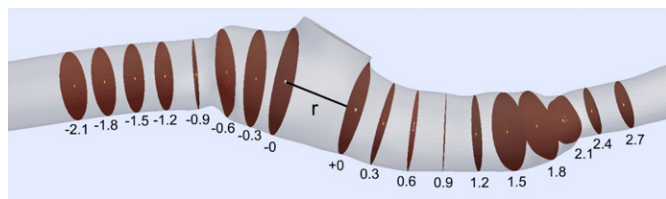


Рисунок 2. Поперечные сечения модели классической каротидной эндартерэктомии через год после операции
Figure 2. Cross sections in the classical carotid endarterectomy model 1 year after surgery

и сравнивались условные диаметры сечений между соответствующими парами моделей.

Площади сечений вычислялись в режиме постпроцессинга, под условным диаметром сечения подразумевался диаметр, равный площади круга. Процесс построения сечений начинается с сечения «+0», которое строится немного дистальнее седловины бифуркации. Затем строится сечение «-0» на границе с областью присоединения наружной сонной артерии. Остальные сечения строятся с шагом 0,3 см в проксимальном и дистальном направлениях, при этом под расстоянием между сечениями подразумевается расстояние между их геометрическими центрами, которые также вычисляются в режиме постпроцессинга. Расстояния r между нулевыми сечениями моделей «Классической КЭЭ» равно 0,76 см, для моделей «Эверсионной КЭЭ» и «Гломус-сберегающей КЭЭ» r равно 0,56 см

и 0,57 см соответственно. Значения диаметров сечений (см) приведены в таблице 2.

Диаграммы зависимости диаметров поперечных сечений (см) от позиций сечений приведены на рисунке 3. Как видно из диаграмм на рисунке 3 и из таблицы 2, входные диаметры ОСА и выходные диаметры ВСА для постоперационных и повторных моделей каждого пациента приблизительно совпадают. Это говорит в пользу корректности масштабирования моделей при построении.

Изменения в ОСА (интервал $[-2,1; -0]$) для всех типов КЭЭ можно охарактеризовать как сглаживание стенки артерии с уменьшением ее диаметра. Сглаживание стенки артерии, вероятно, происходит за счет формирования неоинтимы.

По результатам расчетов во всех моделях построены зоны риска (рис. 4). Рисковая зона определялась превышением значения показателя RRT величины $6,25 \text{ Па}^{-1}$. Цвет раскраски определялся величиной логарифма от $RRT+1$ в интервале от 0 до 6 в соответствии с приведенной на рисунке цветовой шкалой.

Зоны риска моделей после эверсионной и гломус-сберегающих КЭЭ локализируются преимущественно в области ОСА, что связано с технической особенностью операции. При выполнении эндартерэктомии из ОСА атеросклеротическая бляшка отсекается поперечно. Кроме того, в области ОСА располагается поперечный шов артериотомии. При выполнении

Таблица 2
Диаметры поперечных сечений (см)

Table 2
Diameters of cross sections (cm)

	Эверс_1	Эверс_1_1	Глом_1	Глом_1_1	Класс_1	Класс_1_1
-2,1 см	0,76	0,78	0,64	0,67	0,67	0,66
-1,8 см	0,75	0,76	0,65	0,67	0,66	0,67
-1,5 см	0,73	0,76	0,64	0,67	0,66	0,66
-1,2 см	0,74	0,77	0,68	0,66	0,67	0,66
-0,9 см	0,89	0,79	0,87	0,66	0,63	0,65
-0,6 см	1,00	0,91	0,93	0,79	0,88	0,57
-0,3 см	1,08	1,00	0,95	0,89	0,98	0,68
-0	1,02	0,96	0,88	0,87	1,05	0,97
+0	0,82	0,76	0,67	0,57	0,93	0,97
0,3 см	0,83	0,74	0,64	0,53	0,82	0,84
0,6 см	0,79	0,74	0,60	0,58	0,79	0,78
0,9 см	0,74	0,70	0,53	0,47	0,74	0,75
1,2 см	0,70	0,66	0,49	0,40	0,73	0,73
1,5 см	0,67	0,60	0,47	0,35	0,76	0,71
1,8 см	0,53	0,52	0,46	0,34	0,71	0,65
2,1 см	0,50	0,51	0,44	0,37	0,51	0,57
2,4 см	0,52	0,54	0,42	0,37	0,48	0,50
2,7 см	0,51	0,50	0,40	0,37	0,48	0,48

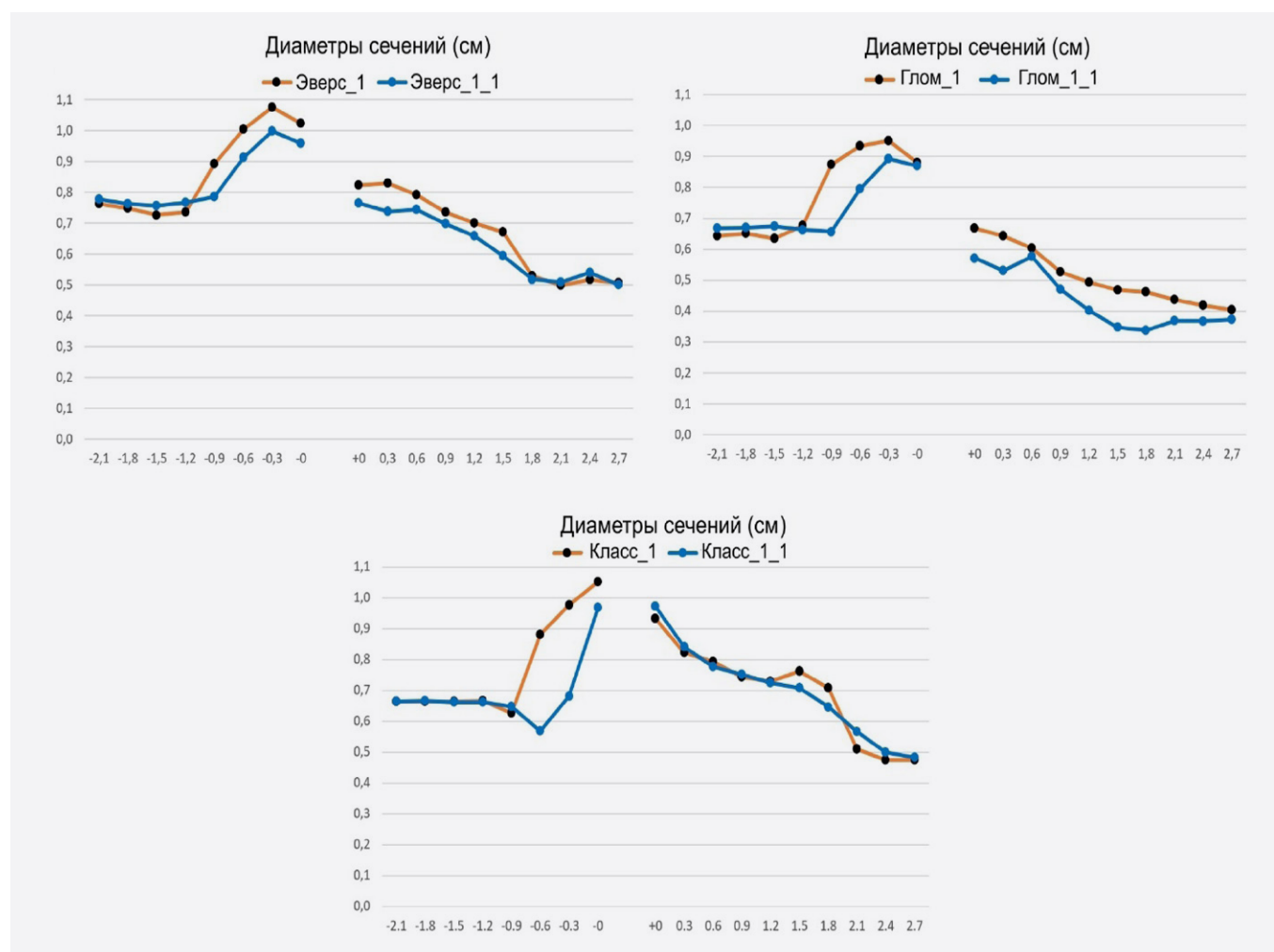


Рисунок 3. Диаметры поперечных сечений (см)
Figure 3. Diameters of cross sections (cm)

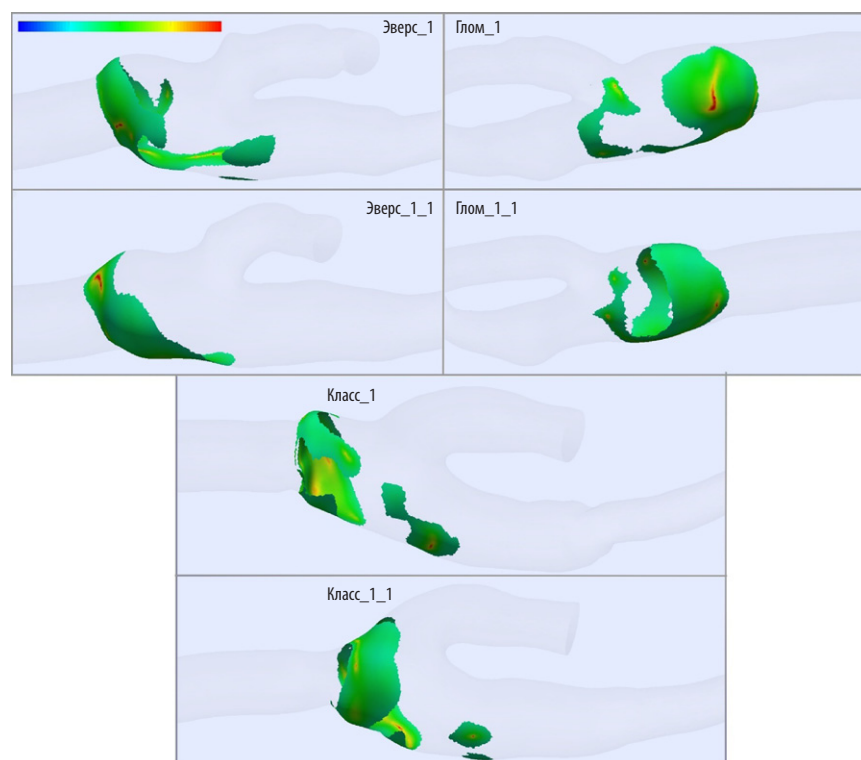


Рисунок 4. Диаметры поперечных сечений (см): Эверс_1 – эверсионная каротидная эндартерэктомия – 1-е сут. после операции; Эверс_1_1 – эверсионная каротидная эндартерэктомия через год после операции; Глом_1 – гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия – 1-е сут. после операции; Глом_1_1 – гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия через год после операции; Класс_1 – классическая каротидная эндартерэктомия – 1-е сут. после операции; Класс_1_1 – классическая каротидная эндартерэктомия через год после операции
Figure 4. Diameters of cross sections (cm): Эверс_1, eversion carotid endarterectomy 1 day after surgery; Эверс_1_1, eversion carotid endarterectomy 1 year after surgery; Глом_1, glomus-sparing carotid endarterectomy 1 day after surgery; Глом_1_1, glomus-sparing carotid endarterectomy 1 year after surgery; Класс_1, classical carotid endarterectomy 1 day after surgery; Класс_1_1, classical carotid endarterectomy 1 year after surgery

Таблица 3
Значения показателя RRT_int ($\text{Па}^{-1}\text{см}^2$)
Table 3
RRT_int values ($\text{Pa}^{-1}\text{cm}^2$)

	Эверс_1	Эверс_1_1	Глом_1	Глом_1_1	Класс_1	Класс_1_1
RRT_int	21,9	18,4	28,6	19,4	33,1	34,9
%	100%	84%	100%	69%	100%	105%

классических КЭЭ в зону артериотомии имплантируется синтетическая заплатка (в нашем исследовании использовался ксеноперикард). Зона риска после классической КЭЭ более обширная и переходит на область ВСА. Значения показателя RRT_int ($\text{Па}^{-1}\text{см}^2$) по рисковым зонам и процентные изменения показателя по парам моделей приведены в таблице 3.

При сравнении гемодинамических параметров попарно в 1-е сут. после операции и через год нами обнаружено, что показатель RRT_int для моделей эверсионной и гломус-сберегающей КЭЭ улучшился на 16 и 31% соответственно, а для моделей классической КЭЭ остался в пределах погрешности.

Обсуждение и выводы

Каротидная эндартерэктомия – предпочтительный метод лечения гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов ВСА. Метод зарекомендовал себя благодаря своей эффективности и безопасности. Это отражается в ежегодном увеличении количества открытых оперативных вмешательств по всему миру [6–9]. Известно несколько модификаций оперативного лечения, которые различны по технике исполнения, времени пережатия артерий, риску развития осложнений и вероятности развития рестеноза. Клинические рекомендации четко не регламентируют выбор метода операции, оставляя его на усмотрение оперирующего хирурга. Изменение локальной гемодинамики в области бифуркации общей сонной артерии, наряду с системными факторами риска атеросклероза, играет большую роль в возникновении постоперационного рестеноза.

Изучение локальной гемодинамики в области бифуркации ОСА с помощью пациентспецифического компьютерного моделирования течения с использованием методов вычислительной гидродинамики (computational fluid dynamics, CFD) позволяет определить области бифуркации ОСА, имеющие высокий риск атерогенеза. Влияние изменений локальной гемодинамики на формирование атеросклеротических бляшек описано в работах ряда исследователей [10, 11]. Однако в литературе встречаются научные труды, в которых рассмотрены модели сосудов без патологии, а также с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами артерий. Практическую ценность, на наш взгляд, имеет изучение постоперационных

моделей, так как оно позволит хирургам понять какая модификация операции сможет повысить эффективность хирургического лечения.

Согласно данным нашего исследования, зоны риска постоперационных и повторных моделей смещены в сторону ОСА, особенно после эверсионной и гломус-сберегающей методик. Это связано с тем, что в этой области располагается линия среза атеросклеротической бляшки. Данное наблюдение демонстрирует преимущество этих операций над использованием синтетических заплат. Вторым важным наблюдением работы является то, что модели, построенные на основании КТ-ангиограмм через год после операции, демонстрируют уменьшение рисков зон. Вероятно, это происходит за счет формирования неointимы. Мы считаем, что данное исследование необходимо продолжить для получения большего объема информации, что позволит корректно оценить гемодинамические особенности постоперационных бифуркаций и обосновать выбор метода открытого хирургического лечения, имеющего минимальный риск рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.П. Дербилова, Р.А. Виноградов, Ю.Н. Захаров, В.Г. Борисов, Э.Э. Хетеева, Э.Р. Виноградова, О.М. Мещерякова, В.А. Гагин
Проведение статистического анализа: В.П. Дербилова, Ю.Н. Захаров, В.Г. Борисов
Написание статьи: В.П. Дербилова, Р.А. Виноградов, Ю.Н. Захаров, В.Г. Борисов
Исправление статьи: Р.А. Виноградов, Е.И. Зяблова, А.Г. Барышев
Утверждение окончательной версии: В.П. Дербилова, Р.А. Виноградов, Е.И. Зяблова, А.Г. Барышев

Author contributions

Concept and design: Derbilova, Vinogradov, Zakharov, Borisov, Kheteeva, Vinogradova, Meshcheryakova, Gagin
Statistical analysis: Derbilova, Zakharov, Borisov
Manuscript drafting: Derbilova, Vinogradov, Zakharov, Borisov
Manuscript revising: Vinogradov, Zyablova, Baryshev
Final approval of the version to be published: Derbilova, Vinogradov, Zyablova, Baryshev

Литература/References

1. Clagett GP. Intimal hyperplasia and restenosis after carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*. 1989;10(5):577–579. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(89\)90150-x](https://doi.org/10.1016/0741-5214(89)90150-x)

2. DeGroot RD, Lynch TG, Jamil Z, Hobson RW 2nd. Carotid stenosis: long-term noninvasive follow-up after carotid endarterectomy. *Stroke*. 1987;18(6):1031–1036. PMID: 3318001. <https://doi.org/10.1161/01.str.18.6.1031>

3. Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в нормальной бифуркации общей сонной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2022;28(1):29–35. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-29-35>

Derbilova VP, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. Computer-assisted modeling of hemodynamic parameters in normal bifurcation of common carotid artery. *Angiology and Vascular Surgery*. 2022;28(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-29-35>

4. Lee SW, Antiga L, Steinman DA. Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation. *J Biomech Eng*. 2009;131(6):061013. PMID: 19449967. <https://doi.org/10.1115/1.3127252>

5. Harrison GJ, How TV, Poole RJ, et al. Closure technique after carotid endarterectomy influences local hemodynamics. *J Vasc Surg*. 2014;60(2):418–427. PMID: 24657293. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.01.069>

6. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндактерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(1):101–107. PMID: 30994615. <https://doi.org/10.33529/angio2019114>

Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. In-hospital outcomes of transcatheter coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged regimens. *Angiol Sosud Khir*. 2019;25(1):101–107. (In Russ.). PMID: 30994615. <https://doi.org/10.33529/angio2019114>

7. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Шабаетв А.Р., Лидер Р.Ю., Миронов А.В. Каротидная эндактерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(3):101–107. PMID: 30321153.

Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Shabaev AR, Lider RI, Mironov AV. Carotid endarterectomy: three-year results of follow up within the framework of a single-centre register. *Angiol Sosud Khir*. 2018;24(3):101–107. (In Russ.). PMID: 30321153.

8. Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Борисов В.Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндактерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(3):107–112. PMID: 31503254. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019311>

Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer-assisted simulation of haemodynamic parameters of carotid artery bifurcation after carotid endarterectomy. *Angiol Sosud Khir*. 2019;25(3):107–112. (In Russ.). PMID: 31503254. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019311>

9. Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2011;59(10):1–126. PMID: 22808755.

10. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт : пошаговая инструкция*. 2-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа; 2020:9–12.

Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. *Stroke : Step-by-step Instructions*. 2nd rev ed. GEOTAR-Media; 2020:9–12. (In Russ.).

11. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143. PMID: 11877368. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>

Сведения об авторах

Дербилова Виктория Павловна, аспирант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии № 2, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7696-7520>

Виноградов Роман Александрович, д. м. н., заведующий отделением сосудистой хирургии № 1, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; профессор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Захаров Юрий Николаевич, д. ф.-м. н., заведующий лабораторией, Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий (Новосибирск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2895-1428>

Борисов Владимир Геральдович, к. ф.-м. н., доцент кафедры фундаментальной математики, Кемеровский государственный университет (Кемерово, Россия); с. н. с., Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий (Новосибирск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1340-3434>

Хетеева Элина Эльбрусовна, лаборант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии № 1, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2582-3551>

Виноградова Эльвира Романовна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4194-2013>

Мещерякова Ольга Михайловна, врач ультразвуковой диагностики, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9863-1243>

Гагин Владимир Анатольевич, врач-рентгенолог, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9171-2633>

Зяблова Елена Игоревна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; заведующая рентгенологическим отделением, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Барышев Александр Геннадьевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по хирургической помощи, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научно-инновационного проекта № НИИ-20.1/22.11.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Viktoriya P. Derbilova, Postgraduate Student, Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Cardiovascular Surgeon, Vascular Surgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7696-7520>

Roman A. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Vascular Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Professor at the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Yury N. Zakharov, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Laboratory Head, Federal Research Center for Information and Computational Technologies (Novosibirsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2895-1428>

Vladimir G. Borisov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Fundamental Mathematics, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation); Senior Researcher, Federal Research Center for Information and Computational Technologies (Novosibirsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1340-3434>

Elina E. Kheteeva, Department Assistant, Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Cardiovascular Surgeon, Vascular Surgery Unit No. 1, Scientific Research

Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2582-3551>

Elvira R. Vinogradova, 6th Year Student, Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4194-2013>

Olga M. Meshcheryakova, Ultrasonographer, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9863-1243>

Vladimir A. Gagin, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9171-2633>

Elena I. Zyablova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Head of the Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgical Care, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Funding:

The study was supported by the Kuban Science Foundation under scientific and innovation project No. HHII-20.1/22.11.

Conflict of interest: none declared.



Анализ прогностических факторов летальности у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями: применение методов машинного обучения

©А.О. Исмати¹, В.Д. Аносов², С.Э. Мамараджабов^{1*}

¹ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

² Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия

* С.Э. Мамараджабов, h-индекс в Scopus 2, Самаркандский государственный медицинский университет, 140100, Республика Узбекистан, Самарканд, ул. Амира Темура, 18, sobirjon_mamarajabov@mail.com

Поступила в редакцию 4 октября 2024 г. Исправлена 31 октября 2024 г. Принята к печати 1 ноября 2024 г.

Резюме

Введение: Лечение пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является непростой задачей ввиду широкого спектра причин, вызвавших данное состояние, а также факторов, способных оказывать влияние на исходы госпитализации.

Цель: Исследование степени влияния факторов на 30-дневные исходы стационарного лечения с использованием методов машинного обучения.

Материалы и методы: Был собран ретроспективный набор данных у 101 пациента, включающий клинико-anamnestические, лабораторные, инструментальные показатели. В последующем база данных была разделена по этиологии желудочно-кишечных кровотечений на две группы: язвенные, варикозные. Полученные выборки были обработаны с помощью инструментов машинного обучения в два этапа: импутация при помощи модели MICE (multiple imputation by chained equations), анализ важности факторов при помощи модели Random Forest.

Результаты: Согласно выполненному исследованию среди наиболее прогностически ценных показателей, вне зависимости от типа кровотечения, были не только хорошо известные предикторы летальности, а также факторы, подающие надежды на роль предикторов в научном сообществе: уровень креатинина, артериальное давление, АЧТВ, уровень сознания, показатели мочевины, лактата, а также коморбидности, уровни прокальцитонина, ферритина, общего белка крови.

Заключение: Применение прогрессивных методов статистического анализа подтвердило значимость популярных и проверенных предикторов летальности, внесло вклад в развитие не только исследуемых научным сообществом в последние времена новых предикторов, но и еще неисследованных.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, исходы, предиктор, летальность, прогностически значимый

Цитировать: Исмати А.О., Аносов В.Д., Мамараджабов С.Э. Анализ прогностических факторов летальности у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями: применение методов машинного обучения. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):68–76. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-68-76>

Analysis of Prognostic Factors for Mortality in Patients With Gastrointestinal Bleeding: Application of Machine Learning Tools

©Amir O. Ismati¹, Viktor D. Anosov², Sobirjon E. Mamarajabov^{1*}

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russian Federation

* Sobirjon E. Mamarajabov, Scopus h-index 2, Samarkand State Medical University, Amir Temur ko'chasi, 18, Samarkand, 140100, Republic of Uzbekistan, sobirjon_mamarajabov@mail.com

Received: October 4, 2024. Received in revised form: October 31, 2024. Accepted: November 1, 2024.

Abstract

Introduction: Treatment of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is a complex challenge due to the wide range of causes and factors affecting hospitalization outcomes.

Objective: To study the impact of various factors on 30-day hospital outcomes using machine learning (ML) tools.

Materials and methods: We compiled a retrospective data set that includes clinical, laboratory, and imaging data of 101 patients. The database was divided into 2 groups by UGIB etiology: ulcer and variceal bleedings. Both etiological groups were processed using ML tools in 2 steps: imputation by the MICE (multiple imputation by chained equations) model and factor importance analysis using the Random Forest model.



Results: Analysis revealed that the most prognostically valuable parameters in both groups were well-known mortality predictors and emerging predictive factors, such as creatinine, blood pressure, activated partial thromboplastin time, level of consciousness, urea, lactate, comorbidity status, procalcitonin, ferritin, and total protein.

Conclusions: The application of advanced tools confirmed the significance of popular and validated mortality predictors and contributed to the development of predictors, both explored and unexplored ones.

Keywords: gastrointestinal bleeding, outcomes, predictor, mortality, prognostic significance

Cite this article as: Ismati AO, Anosov VD, Mamarajabov SE. Analysis of prognostic factors for mortality in patients with gastrointestinal bleeding: application of machine learning tools. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):68–76. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-68-76>

Введение

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) входят в актуальный список основных патологий хирургических стационаров скоромощных больниц [1, 2]. Летальность при этой патологии зависит от множества факторов, увеличивается с возрастом и с количеством сопутствующих заболеваний [3]. Для прогнозирования летальности существует ряд достоверных факторов, помогающих врачу стратифицировать пациентов по группам риска. Наиболее надежные из подобных показателей упоминаются в роли предикторов [4].

Со стремительным развитием технологий искусственного интеллекта (ИИ) применение моделей машинного обучения (МО) становится обыденностью. За последние годы появляется все больше исследований с использованием моделей МО [5, 6], следовательно, ученые все чаще останавливают свой выбор на прогрессивных методах статистического анализа.

Несмотря на существующий широкий ряд популярных предикторов летальности, остается актуальной потребность в исследованиях с целью не только пересмотра известных предикторов, но и потенциального выявления новых. В данном исследовании внимание направлено на анализ спектра данных пациентов с использованием моделей МО для выявления значимости факторов в прогнозе 30-дневной летальности.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное исследование было выполнено в условиях городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация. База данных охватывала информацию о пациентах с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ за период с 2020 по 2023 г.

Критериями включения пациентов в исследование были: достижение восемнадцатилетнего возраста, жалобы пациента на симптомы ЖКК при поступлении в больницу либо жалобы пациента или медицинского персонала на признаки возникшего ЖКК при прохождении стационарного лечения, эндоскопическое обоснование активного или состоявшегося ЖКК из верхних отделов ЖКТ.

Критериями исключения пациентов из исследования были: отсутствие выполненного эндоскопического исследования, отказ подписывать информированное согласие на исследование, выписка по собственному желанию.

Сбор данных

В исследовании участвовал 101 пациент. Больные были сгруппированы по этиологии кровотечения: 53 пациента в группе с язвенными ЖКК и 48 пациентов – с ЖКК из варикозно-расширенных вен. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г.

Все параметры в базе данных включали анамнестические, клинические, лабораторные, эндоскопические, а также некоторые дополнительные инструментальные данные.

Анамнестические данные включали: пол пациента, возраст, рост, вес, вредные привычки, сопутствующие заболевания, принимаемые амбулаторно лекарственные препараты, первоначальные проявления ЖКК и временной интервал с момента их возникновения, место выявления (внегоспитально или в период стационарного лечения), информация о возможном перенесенном ранее ЖКК, выполненная консервативная терапия ЖКК стационарно.

Лабораторные данные были получены на 1-, 3-, 5-е сут. с момента выявления ЖКК и включали в себя показатели общего анализа крови и разницу уровня гемоглобина в динамике, биохимического анализа крови (биохимия почек и печени, альбумин, общий белок, глюкоза, амилаза), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, Д-димера, pH венозной или артериальной крови, уровней электролитов (калий, натрий, хлор), уровней лактата, газов крови при выполненном заборе артериальной крови, коагулограммы (МНО, АЧТВ, фибриноген, ПТВ).

Эндоскопические данные включали в себя информацию о приоритетном по риску жизнеугрожающего неблагоприятного клинического исхода источнике кровотечения (язва, варикозно расширенные вены пищевода и желудка) из верхних отделов ЖКТ и их количестве, локализации, глубине дефекта, размерах при возможности измерения, классификации Forrest

при язвенном кровотечении, методах выполненного эндоскопического гемостаза (инъекции, электрокоагуляция, аргон-плазменная обработка, клипирование, лигирование), данные о возможных рецидивах, а также вычисление площади основных кровоточащих дефектов у пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.

Группа с язвенными кровотечениями включала пациентов с основным источником ЖКК в виде острых язв желудка или двенадцатиперстной кишки, совпадающих по классификации Forrest с F1a, F1b, F2a, F2b, F2c. Группа с варикозными кровотечениями могла включать в себя пациентов с незначимыми эрозиями и язвами верхних отделов ЖКТ.

Инструментальные данные: результаты компьютерной томографии (КТ) паренхимы легких, эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка.

Клинические данные включали информацию о состоянии пациента в течение 1-, 3-, 5-х сут. от момента инструментального подтверждения ЖКК, а именно: о частоте сердечных сокращений и их ритмичности, систолическом и диастолическом артериальном давлении (АД), наличии или отсутствии вазопрессорной поддержки, уровне сознания пациента, температуре тела, информации о диурезе, информация о наличии болей в животе с уточнением относительно их локализации, информацию о частоте дыхания при самостоятельном дыхании или проводимой искусственной вентиляции легких. Также был выполнен учет принимаемых пациентом до возникновения ЖКК препаратов с последующей классификацией на группы: антикоагулянты, антиагреганты (в том числе ацетилсалициловая кислота), ингибиторы протонной помпы, антигипертензивные препараты, антибиотики, анальгетики, стероидные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (за исключением ацетилсалициловой кислоты), терапия биологическими препаратами (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб) при факте проведения пациентам с выявленным COVID-19. Была также зарегистрирована информация о проведении гастропротективной терапии и гемостатических мероприятий консервативного характера (гемостатические препараты, зонд-обтуратор Блэкмора) после выявления ЖКК. Гемотрансфузионная терапия была учтена в миллилитрах: эритроцитарная и тромбоцитарная массы, плазма. Клинические данные также включали информацию о наличии рецидивов кровотечения, факте выполненной операции при несостоятельности эндоскопического и эндоваскулярного методов гемостаза и их возможных осложнениях, данные о длительности госпитализации, а также некоторые рассчитываемые индексы и шкалы на основе собранной в базе данной информации: индекс массы тела, индекс Чарльсона

в балловом и процентном выражениях, среднее АД на основе измеренных систолического и диастолического, систематизация минимально зарегистрированного уровня сознания пациентов в период 1-, 3-, 5-х сут. на три группы по тяжести, а именно 0–9 баллов по шкале Глазго, 10–12 баллов, 13–15 баллов, расчеты шокового индекса и наличия геморрагического шока, калькуляция шкалы ASA, общее количество сопутствующих заболеваний. Клинические исходы были сформированы в бинарном формате: благополучная выписка или летальный исход.

Ввиду того, что внесение всех факторов в базу данных в условиях скоромощной больницы весьма проблематично, была выполнена инженерия признаков в столбцах базы данных с большим количеством пропусков – пустых ячеек. Были сформированы столбцы с объединением аналогичных лабораторных показателей из 1-, 3-, 5-х сут. по принципу приоритетного сбора данных из хронологически более ранних суток при наличии показателя. Тот же самый алгоритм действий был выполнен для показателя объема диуреза, позволив уменьшить количество пропусков в новом столбце в более, чем 2 раза.

Сформированная база данных состояла из изначальных 223 параметров для пациентов с язвенными кровотечениями, 202 параметров – для пациентов с варикозными кровотечениями с последующим добавлением 36 параметров, сформированных методом инженерии признаков, в каждую группу.

Статистический анализ

Сложность данного исследования заключалась в том, что заполнение более 200-х клинических параметров для каждого из пациентов представлялось затруднительным, особенно в условиях скоромощного центра. Ввиду наличия данной проблемы, связанной с частой невозможностью заполнения в базе данных всех рубрицированных факторов, потенциально обладающих влиянием на исход лечения, было принято решение прибегнуть к заполнению пропущенных значений при помощи продвинутых алгоритмов статистического анализа на основе машинного обучения – импутации с применением мощной модели МО под названием MICE (Multiple Imputation by Chained Equations). Алгоритм множественной импутации был реализован на языке программирования Python с применением специализированных библиотек «scikit-learn», «pandas», «numpy». Числовые переменные в алгоритме MICE обрабатывались итеративной циклической функцией «IterativeImputer» в исполнении регрессора случайного леса (RandomForestRegressor) с количеством итераций 500, категориальные переменные обрабатывались в исполнении классификатора случайного леса (RandomForestClassifier),

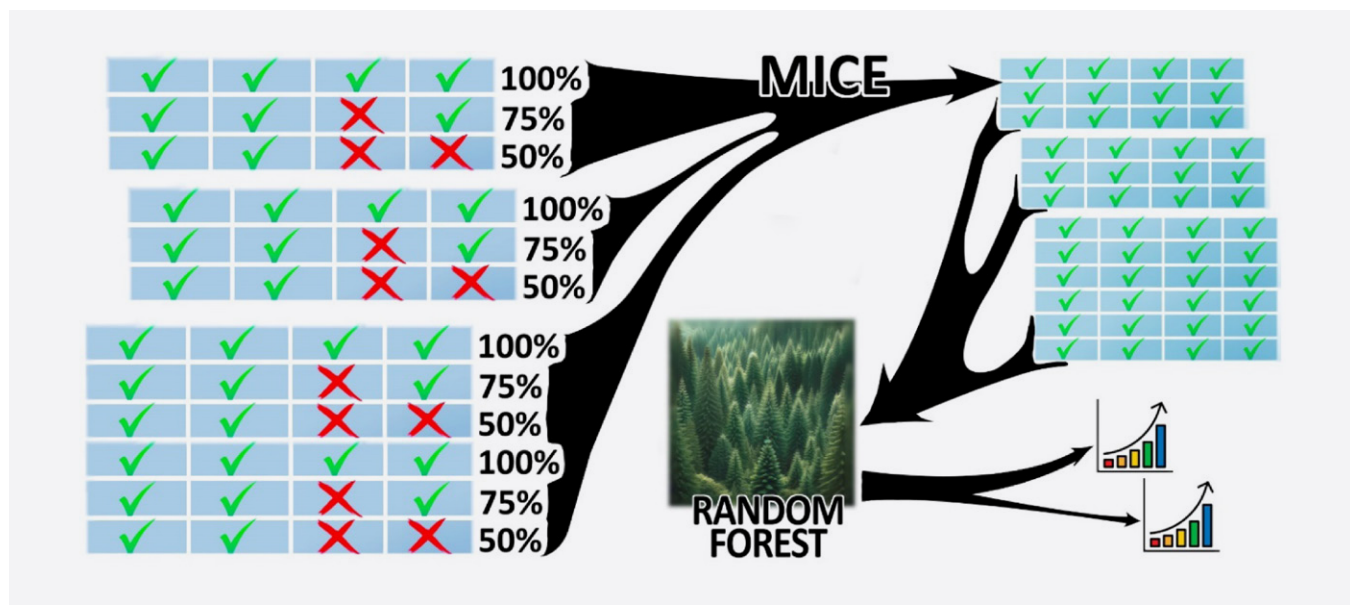


Рисунок 1. Схематическое изображение выполненного комплексного анализа на основе машинного обучения
Figure 1. Schematic representation of the comprehensive machine learning-based analysis

с усложненным параметром кросс-валидации «RepeatedStratifiedKFold», в специальном режиме-сетке «GridSearchCV».

По завершению этапа статистической обработки данных, связанной с множественной импутацией, был проведен анализ данных с использованием ансамблевого алгоритма на основе МО – «Random Forest», что переводится как «случайный лес» (рис. 1). Данному анализу были подвергнуты не только группы с варикозными и язвенными ЖКК по отдельности, но и «общая» выборка с включением в вычислительный процесс обеих групп одновременно. Анализ «случайный лес» проводился в режиме-сетке «GridSearchCV» для автоматического поиска наилучших гиперпараметров. Параметр кросс-валидации был также выставлен в режиме «RepeatedStratifiedKFold» с параметрами «n_splits», равной 10, «n_repeats» – 5. Все выборки были случайно разделены на обучающую и тестовую со значением «test_size», равным 0.3, что соответствовало 70% обучающей выборки и 30% тестовой, использована стратификация по параметру целевого исхода. Параметр оценки «scoring» всегда оставался на опции «assigasy».

По завершению анализа «случайный лес», результаты значимости признаков-параметров, которые принято обозначать ценностью признаков, были сгруппированы по их аналогичности с выводением общей суммы для упрощения дальнейшего просмотра и анализа. Для результатов общей и каждой из этиологических групп были рассчитаны средние значения сгруппированных признаков с получением двух итоговых результатов. Для облегчения восприятия полученные средние значения были преобразованы в относительные путем нормализации с суммой, равной 100. Оба

итога представлены в виде гистограмм с сортированными по величине значениями (рис. 2, 3).

Результаты

Характеристики исследуемых групп

В группе с язвенными ЖКК было больше мужчин, а среди пациентов с варикозными кровотечениями – больше женщин. Пациенты более молодого возраста чаще встречались в группе с варикозными ЖКК (табл. 1).

Пациентов с неотягощенным фоном было больше в группе с язвенными ЖКК, однако в этой же группе наблюдались более частые случаи разнообразных сопутствующих состояний, за исключением циррозов печени и случаев алкоголизма, которые были более характерны для группы с варикозными ЖКК. Тахикардия была более распространена в группе с варикозными кровотечениями, а любой измененный уровень сознания – в группе с язвенными. В группе с варикозными ЖКК чаще наблюдались резкие изменения общего анализа крови. Уровни билирубина, АСТ, АЛТ нередко превышали норму в группе варикозных ЖКК, а показатели почечной функции – в группе язвенных. Уровни ферритина достигали разницы в 6–7 раз в группах. Повышенные маркеры воспалительных реакций, гипопроотеинемия и метаболический ацидоз чаще преобладали в группе с язвенными ЖКК. В группе с варикозными ЖКК были более распространены повышение лактата и гипокоагуляция, а в группе с язвенными кровотечениями – выбросы Д-димера. При сходных показателях длительности стационарного лечения, количество рецидивов чаще встречалось в группе язвенных ЖКК. Летальность в обеих группах была схожей (табл. 1).

Таблица 1
Основные характеристики групп
Table 1
Main characteristics of the groups

Группа пациентов по этиологии ЖКК	Язвенное	Варикозное
Основные характеристики		
Количество пациентов в группе, <i>n</i>	53	48
Мужчин, <i>n</i> (%)	33 (62)	21 (44)
Возраст, <i>медиана</i> (IQR)	65 (52–79)	58 (49–66)
Рост, см, <i>медиана</i> (IQR)	168 (165–176)	170 (165–175)
Вес, кг, <i>медиана</i> (IQR)	80 (71–95)	80 (65–94)
Задержка начала медицинской помощи, часы, <i>медиана</i> (IQR)	3 (1–12)	3,5 (2–24)
Значимые состояния коморбидности		
Неотягощенные, <i>n</i> (%)	6 (11,3)	1 (2,1)
ЖКК из верхних отделов ЖКТ в анамнезе, <i>n</i> (%)	8 (15,1)	10 (20,8)
COVID-19, <i>n</i> (%)	16 (30,2)	6 (12,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	13 (24,5)	3 (6,3)
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	40 (75,5)	25 (52,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, <i>n</i> (%)	10 (18,9)	3 (6,3)
Хронические респираторные заболевания, <i>n</i> (%)	5 (9,4)	4 (8,3)
Цирроз печени, <i>n</i> (%)	2 (3,8)	36 (75)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	15 (28,3)	12 (25)
Хроническая почечная недостаточность, <i>n</i> (%)	11 (20,8)	2 (4,2)
Злокачественное новообразование, <i>n</i> (%)	4 (7,5)	6 (12,5)
Злоупотребление алкоголем, <i>n</i> (%)	4 (7,5)	13 (27,1)
Некоторые данные объективного осмотра		
ЧСС, в минуту, <i>медиана</i> (IQR)	78 (70–88)	91,5 (85–111)
Систолическое АД, мм рт. ст., <i>медиана</i> (IQR)	120 (108–129)	113,5 (100–130)
Диастолическое АД, мм рт. ст., <i>медиана</i> (IQR)	75 (64–80)	70 (60–80)
Измененный уровень сознания, <i>n</i> (%)	16 (30,2)	9 (18,8)
Некоторые лабораторные данные		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, <i>медиана</i> (IQR)	9,4 (7–13)	10,5 (7–17)
Гемоглобин, г/л, <i>медиана</i> (IQR)	88 (69–110)	81 (68–93)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, <i>медиана</i> (IQR)	223 (145–271)	158,5 (123–198)
Общий белок, г/л, <i>медиана</i> (IQR)	51,4 (44–61)	56,3 (52–60)
Мочевина, ммоль/л, <i>медиана</i> (IQR)	15,3 (9–24)	10,6 (7–15)
Креатинин, мкмоль/л, <i>медиана</i> (IQR)	106,7 (88–184)	83,3 (74–108)
Билирубин, мкмоль/л, <i>медиана</i> (IQR)	12,7 (8–26)	26,9 (19–64)
АСТ, ед/л, <i>медиана</i> (IQR)	26 (16–66)	69,2 (42–148)
АЛТ, ед/л, <i>медиана</i> (IQR)	30,3 (14–57)	40,6 (25–74)
Ферритин, нг/мл, <i>медиана</i> (IQR)	457,3 (64–584)	74,5 (38–79)
СРБ, мг/л, <i>медиана</i> (IQR)	30,1 (10–74)	14,7 (7–32)
Прокальцитонин, нг/мл, <i>медиана</i> (IQR)	0,6 (0,1–1,2)	0,3 (0,2–0,7)
рН крови, <i>медиана</i> (IQR)	7,34 (7,28–7,37)	7,41 (7,35–7,44)
Хлор, ммоль/л, <i>медиана</i> (IQR)	107,5 (103–111)	105 (103–110)
Лактат, ммоль/л, <i>медиана</i> (IQR)	2,2 (1,7–4,2)	3,3 (2,2–5,8)
Бикарбонат, ммоль/л, <i>медиана</i> (IQR)	20,7 (19–24)	26,5 (23–29)
МНО, <i>медиана</i> (IQR)	1,2 (1,1–1,4)	1,6 (1,5–2,2)
АЧТВ, секунды, <i>медиана</i> (IQR)	27,8 (24–32)	30,9 (27–36)
ПТВ, секунды, <i>медиана</i> (IQR)	13,2 (12–18)	17,3 (16–25)
Фибриноген, г/л, <i>медиана</i> (IQR)	3,2 (2,4–4,6)	2 (1,4–2,4)
Д-димер, нг/мл, <i>медиана</i> (IQR)	970,5 (512–2645)	891 (430–1558)
Длительность госпитализации, дни, <i>медиана</i> (IQR)	5 (2–10)	7,5 (5–12)
Рецидивы, <i>n</i> (%)	17 (32,1)	5 (10,5)
Летальность, <i>n</i> (%)	20 (37,7)	15 (31,3)

Предикторы исхода госпитализации

Метрики, полученные в ходе валидации обученных моделей, указывают на то, что модель несколько эффективнее обучена на определение факторов, влияющих на выживаемость, нежели на летальность, что, вероятнее всего, связано с подавляющим количеством выживших пациентов в обеих группах (табл. 1). Общая точность – метрика «ассигасу» – во всех группах достигала высоких значений. При глубоком анализе метрики класса «выживание» демонстрировали превосходные результаты, а метрики смертности указывали на некоторую неоднозначность: в выборке с язвенными ЖКК показывали хорошие результаты, в выборке с варикозными – удовлетворительные, в общей группе – хорошая точность метрики «precision» и слабый показатель по метрике «recall» (табл. 2).

Итоговые результаты факторов в группе с язвенными ЖКК определяют не только известные классические предикторы, но и факторы, ранее не учитываемые в прогнозировании клинических исходов у пациентов данной группы (рис. 2). Наряду с известными предикторами в топ-20 было обнаружено большое количество воспалительных маркеров: лактат, прокальцитонин, СРБ, ферритин, лейкоциты. Доминирующие в рейтинге биохимические показатели почек составляли совместные почти 13 пунктов из 100. В списке наиболее эффективных предикторов группы язвенных ЖКК также оказались показатели коморбидности, АД и уровня сознания.

У пациентов с варикозными ЖКК почти половину топ-10 ценных факторов занимали показатели объективного осмотра и анамнеза: АД, уровень сознания, рост-весовые показатели и коморбидность (рис. 3).

Таблица 2

Полученные метрики по результатам «Random Forest»

Table 2

Metrics obtained from Random Forest results

Группы пациентов по типу ЖКК	Метрики выполненного анализа					
	Accuracy	Исходы	Precision	Recall	F1-score	Support
Язвенная	0.81	Выживание	0.89	0.80	0.84	10
		Летальность	0.71	0.83	0.77	6
Варикозная	0.73	Выживание	0.80	0.80	0.80	10
		Летальность	0.60	0.60	0.60	5
Язвенная + Варикозная	0.77	Выживание	0.78	0.90	0.84	20
		Летальность	0.75	0.55	0.63	11

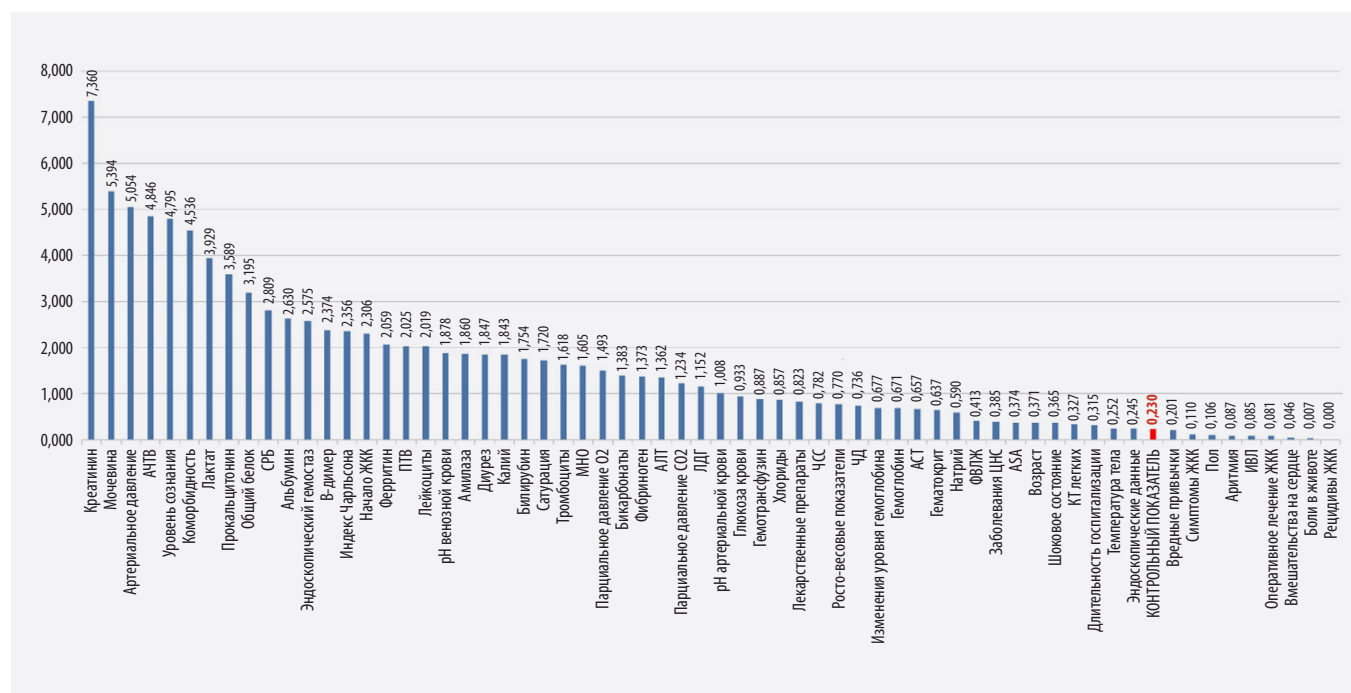


Рисунок 2. Значимость факторов у пациентов группы язвенных кровотечений согласно анализу «случайный лес»
Figure 2. Significance of factors in patients with ulcer bleedings according to the Random Forest analysis results

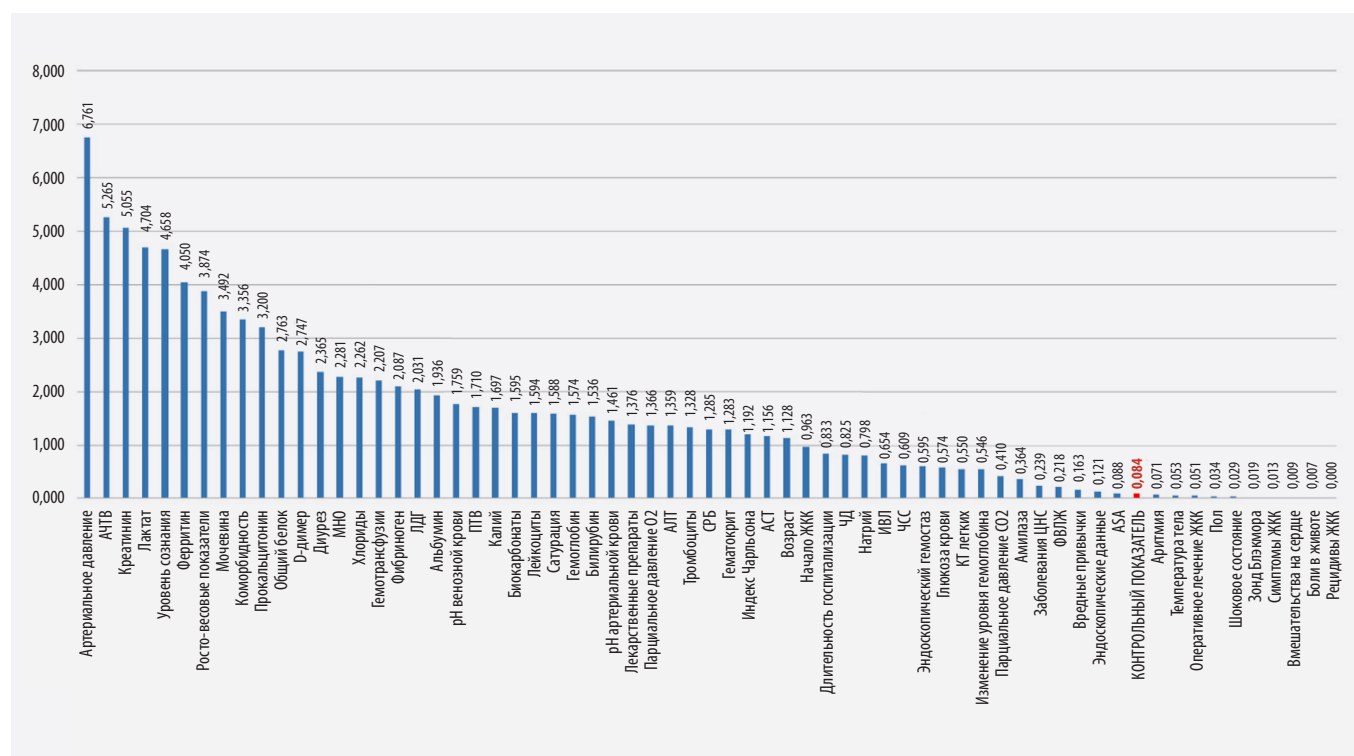


Рисунок 3. Значимость факторов у пациентов группы варикозных кровотечений согласно анализу «случайный лес»
Figure 3. Significance of factors in patients with variceal bleedings according to the Random Forest analysis results

Креатинин и мочевина традиционно демонстрировали высокую прогностическую ценность. Результаты АЧТВ, как и в случае с группой язвенных ЖКК, занимали многообещающие позиции. Показатель уровня ферритина продемонстрировал отличные результаты и все еще не является официальным предиктором в мировой практике. Прокальцитонин замыкал десятку лидирующих предикторов, а в двадцатке наиболее эффективных были отмечены почти все показатели коагулограммы.

Обсуждение

Наиболее значимыми предикторами, универсальность которых позволяла прогнозировать исходы у пациентов, вне зависимости от этиологии ЖКК, были: уровень креатинина, АД, АЧТВ, уровень сознания, показатели мочевины, лактата и коморбидности, уровни прокальцитонина, ферритина, общего белка крови. Их значения превышали индикаторы контрольного показателя и позиционировались наиболее близко к верхнему концу рейтинга в обоих итоговых результатах. Допускается, что предикторы, оказавшиеся выше контрольного показателя лишь в одном итоговом результате, проявили специфичность и требуют отдельного углубленного исследования. Факторы с сравнительно низкими показателями требуют анализа с целью выявления условий, позволяющих предикторам убедительно коррелировать с исходами госпитализации.

Большинство результатов по значимости логично вписывались в традиционную клиническую картину патологии, однако были и непопулярные предикторы, такие как необычно высокий показатель ферритина у пациентов с варикозными ЖКК, исследовательских работ по которому проведено пока еще недостаточно [7, 8], или результаты анализа на Д-димер, который научное сообщество ранее рассматривало в роли предиктора у пациентов с неварикозными кровотечениями [9, 10], но пока этот аспект не регламентирован в клинических рекомендациях. Важно отметить, что прогностический потенциал показателей коагулограммы активно рассматривается в научных кругах [11]. Несмотря на то что существует небольшое количество работ с применением АЧТВ в роли предиктора [12], данный показатель, продемонстрировавший в нашем исследовании довольно высокие результаты, все еще является одним из наиболее игнорируемых. Кроме того, не уступает по прогностическим показателям такой предиктор, как уровень лактата крови [4, 13]. Прокальцитонин обсуждается в контексте увеличения частоты варикозных кровотечений у пациентов с циррозом [14], и в нашем исследовании мы убедились в прогностической значимости полипептида. Снижение уровня общего белка крови может эффективно предсказывать рецидивы кровотечения и летальность [15], более ранние работы указывали на достоверное снижение уровня белка в крови у пациентов с любым типом ЖКК [16].

До недавних пор прогнозирование клинического исхода у пациентов с ЖКК ограничивалось небольшим числом факторов, на основе которых строилась последующая тактика лечения. На сегодняшний день применение ИИ постепенно входит в рутинную практику врачей. Машинное обучение, как отрасль ИИ, позволяет использовать продвинутые методы анализа и в результате получать массивы ценных данных.

По результатам данного исследования может быть выполнен не только пересмотр предикторов, но и изучен список ранее неизвестных, требующих валидации.

Тем не менее у выполненного исследования имеется ряд ограничений. Во-первых, работа являлась одноцентровой ретроспективной. Во-вторых, сбор данных пациентов осуществлялся на базе скоромощного центра, что затрудняло полное заполнение более, чем 200 параметров для каждого из пациентов, в связи с чем был применен метод импутации. В-третьих, были использованы небольшие выборки пациентов с несбалансированным по целевому показателю соотношением, что могло повлиять на отсутствие уверенного проявления некоторых предикторов летальности. В-четвертых, метод «случайного леса» является высокоточным, но сложно интерпретируемым по своим результатам анализом, в связи с чем требуются дополнительные исследования выявленных предикторов.

Заключение

На основе передовых методов анализа было выявлено, что наиболее важными предикторами, не обладающими специфичностью в отношении этиологии кровотечений из верхних отделов ЖКТ, являлись: уровень креатинина, АД, АЧТВ, уровень сознания, показатели мочевины и лактата, показатели коморбидности, уровень прокальцитонина, ферритина и общего белка крови.

Проведенного исследования может быть недостаточно для наиболее эффективного практического применения выявленных предикторов в стратификации риска 30-дневной летальности, в связи с чем рекомендуем проведение мультицентрового исследования с большим количеством участников-пациентов.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: А.О. Исмати, С.Э. Мамараджабов

Обзор литературы: С.Э. Мамараджабов

Проведение статистического анализа: В.Д. Аносов

Редактирование текста: А.О. Исмати

Author contributions

Concept and design: Ismati, Mamarajabov

Literature review: Mamarajabov

Statistical analysis: Anosov

Manuscript revising: Ismati

Литература/References

1. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper gastrointestinal bleeding: etiologies and management. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(4):697–703. PMID: 30947833. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.022>
2. Antunes C, Tian C, Copelin II EL. Upper gastrointestinal bleeding. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29262121.
3. Elsebaey MA, Elashry H, Elbedewy TA, et al. Predictors of in-hospital mortality in a cohort of elderly Egyptian patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0403. PMID: 29668596. PMCID: PMC5916675. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010403>
4. Zeng F, Du L, Ling L. Lactate level as a predictor of outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2024;27(3):113. PMID: 38361514. PMCID: PMC10867736. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12401>
5. Ungureanu BS, Gheonea DI, Florescu DN, et al. Predicting mortality in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding using machine-learning. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1134835. PMID: 36873879. PMCID: PMC9982090. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1134835>
6. Udriștoiu AL, Cazacu IM, Gruionu LG, et al. Real-time computer-aided diagnosis of focal pancreatic masses from endoscopic ultrasound imaging based on a hybrid convolutional and long short-term memory neural network model. *PLoS One.* 2021;16(6):e0251701. PMID: 34181680. PMCID: PMC8238220. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251701>
7. Abbas OM, Khalifa KAE, Makhlof MM, Osman NF, Abdel Razek WM, Atta AS. Influence of esophageal variceal bleeding on iron status in chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(5):616–622. PMID: 31567713. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001547>
8. Oikonomou T, Goulis I, Soulaïdopoulos S, et al. High serum ferritin is associated with worse outcome of patients with decompensated cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(2):217–224. PMID: 28243043. PMCID: PMC5320035. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0112>
9. Yue W, Liu Y, Jiang W, Huang J, Liu J. Prealbumin and D-dimer as prognostic indicators for rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci.* 2021;66(6):1949–1956. PMID: 32583220. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06420-1>
10. Zhuang Y, Xia S, Chen J, et al. Construction of a prediction model for rebleeding in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):351. PMID: 37715244. PMCID: PMC10502990. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01349-3>
11. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I; RUGBE Investigators. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):1010–1018. PMID: 21385193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04618.x>
12. Rady HI, Emil A, Samy K, Baher S. Prediction of stress related gastrointestinal bleeding in critically ill children using PRISM III score. *Journal of Anesthesia & Critical Care: Open Access.* 2014;1(4):00023. <https://doi.org/10.15406/jaccoa.2014.01.00023>
13. Gulen M, Satar S, Tas A, Avci A, Nazik H, Toptas Firat B. Lactate level predicts mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:5048078. PMID: 31781189. PMCID: PMC6855015. <https://doi.org/10.1155/2019/5048078>
14. Zidan MHS, Zaghloul SG, Seleem WM, Ahmed HS, Gad AI. Bacteremia as a risk factor for variceal upper gastrointestinal tract

bleeding in cirrhotic patients: a hospital-based study. *Egyptian Liver Journal*. 2021;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00078-8>

15. Tatlıparmak AC, Dikme Ö, Dikme Ö, Topaçoğlu H. Cancer, platelet distribution width, and total protein levels as predictors of rebleeding in upper gastrointestinal bleeding. *PeerJ*. 2022;10:e14061. PMID: 36128193. PMCID: PMC9482764. <https://doi.org/10.7717/peerj.14061>

16. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, et al. Laboratory test variables useful for distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6246–6251. PMID: 26034359. PMCID: PMC4445101. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6246>

Сведения об авторах

Исмат Амир Олимович, базовый докторант, ассистент кафедры хирургических заболеваний, Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0008-3042-3019>

Аносов Виктор Давидович, к. м. н., заместитель главного врача по хирургической помощи, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8486-7159>

Мамараджабов Собиржон Эргашевич, д. м. н., декан факультета международного образования, заведующий кафедрой хирургических заболеваний, педиатрический факультет, Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-4409-4315>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Amir O. Ismati, Basic Doctoral Student, Assistant Professor at the Department of Surgical Diseases, Samarkand State Medical University (Samarkand, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0008-3042-3019>

Viktor D. Anosov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8486-7159>

Sobirjon E. Mamarajabov, Dr. Sci. (Med.), Dean of the Faculty of International Education, Head of the Department of Surgical Diseases, Samarkand State Medical University (Samarkand, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-4409-4315>

Conflict of interest: none declared.



Моделирование заживления внутрисуставного перелома длинных трубчатых костей у крыс

©Д.А. Зиновкин^{1*}, В.И. Николаев¹, Н.В. Чуешова², Н.Н. Вейalkина³, П.Ю. Игнатенко¹,
В.В. Малиюков⁴, М.З.И. Пранджол⁵, Е.С. Зиновкина⁴

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

² Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Республика Беларусь

⁴ Гомельская городская клиническая больница № 1, Гомель, Республика Беларусь

⁵ Университет Сассекса, Брайтон, Великобритания

* Д.А. Зиновкин, *h*-индекс в Scopus 7, Гомельский государственный медицинский университет, 246000, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ланге, 5, zinovkin_da@gsmu.by

Поступила в редакцию 15 июля 2024 г. Исправлена 20 августа 2024 г. Принята к печати 2 октября 2024 г.

Резюме

Актуальность: В статье представлен новый оригинальный способ моделирования внутрисуставного перелома длинной трубчатой кости у лабораторных животных.

Цель исследования: Создать новую экспериментальную модель внутрисуставного перелома длинной трубчатой кости и апробировать ее для комплексной оценки морфофункциональных параметров течения репарации хряща и кости.

Материалы и методы: Эксперимент проведен на 30 белых половозрелых крысах линии Wistar. Моделирование включало: вскрытие коленного сустава путем послойного рассечения тканей по переднемедиальной поверхности, далее остроконечной Г-образной рабочей частью инструмента со сторонами 0,2×0,2 см с незначительным однократным мышечным усилием перпендикулярно медиальному мышелку проводилось формирование незавершенного перелома медиального мышелка бедренной кости. Животные выводились из эксперимента по 10 особей на 7-, 14-, 30-е сут. Проводилось рентгенологическое исследование коленного сустава, определение уровней остеокальцина и BMP7 крови. Гистологические изменения суставного хряща оценивали на основании шкалы Mankin. Сравнение групп проводилось с использованием теста Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты: При сравнении групп по Mankin отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия по баллам Mankin между 7 и 14 сут. ($p = 0,014$), а также 7 и 30 сут. ($p < 0,0001$). Уровень остеокальцина крови не имел статистически значимых различий ($p = 0,518$) при сравнении групп. В то же время отмечались статистически значимые различия ($p = 0,0028$) между исследуемыми группами по уровню BMP7 крови. Post-hoc тест выявил статистически значимые различия по уровню BMP7 в крови между 7 и 14 сут. ($p = 0,048$), а также 14 и 30 сут. ($p = 0,0195$).

Заключение: Разработанная экспериментальная модель внутрисуставного перелома длинных трубчатых костей позволяет комплексно оценить репаративные процессы хрящевой и костной ткани и приблизить модель к реальному механизму развития патологического процесса. После моделирования внутрисуставного перелома у крысы имелись дегенеративные изменения, характерные для посттравматического остеоартрита.

Ключевые слова: внутрисуставной перелом, экспериментальная модель, лабораторные крысы, хрящ, субхондральная кость

Цитировать: Зиновкин Д.А., Николаев В.И., Чуешова Н.В. и др. Моделирование заживления внутрисуставного перелома длинных трубчатых костей у крыс. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):77–84. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-77-84>

Modeling of Healing of Intra-Articular Fractures of Long Tubular Bones in Rats

©Dmitry A. Zinovkin^{1*}, Vladimir I. Nikolaev¹, Natallya V. Chueshova², Nataliya N. Veyalkina³,
Pavel Yu. Ignatenko¹, Vadim V. Malyukov⁴, Md Zahidul I. Pranjol⁵, Ekaterina S. Zinovkina⁴

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

² Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

⁴ Gomel City Clinical Hospital No. 1, Gomel, Republic of Belarus

⁵ University of Sussex, Brighton, United Kingdom

* Dmitry A. Zinovkin, Scopus *h*-index 7, Gomel State Medical University, ulitsa Lange 5, Gomel, 246000, Republic of Belarus, zinovkin_da@gsmu.by

Received: July 15, 2024. Received in revised form: August 20, 2024. Accepted: October 2, 2024.



Background: We present a new original method of modeling an intra-articular fracture of the long tubular bone in laboratory animals.

Objective: To create a new experimental model of an intra-articular fracture of the long tubular bone and to approve it for comprehensive evaluation of morphofunctional parameters of cartilage and bone healing.

Materials and methods: The experiment was performed on 30 white sexually mature Wistar rats. Modeling involved layer-by-layer dissection of tissues along the anteromedial surface and formation of an incomplete fracture of the femoral medial condyle using a sharp L-shaped working end of an 0.2×0.2 cm instrument perpendicular to the medial condyle with a slight single muscle force. The rats were euthanized in groups of 10 animals on days 7, 14, and 30. We performed knee radiography and determined blood osteocalcin and BMP-7 levels. The Mankin score was used in the histological evaluation of the articular cartilage changes. The groups were compared using the Kruskal-Wallis test. $P < .05$ was considered statistically significant.

Results: We noted statistically significant differences ($P < .0001$) when comparing the groups using the Mankin score. The post hoc test revealed statistically significant differences in the Mankin scores between days 7 and 14 ($P = .014$) and between days 7 and 30 ($P < .0001$). Group comparisons showed no statistically significant differences in blood osteocalcin levels ($P = .518$). However, there were statistically significant differences ($P = .0028$) between the groups in blood BMP-7 levels. The post hoc test revealed statistically significant differences in blood BMP-7 levels between days 7 and 14 ($P = .048$) and between days 14 and 30 ($P = .0195$).

Conclusions: The developed experimental model of intra-articular fractures of long tubular bones allows for a comprehensive assessment of reparative processes of cartilage and bone tissue. The model is close to the real mechanism of pathology development.

Keywords: intra-articular fracture, experimental model, laboratory rats, cartilage, subchondral bone

Cite this article as: Zinovkin DA, Nikolaev VI, Chueshova NV, et al. Modeling of healing of intra-articular fractures of long tubular bones in rats. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):77–84. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-77-84>

Введение

Сустав человека представляет собой уникальную биотрибологическую систему, в которой активно взаимодействуют суставной конец кости, покрытый хрящом, синовиальная жидкость и синовиальная оболочка (эти компоненты входят в понятие «синовиальная среда сустава»). Это взаимодействие обеспечивает низкий коэффициент трения и устойчивую длительную опорно-двигательную функцию сустава человека [1].

Одной из важнейших проблем современной травматологии является лечение внутрисуставных переломов. Их доля составляет до 17,6% от всех повреждений скелета [2–5]. В зависимости от анатомического расположения переломов, в 9,4–47,7% случаев наблюдаются неудовлетворительные исходы лечения [6, 7]. Внутрисуставной перелом характеризуется механическим разрушением всех элементов сустава: наравне с костью нарушается целостность гиалинового хряща и субхондральной кости, повреждаются мягкотканые структуры сустава, вследствие чего кровь и костный мозг попадают в полость сустава [8–11].

Несмотря на большое количество разноплановых способов моделирования внутрисуставных переломов длинных трубчатых костей, у них имеются недостатки, такие как необходимость дополнительной фиксации металлоконструкциями, развитие асептического некроза кости, избыточное повреждение хряща и субхондральной кости [12–14].

В соответствии с этим модель такого перелома и его заживление *in vivo* должны давать возможность перенести вес лабораторному животному на оперированную конечность во время заживления перелома, позволять изучить влияние потери целостности сустава на заживление субхондральной кости, суставного хряща [15].

Цель исследования

Создать новую экспериментальную модель внутрисуставного перелома длинной трубчатой кости

и апробировать ее для комплексной оценки морфофункциональных параметров течения репарации хряща и кости.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен с соблюдением принципов биоэтики, согласно требованиям Директивы Европейского парламента и совета европейского союза 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях [16]. Проведение исследований было одобрено комитетом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 за 2023 г.). В исследовании было использовано 30 крыс линии Wistar обоего пола весом 284,3±14,6 г. Животных содержали в стандартных клетках по 5 особей при режиме освещения 12/12 с беспрепятственным доступом к корму и воде. В помещениях вивария поддерживался температурный режим 21–23 °С, влажность воздуха была близка к 50%.

Под ингаляционным наркозом лабораторному животному, фиксированному в положении на спине, проводили подготовку коленного сустава: для этого выстригали волосяной покров и обрабатывали кожу 5%-м раствором йода. Затем вскрывали коленный сустав путем послойного рассечения тканей по медиальной поверхности, экспонируя медиальный мыщелок бедренной кости коленного сустава (рис. 1А). Далее остроконечной Г-образной рабочей частью инструмента со сторонами 0,2×0,2 см (рис. 1Б) перпендикулярно поверхности медиального мыщелка с незначительным однократным мышечным усилием проводилось формирование костно-хрящевого дефекта, идентичного незавершенному перелому медиального мыщелка бедренной кости (рис. 1В).

Операционное поле по ходу вмешательства орошали 0,02%-м раствором хлоргексидина и завершали орошением физиологическим раствором, рану послойно ушивали наглухо. После этого животных

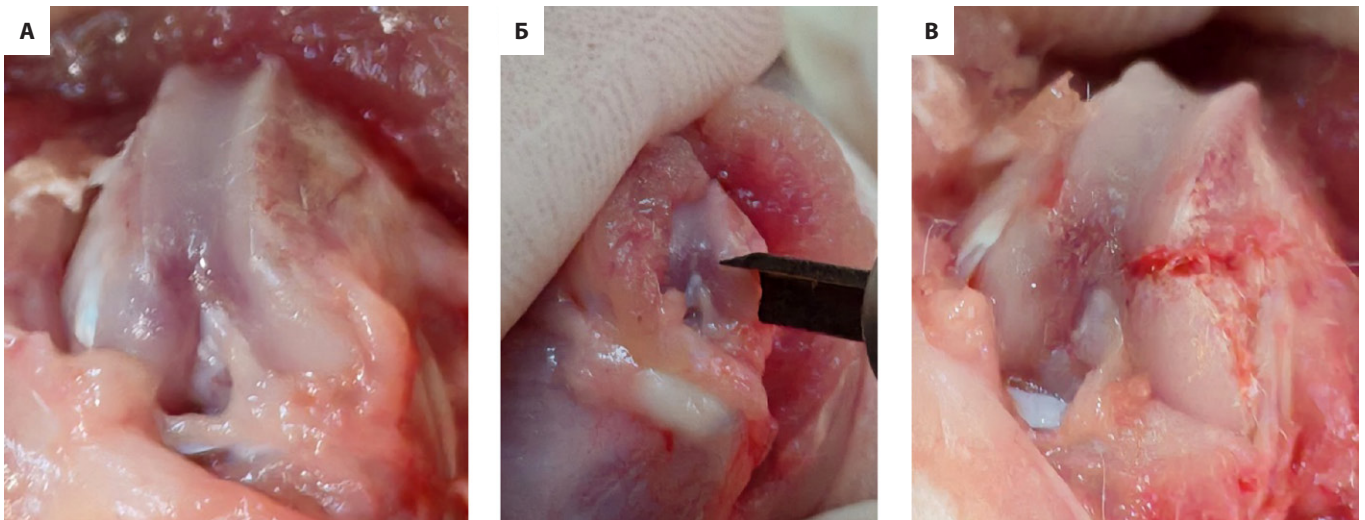


Рисунок 1. А – внутренний мыщелок; Б – долото; В – костно-хрящевой дефект
Figure 1. A, medial condyle; Б, gouge; В, osteochondral defect

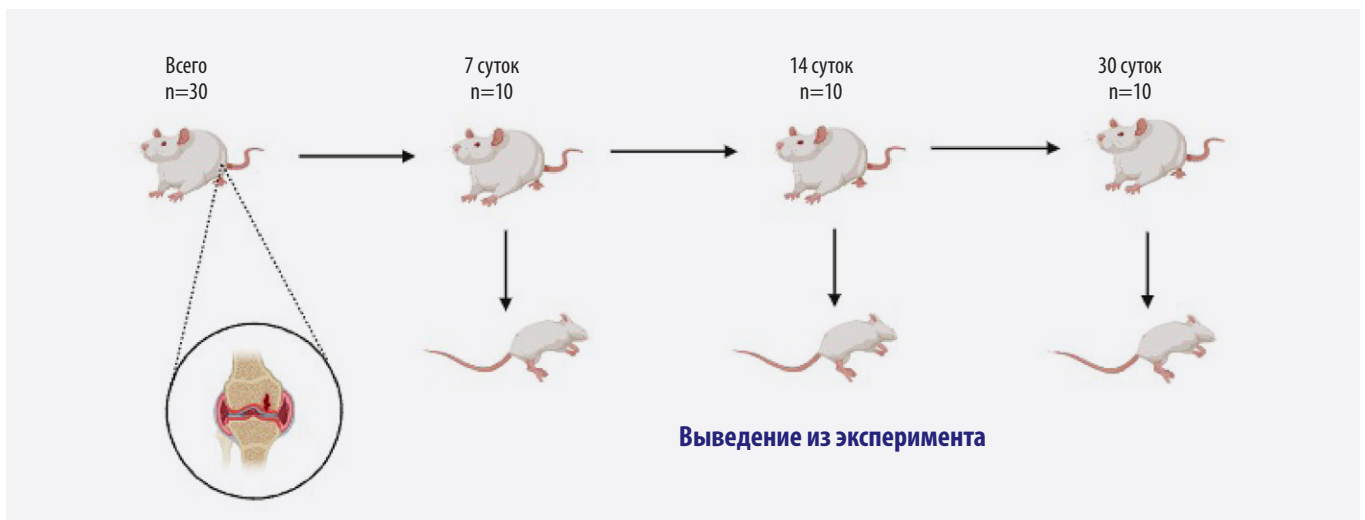


Рисунок 2. Схема эксперимента
Figure 2. Schematic diagram of the experiment

выводили из эксперимента на 7-, 14- и 30-е сут. группами по 10 животных (рис. 2).

При выведении из эксперимента у животных забирали венозную кровь и проводили рентгенологическое исследование прооперированного коленного сустава с использованием установки для облучения биологического назначения X-RAD 320 с системой визуализации OptiMAX (Precision X-Ray Inc., США) (кВт = 40, мА = 3).

После выведения из эксперимента животных был произведен забор мыщелков бедра для гистологического исследования. Материал фиксировался в забуференном по Лилли 10%-м растворе формалина в течении 48 ч, после чего проводилась декальцинация в 20%-м растворе муравьиной кислоты на протяжении 5–7 сут. Декальцинированные биоптаты помещались в гистологические кассеты и подвергались гистологической проводке по стандартной методике

в гистопроцессоре STP-120 (Thermo Fisher Scientific, Германия), после чего ткани заливали в парафиновые блоки. На микротоме Microm HM 450 (Thermo Fisher Scientific, Германия) изготавливали серии срезов толщиной 5 мкм. Полученные срезы монтировали на предметные стекла, окрашивали сафранином О по стандартной методике и заключали под покровные стекла монтирующей средой Витрогель (БиоВитрум, Россия).

Морфометрический анализ суставного хряща проводился с применением микроскопа Nikon ECLIPSE 50i (Nikon, Япония). Оценка гиалинового хряща вокруг места его повреждения проводилась в 3-х неперекрывающихся полях зрения. Оценка степени выраженности морфологических изменений хряща коленного сустава проводилась с использованием модифицированной балльной шкалы Mankin [17, 18] (табл.).

Таблица
Модифицированная шкала Mankin
Table
Modified Mankin score

Структура	Клеточность	Целостность матрикса	Целостность пограничной линии	Баллы
Гладкая поверхность/норма	Нормальное расположение	Нормальное окрашивание	Нормальная и не нарушена	0
Шероховатая поверхность/одиночная трещина или область расслоения хряща	Кластеры клеток в поверхностном слое или потеря клеток до 10%	Слабая потеря окраски	Нарушена	1
Множественные трещины/умеренное расслоение хряща	Дезорганизация или потеря клеток до 25%	Умеренная потеря окраски		2
Фрагментация или сильное расслоение хряща	Ряды клеток отсутствуют или потеря клеток составляет до 50%	Выраженная потеря окраски		3
Утрата фрагментов хряща	Единичные клетки	Отсутствие окраски		4
Эрозирование не доходит до пограничной линии				5
Эрозирование глубже пограничной линии				6

В ходе выведения из эксперимента у животных производился забор венозной крови для определения в дальнейшем маркеров костного метаболизма методом ИФА с использованием диагностических наборов компании Elabscience (Китай): BMP 7 (Bone morphogenetic protein 7), остеокальцина, измерения оптической плотности выполнены на микропланшетном ридере Tecan Safire 2 (Tecan Group Ltd., Швейцария).

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ GraphPad Prism v.8 (GraphPad Software Inc., США). Был проведен тест на нормальность Шапиро-Уилка, который установил, что распределение отличалось от нормального, в связи с этим данные были представлены как медиана (25-, 75- процентиля). Сравнение групп осуществлялось с использованием теста Краскела-Уоллиса, с поправкой по Данну. Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$.

Результаты

На рентгенограммах на 7-е сут. у все животных определялся перелом медиального мыщелка левой бедренной кости, без видимого смещения отломков (рис. 3А).

На 14-е сут. определялся отек мягких тканей. Перелом медиального мыщелка левой бедренной кости, стояние отломков было удовлетворительное, костная мозоль – умеренно выражена. В суставной щели определялись единичные уплотнения округлой формы с четким контуром костной плотности (рис. 3Б). На 30-е сут. наблюдался консолидирующий перелом медиального мыщелка левой бедренной кости, стояние отломков было удовлетворительное (рис. 3В).

Микроскопически на 7-е сут. в гиалиновом хряще наблюдалась умеренная потеря окраски, единичные пустые лакуны, увеличение клеточности с появлением кластеров клеток и участков прерывистости пограничной линии (рис. 3Г). К 14-м сут. наблюдались выраженные изменения гиалинового хряща, проявлявшиеся появлением участков утраты верхних слоев, резким снижением окраски хрящевой ткани, потерей клеточности с выявляемым большим количеством пустых лакун и прерывистой неровной пограничной линией хряща (рис. 3Д). На 30-е сут. отмечалась шероховатая поверхность хряща за счет замещения поверхностных слоев грубой волокнистой соединительной тканью, хрящ имел выраженные дистрофические изменения с очаговой потерей окраски, наблюдались участки оссификации, пограничная линия четко не определялась, имелись участки разволокнения хрящевой ткани (рис. 3Е). При сравнении групп по Mankin отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$) (рис. 3Ж). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия по баллам Mankin между 7 и 14 сут. ($p = 0,014$), а также 7 и 30 сут. ($p < 0,0001$).

Уровень остеокальцина крови не имел статистически значимых различий ($p = 0,518$) при сравнениях групп (рис. 3З). В то же время отмечались статистически значимые различия ($p = 0,0028$) между исследуемыми группами в уровне BMP7 крови (рис. 3И). Post-hoc тест выявил статистически значимые по уровню BMP7 в крови между 7 и 14 сут. ($p = 0,048$), а также 14 и 30 сут. ($p = 0,0195$). Снижение уровня BMP7 в крови лабораторных животных на 14-е сут. может быть связано с изменением соотношения данного белка в крови и активно регенерирующей костной ткани.

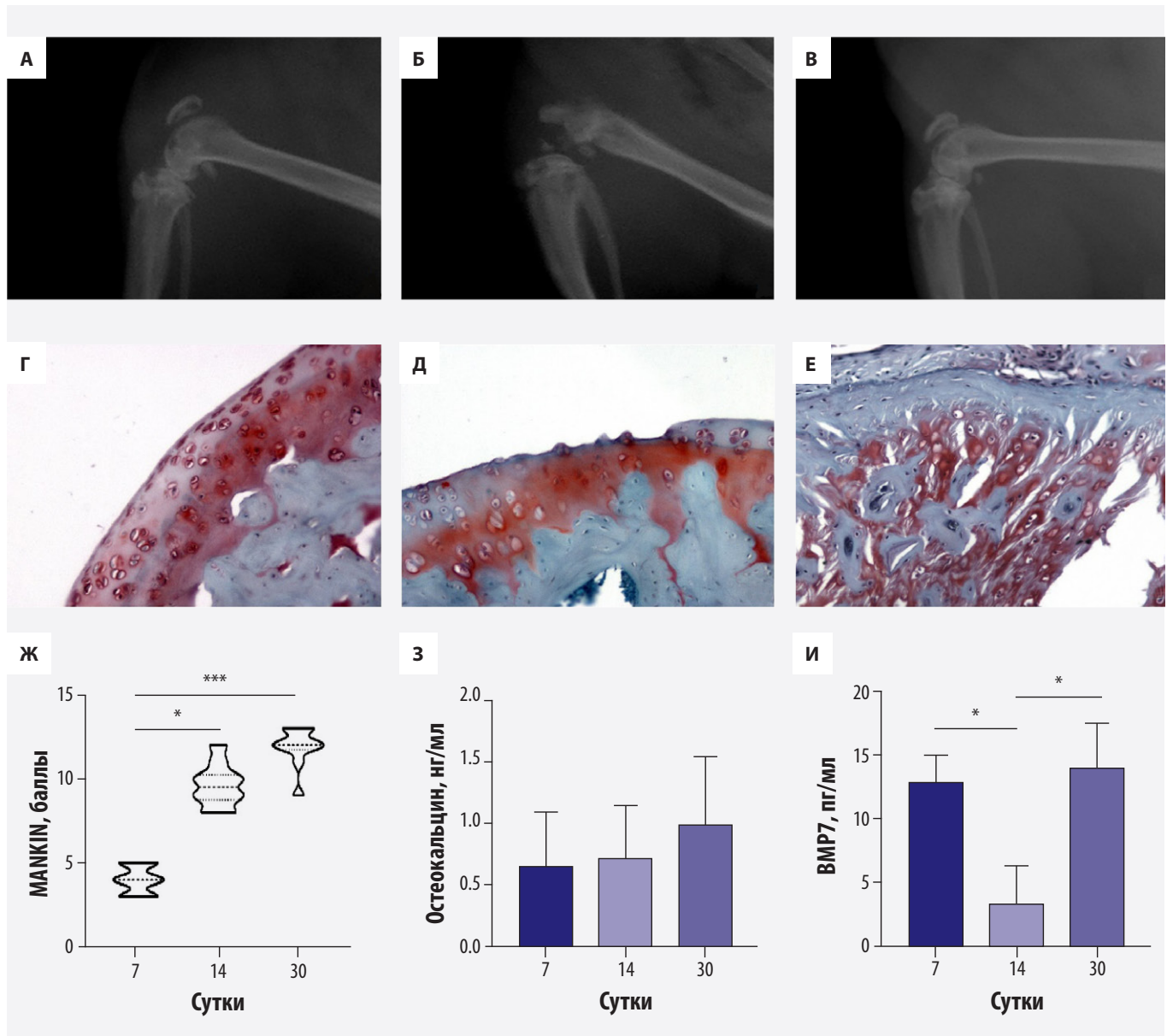


Рисунок 3. А – Боковая рентгенограмма нижней трети левой бедренной кости и верхней трети левой голени крысы на 7-е сут. эксперимента;

Б – Боковая рентгенограмма нижней трети левой бедренной кости и верхней трети левой голени крысы на 14-е сут. эксперимента;

В – Боковая рентгенограмма нижней трети левой бедренной кости и верхней трети левой голени крысы на 30-е сут. эксперимента;

Г – Патоморфологические изменения гиалинового хряща бедренной кости на 7-е сут. эксперимента. Окраска: сафранин О. Увеличение: $\times 200$;

Д – Суставной хрящ бедренной кости на 15-е сут. эксперимента. Окраска: сафранин О. Увеличение: $\times 200$;

Е – Изменения суставного хряща бедренной кости на 30-е сут. эксперимента. Окраска: сафранин О. Увеличение: $\times 200$;

Ж – Характеристика групп на основании шкалы Mankin;

З – Характеристика групп на основании уровня остеокальцина крови;

И – Характеристика групп на основании уровня ВМР7 крови

Figure 3. А, Lateral radiograph showing the lower third of the left femur and the upper third of the left tibia of a rat on day 7;

Б, Lateral radiograph showing the lower third of the left femur and the upper third of the left tibia of a rat on day 14;

В, Lateral radiograph showing the lower third of the left femur and the upper third of the left tibia of a rat on day 30;

Г, Pathomorphological changes of the hyaline cartilage of the femur on day 7 (safranin O, magnification $\times 200$);

Д, Articular cartilage of the femur on day 15 (safranin O, magnification $\times 200$);

Е, Changes in the articular cartilage of the femur on day 30 (safranin O, magnification $\times 200$);

Ж, Characterization of the groups based on Mankin scores;

З, Characterization of the groups based on blood osteocalcin levels;

И, Characterization of the groups based on blood BMP-7 levels

Обсуждение

В работе М.В. Гилева и соавт. (2017) описан способ моделирования внутрисуставного импрессионного перелома проксимального отдела большеберцовой кости, заключающийся в том, что производят четырехсторонний распил большеберцовой кости кролика размером 8×7 мм в области медиального мыщелка алмазным металлическим отрезным диском диаметром 10 мм и толщиной 1,5 мм, отступая 3–5 мм от суставной поверхности в дистальном направлении таким образом, что образовавшийся прямоугольный участок извлекают, далее производят надлом и смещение части мыщелка в дистальном направлении в область костного дефекта, в результате образуют импрессионный внутрисуставной перелом большеберцовой кости [19]. Однако этот способ является высокотравматичным и требует дополнительной фиксации металлоконструкциями из-за формирования импрессионного перелома мыщелка.

А.М. Мироманов (2017) предложил способ моделирования субкапитального перелома бедренной кости, включающий обнажение поверхности кости на участке предполагаемого перелома и механическое нарушение ее целостности: фиксацию шейки зажимом производят так, чтобы рабочая поверхность бранш одной стороной соприкасалась с большим вертелом, а другой располагалась на основании головки бедренной кости параллельно субкапитальной линии, перекрывая базальную и трансвертикальную, устанавливают второй зажим параллельно первому в противоположном направлении между головкой бедренной кости и первым зажимом так, чтобы бранши второго зажима одной стороной соприкасались с боковой поверхностью первого зажима, а другой – с головкой бедренной кости и смыкали рабочие поверхности бранш второго зажима до создания субкапитального перелома [20]. Однако этот способ не соответствует картине истинного перелома, поскольку энергия, прикладываемая зажимом, отличается от осевой перегрузки, вызывающей реальный перелом. Кроме того, метод высокотравматичен, так как двустороннее сдавление может привести к разможению кости, а рассечение капсулы тазобедренного сустава может спровоцировать асептический некроз головки бедренной кости из-за нарушения кровоснабжения.

Также известен способ моделирования остеоартрита коленных суставов у крыс, основанный на рассечении кожи и фасции коленного сустава крысы под ингаляционным наркозом в асептических условиях, после чего в полость сустава вводили стерильную инъекционную иглу и механически наносили травму хрящевым структурам наружных мыщелков бедренных и большеберцовых костей режущей частью среза иглы, при этом диаметр иглы соответствовал суммарной толщине хрящевого слоя суставных поверхностей, затем на рассеченные ткани накладывали швы [21].

Однако такое линейное нанесение травмы хрящевым структурам наружных мыщелков бедренных и большеберцовых костей не позволяет достичь костно-хрящевого дефекта, так как при этом глубина дефекта субхондральной кости недостаточна.

Предложенный нами метод моделирования внутрисуставного перелома у лабораторных крыс продемонстрировал высокую воспроизводимость и надежность, не требует дополнительной фиксации металлоконструкциями, позволяет переносить вес на оперированную конечность в процессе заживления, малотравматичен, при этом не нарушается кровоснабжение окружающих тканей, что не приводит к асептическому некрозу кости. Он позволяет адекватно исследовать динамику заживления костной и хрящевой тканей в условиях, близких к клиническим.

Предлагаемый способ моделирования внутрисуставного перелома длинной трубчатой кости с формированием костно-хрящевого щелевидного дефекта позволяет получить дегенеративные изменения, характерные для посттравматического остеоартрита. В соответствии с рентгенограммами экспериментальная модель воспроизводимо вызывает суставные переломы, сходные с внутрисуставными переломами, аналогичными у людей [22]. Патоморфологическое исследование выявляло дегенеративные изменения с потерей протеогликанов в суставном хряще, прогрессирующее в течение 4-х недель после выполнения внутрисуставного перелома, при этом изменения хряща наблюдались не только в месте перелома суставной поверхности, но и на противоположной суставной поверхности, что является характерным морфологическим признаком посттравматического остеоартрита у лабораторных животных [23]. А повышение уровня костных морфогенетических белков BMP7 на 30-е сут. может быть связано с регенеративными процессами, происходящими в кости и гиалиновом хряще [24].

Заключение

Разработанная экспериментальная модель внутрисуставного перелома длинных трубчатых костей позволяет комплексно оценить репаративные процессы хрящевой и костной тканей и приблизить модель к реальному механизму развития патологического процесса. После моделирования внутрисуставного перелома у крысы имелись дегенеративные изменения, характерные для посттравматического остеоартрита.

Вклад авторов

Обзор литературы: П.Ю. Игнатенко, Е.С. Зиновкина
Сбор, анализ и интерпретация данных: Д.А. Зиновкин, Е.С. Зиновкина, М.З.И. Пранджол
Подготовка текста: Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев, П.Ю. Игнатенко, В.В. Малюков
Редактирование текста: Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев, П.Ю. Игнатенко, Е.С. Зиновкина

Проверка критически важного содержания: Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев, П.Ю. Игнатенко, Е.С. Зиновкина, Н.В. Чуешова, В.В. Малуков, М.З.И. Пранджол
 Утверждение окончательного варианта статьи: Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев, Н.Н. Веялкина

Author contributions

Literature review: Ignatenko, Zinovkina

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Zinovkin, Zinovkina, Pranjol

Manuscript drafting: Zinovkin, Nikolaev, Ignatenko, Malyukov

Manuscript revising: Zinovkin, Nikolaev, Ignatenko, Zinovkina

Critical review for important intellectual content: Zinovkin, Nikolaev, Ignatenko, Zinovkina, Chueshova, Malyukov, Pranjol

Final approval of the version to be published: Zinovkin, Nikolaev, Veyalkina

Литература/References

1. Pleskachevsky YuM, Shako SV, Ermakov SF. Methods of wear reduction based on bioprototypes of Tribojoints. *Journal of Synthetic Lubrication*. 2005;22(3):225–236. <https://doi.org/10.1002/jsl.2005.22.3.225>
2. Тихилов Р.М., Фомин Н.Ф., Коришков Н.А., Емельянов В.Г., Привалов А.М. Современные аспекты лечения последствий переломов костей заднего отдела стопы. *Травматология и ортопедия России*. 2009;(2):144–149.
3. Tikhilov RM, Fomin NF, Koryshkov NA, Emelyanov VG, Privalov AM. Current aspects of treatment of hindfoot fracture complications. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2009;52(2):144–149. (In Russ.).
4. Mankar SH, Golhar AV, Shukla M, Badwaik PS, Faizan M, Kalkotwar S. Outcome of complex tibial plateau fractures treated with external fixator. *Indian J Orthop*. 2012;46(5):570–574. PMID: 23162152. PMCID: PMC3491793. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.101041>
5. Rohra N, Suri HS, Gangrade K. Functional and radiological outcome of Schatzker type V and VI tibial plateau fracture treatment with dual plates with minimum 3 years follow-up: a prospective study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):RC05–RC10. PMID: 27437315. PMCID: PMC4948491. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18732.7855>
6. Schatzker J, Tile M. *The Rationale of Operative Fracture Care*. Springer; 2005:33–43.
7. Кутепов С.М., Гилев М.В., Антониади Ю.В. Осложнения при хирургическом лечении внутрисуставных переломов проксимального отдела большеберцовой кости. *Гений ортопедии*. 2013;(3):9–12.
8. Kutepov SM, Gilev MV, Antoniadu IV. Complications in surgical treatment of intra-articular proximal tibial fractures. *Genij ortopedii*. 2013;(3):9–12. (In Russ.).
9. Rajan GP, Fornaro J, Trentz O, Zellweger R. Cancellous allograft versus autologous bone grafting for repair of comminuted distal radius fractures: a prospective, randomized trial. *J Trauma*. 2006;60(6):1322–1329. PMID: 16766978. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000195977.18035.40>
10. Гилев М.В. Хирургическое лечение внутрисуставных переломов проксимального отдела большеберцовой кости. *Гений ортопедии*. 2014;(1):75–81.
11. Gilev MV. Surgical treatment of intraarticular tibial plateau fractures. *Genij ortopedii*. 2014;(1):75–81. (In Russ.).
12. Федоров В.Г. Какой термин наиболее приемлем для описания эпиметафизарных переломов костей конечностей: «импрессионный перелом» или «компрессионный перелом»? *Гений ортопедии*. 2014;(4):104–107.
13. Fedorov VG. Which term is most suitable to describe epimeta-physeal fractures of limb bones: “impression fracture” or “compression fracture”? *Genij ortopedii*. 2014;(4):104–107. (In Russ.).
14. Goff MG, Lambers FM, Nguyen TM, Sung J, Rimnac CM, Hernandez CJ. Fatigue-induced microdamage in cancellous bone occurs distant from resorption cavities and trabecular surfaces. *Bone*. 2015;79:8–14. PMID: 26008609. PMCID: PMC4501884. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.020>
15. Lambers FM, Bouman AR, Tkachenko EV, Keaveny TM, Hernandez CJ. The effects of tensile-compressive loading mode and microarchitecture on microdamage in human vertebral cancellous bone. *J Biomech*. 2014;47(15):3605–3612. PMID: 25458150. PMCID: PMC4303531. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.10.011>
16. Мюллер М.Е., Альговер М., Шнайдер Р., Виллингер Х. *Руководство по внутреннему остеосинтезу : методика, рекомендованная группой АО (Швейцария)*. Королев А.В., пер. Ad Marginem; 1996.
17. Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H. *Manual of Internal Fixation : Techniques Recommended by the AO Group*. Korolev AV, trans. Ad Marginem; 1996. (In Russ.).
18. Christiansen BA, Guilak F, Lockwood KA, et al. Non-invasive mouse models of post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(10):1627–1638. PMID: 26003950. PMCID: PMC4577460. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.05.009>
19. Furman BD, Strand J, Hembree WC, Ward BD, Guilak F, Olson SA. Joint degeneration following closed intraarticular fracture in the mouse knee: a model of posttraumatic arthritis. *J Orthop Res*. 2007;25(5):578–592. PMID: 17266145. <https://doi.org/10.1002/jor.20331>
20. Jiang L, Li H, Huang L. The efficacy of 3D Printing model in the intraarticular osteotomy in the treatment of malunion of tibial plateau fracture. *Orthop Surg*. 2023;15(1):85–92. PMID: 36373339. PMCID: PMC9837246. <https://doi.org/10.1111/os.13554>
21. Цыганцова С.И. Международно-правовая защита животных: проблемы и перспективы. *Московский журнал международного права*. 2021;(2):122–132. <https://doi.org/10.24833/0869-0049-2021-2-122-132>
22. Tsygantsova SI. International legal protection of animals: problems and prospects. *Moscow Journal of International Law*. 2021;(2):122–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.24833/0869-0049-2021-2-122-132>
23. Henson FM, Bowe EA, Davies ME. Promotion of the intrinsic damage-repair response in articular cartilage by fibroblastic growth factor-2. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(6):537–544. PMID: 15922188. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.02.007>
24. Третьяков А.А., Зиновкин Д.А., Карпенко Ф.Н., Потапнев М.П., Николаев В.И., Пранджол М.З.И. Патоморфологическая оценка эффективности внутрисуставного применения растворимых факторов тромбоцитов для лечения экспериментального остеоартрита. *Гений ортопедии*. 2024;30(1):90–98. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-90-98>
25. Tretyakov AA, Zinovkin DA, Karpenko FN, Potapnev MP, Nikolaev VI, Pranjol MZI. Pathomorphologic evaluation of intra-articular injections of soluble platelet-rich plasma for treatment of experimental osteoarthritis. *Genij ortopedii*. 2024;30(1):90–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-90-98>
26. Гилев М.В., Кутепов С.М., Волокитина Е.А., Антониади Ю.В., Кошелев В.С., Борисов С.А., Казакова Я.Е., Измоде-нова М.Ю., Липатов С.Г., авторы; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), патентообладатель. Способ моделирования внутрисуставного импрессионного

перелома проксимального отдела большеберцовой кости. Патент РФ № RU2669047C1. 05.10.2018

Gilev MV, Kutepov SM, Volokitina EA, Antoniadu YuV, Koshelev VS, Borisov SA, Kazakova YaE, Izmodenova MYu, Lipatov SG, inventors; Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Uralskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (FGBOU VO UGMU Minzdrava Rossii), assignee. Modeling method of the intraarticular impression traction of proximal tibia. Russian Patent RU2669047C1. October 5, 2018.

20. Мироманов А.М., Белинов Н.В., Намоконов Е.В., Гусев К.А., авторы; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, патентообладатель. Способ моделирования субкапитального перелома бедренной кости. Патент РФ № RU2490721C1. 20.08.2013.

Miromanov AM, Belinov NV, Namokonov EV, Gusev KA, inventors; Gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovaniya Chitinskaja gosudarstvennaja meditsinskaja akademija Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossijskoj Federatsii, assignee. Method for simulating subcapital femoral fracture. Russian Patent RU2490721C1. August 20, 2013.

21. Третьяков А.А., Николаев В.И., Зиновкин Д.А. Способ экспериментального моделирования остеоартроза. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):177–178.

Tretyakov AA, Nikolaev VI, Zinovkin DA. Method for experimental modeling of osteoarthritis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):177–178. (In Russ.).

22. Божок М.С., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Наконечный Д.Г., Блинова М.И., Нашекина Ю.А. Результаты замещения поверхностного дефекта гиалинового хряща крысы клеточно-инженерной конструкцией в эксперименте. *Труды Карельского научного центра Российской академии наук*. 2018;(4):13–22. <https://doi.org/10.17076/them815>

Bozhokin MS, Bozhkova SA, Netyl'ko GI, Nakonechnyj DG, Blinova MI, Nashchekina YuA. Experimental results of rat hyaline cartilage surface defect replacement with a cell engineering structure. *Proceedings of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences*. 2018;(4):13–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17076/them815>

23. Корнева Ю.С., Борисенко М.Б. Значение интрапателлярной жировой ткани в патогенезе остеоартрита коленного сустава: обзор зарубежной литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2023;29(4):147–155. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-15999>

Korneva YS, Borisenko MB. Role of infrapatellar fat tissue in the pathogenesis of knee osteoarthritis: a review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2023;29(4):147–155. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-15999>

24. Bozhokin MS, Bozhkova SA, Netylko GI, et al. Experimental replacement of the surface defect of rat hyaline cartilage by a cell-engineered construct. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2021;7:184–193. <https://doi.org/10.1007/s40883-021-00205-2>

Сведения об авторах

Зиновкин Дмитрий Александрович, к. б. н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

Николаев Владимир Иванович, к. м. н., доцент, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>

Чуешова Наталья Владимировна, к. б. н., заведующий отделом устойчивости биологических систем, Институт радиобиологии НАН Беларуси (Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-4854-1717>

Веялкина Наталья Николаевна, к. б. н., ученый секретарь, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-5016-6664>

Игнатенко Павел Юрьевич, ассистент кафедры травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8550-9898>

Малюков Вадим Валерьевич, врач травматолог-ортопед, Гомельская городская клиническая больница № 1 (Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0001-4484-3283>

Пранджол Миди Захидул Ислам, PhD, старший преподаватель, заместитель руководителя Школы естественных наук, Университет Сассекса (Брайтон, Великобритания). <https://orcid.org/0000-0002-6164-6281>

Зиновкина Екатерина Сергеевна, врач-рентгенолог, Гомельская городская клиническая больница № 1 (Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3513-5787>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Dmitry A. Zinovkin, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Anatomical Pathology, Gomel State Medical University (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

Vladimir I. Nikolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery, Gomel State Medical University (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>

Natallya V. Chueshova, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Department of Stability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-4854-1717>

Nataliya N. Veyalkina, Cand. Sci. (Bio.), Scientific Secretary, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-5016-6664>

Pavel Yu. Ignatenko, Assistant Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery, Gomel State Medical University (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8550-9898>

Vadim V. Malyukov, Traumatologist-Orthopedist, Gomel City Clinical Hospital No. 1 (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0001-4484-3283>

Md Zahidul I. Pranjol, PhD, Senior Lecturer, Deputy Head of School of Life Sciences, University of Sussex (Brighton, United Kingdom). <https://orcid.org/0000-0002-6164-6281>

Ekaterina S. Zinovkina, Radiologist, Gomel City Clinical Hospital No. 1 (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3513-5787>

Conflict of interest: none declared.



Перевязочный материал с галохромным красителем как информационный ресурс в мониторинге раневого процесса

©А.Ю. Григорьян^{1*}, Е.С. Мишина¹, Т.Н. Кудрявцева², С.А. Ефанов², Л.Г. Климова¹,
Б.С. Суковатых¹, Н.Н. Григорьев¹

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Курский государственный университет, Курск, Россия

* А.Ю. Григорьян, *h*-индекс в Scopus 3, Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, grigorjanau@kursksmu.net

Поступила в редакцию 14 апреля 2024 г. Исправлена 4 мая 2024 г. Принята к печати 24 мая 2024 г.

Резюме

Актуальность: На сегодняшний день процент инфицирования чистых ран остается достаточно высоким (2–5%), в связи с этим мониторинг раневого процесса является актуальной задачей современной хирургии.

Цель: Разработка и апробация перевязочного материала с галохромным красителем для определения нагноения чистой раны кожи и мягких тканей.

Материалы и методы: Эксперимент выполнен на 30 крысах породы Вистар, которым моделировали чистую рану и далее укрывали перевязочным материалом, функционализированным галохромным красителем. В ходе эксперимента осуществляли измерение pH раны, площади раневого дефекта, определяли качественный и количественный составы микрофлоры раны. Статистическую обработку проводили с помощью критерия Вилкоксона, критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты: Было выявлено, что исходная площадь ран составляла 253 (248; 257) мм², а pH раневой поверхности – 5,80 (5,55; 5,90). Чистые раны, укрытые перевязочным материалом, не подвергались медикаментозной обработке, что привело к их инфицированию, и вызвало изменение цвета перевязочного материала в среднем на 4 (4; 5) сут. эксперимента. После удаления перевязочного материала отметили, что показатель pH ран находился на уровне 7,79 (7,68; 7,88), а площадь ран – 238 (234,3; 242,5) мм², различия с первыми сутками были статистически достоверными. При анализе степени контаминации ран после удаления перевязочного материала было обнаружено, что в ране содержались аэробные, анаэробные микроорганизмы, и микроскопические грибы, чей уровень статистически значимо превышал предельно допустимый, что также подтверждало развитие инфекционного процесса в ране.

Заключение: Применение перевязочного материала с галохромным красителем, который реагирует изменением цвета в ответ на изменение pH раны, способствует своевременному обнаружению развития инфекционного процесса в ране.

Ключевые слова: галохромный краситель, мониторинг раневого процесса, рана, pH ран

Цитировать: Григорьян А.Ю., Мишина Е.С., Кудрявцева Т.Н. и др. Перевязочный материал с галохромным красителем как информационный ресурс в мониторинге раневого процесса. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):85–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-85-92>

Dressing Material With Halochromic Dye as an Information Source in Wound Healing Monitoring

©Arsen Yu. Grigoryan^{1*}, Ekaterina S. Mishina¹, Tatyana N. Kudryavtseva², Sergey A. Efanov²,
Lyudmila G. Klimova¹, Boris S. Sukovatykh¹, Nikolay N. Grigoriev¹

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Kursk State University, Kursk, Russian Federation

* Arsen Yu. Grigoryan, Scopus *h*-index 3, Kursk State Medical University, ulitsa K. Marksa 3, Kursk, 305041, Russian Federation, grigorjanau@kursksmu.net

Received: April 14, 2024. Received in revised form: May 4, 2024. Accepted: May 24, 2024.

Background: The percentage of clean-wound infection remains fairly high so far: 2% to 5%. Therefore, monitoring wound healing is a critical task in modern surgery.

Objective: To develop and test a dressing material with halochromic dye in order to determine the suppuration of a clean wound of the skin and soft tissues.



Material and methods: The experiment was conducted on 30 Wistar rats: clean wounds were formed and then covered with a dressing soaked in halochromic dye. During the experiment, we measured the pH of the wounds and wound area and determined the qualitative and quantitative composition of the wound microflora. Statistical analysis was conducted using the Wilcoxon test; the level of significance was taken at 0.05.

Results: We found that the initial wound area was 253 (248; 257) mm² and the surface pH, 5.80 (5.55; 5.90). Clean wounds covered with a dressing material were not treated with medication. It led to their infection and a change in the color of the dressing material on average on day 4 (4; 5) of the experiment. After removal of the dressing material, we noted that the pH of the wounds was 7.79 (7.68; 7.88) and the wound area, 238 (234.3; 242.5) mm²; the differences compared with the data on day 1 were statistically significant. When analyzing the degree of wound contamination after removal of the dressing material, we found that the wound contained aerobic and anaerobic microorganisms and microscopic fungi, the level of which statistically significantly exceeded the maximum permissible level, confirming development of the wound infection.

Conclusions: The use of a dressing material with halochromic dye, which changes its color in response to the pH of the wound, facilitates timely detection of the development of the wound infection.

Keywords: halochromic dye, wound healing monitoring, wound, pH of wounds

Cite this article as: Grigoryan AY, Mishina ES, Kudryavtseva TN, et al. Dressing material with halochromic dye as an information source in wound healing monitoring. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):85–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-85-92>

Актуальность

Частота гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей достигает 30–35% в структуре стационаров хирургического профиля. Кроме того, нагноение ран после плановых операций встречается в 2–5% случаев [1, 2]. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу раневых дефектов составляет 35–60% [3, 4].

Непрерывный мониторинг раны является одной из стратегий, позволяющей минимизировать тяжесть инфекции и оперативно менять терапевтическую помощь после диагностики инфекции [5].

Кроме того, распространение резистентности к противомикробным препаратам требует использования устройств для лечения хронических ран, которые могут взаимодействовать с раневым экссудатом и сигнализировать об инфекции с помощью немедленных визуальных эффектов [6].

Таким образом, важной составляющей в лечении раны является ее мониторинг, для этих целей разрабатываются биосенсоры и нанодатчики, обеспечивающие непрерывное наблюдение за физико-химическими и биологическими процессами, происходящими в ране [5, 7].

В аспекте обнаружения бактериальной инфекции источником для поиска может явиться уникальная микросреда бактерий (рН, токсины, ферменты и т. д.) [8, 9]. Например, кислотность является результатом гликометаболизма большинства патогенов и широко используется для определения бактериальных инфекций, при этом одним из вариантов непрерывного неинвазивного контроля рН раны является использование перевязочных материалов, функционализированных галохромными красителями [10, 11]. Такие перевязочные материалы способны к обратному изменению цвета, в зависимости от рН раны.

Впервые немецкими учеными (G.J. Mohr, S. Trupp, A. Schulz, T. Doussineau) были разработаны нанодатчики, обеспечивающие надежный и непрерывный мониторинг рН. Наносенсоры рН получены путем

ковалентной иммобилизации индикаторных красителей на различных типах полимерных частиц. Дополнительные эталонные красители позволяют ратиметрически и количественно определять изменения сигнала [12, 13].

В последние годы резко вырос спрос на разработку миниатюрных датчиков. Особое внимание уделяется датчикам, встроенным в текстильные ткани. Они портативны, легки и являются лучшими кандидатами для мониторинга биометрических параметров. Возможность интеграции химических датчиков в текстиль открыла новые рынки умной одежды [7].

Цель исследования

Разработка и апробация перевязочного материала с галохромным красителем для определения нагноения чистой раны кожи и мягких тканей.

Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования была выполнена в лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии на базе НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета на 30 крысах породы Вистар, массой 180–200 г, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N123. Исследование было одобрено и выполнялось под наблюдением регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 05.11.2013 г.). Для исследования отбирали животных без внешних признаков заболевания, прошедших карантин в виварии экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г. Курск). Все животные содержались в одинаковых условиях на стандартном пищевом рационе [14].

Моделирование чистой раны проводили в стерильных условиях под ингаляционным масочным наркозом изофлураном 2,5 об.% со скоростью потока

0,8 л/мин (R540, RWD Life Sciences, Китай) следующим образом: на предварительно выбритом участке спины крысы иссекался кожно-подкожный лоскут размером 16×16 мм (таким образом площадь раны составляла 253 (248; 257) мм²); при необходимости выполняли гемостаз путем прижатия к кровоточащему участку тупфера, после чего рану укрывали перевязочным материалом, который был предварительно окрашен галохромным соединением. Поверх раны фиксировалась шлейка SciCat H-201 (прозрачная) (НПК SciCat, Россия) для защиты раны от внешнего воздействия (рис. 1), при этом сохранялась возможность самоконтаминации раневой поверхности за счет миграции в область раневого дефекта микрофлоры присутствующей на окружающей рану коже, что в конечном итоге приводило к инфицированию и нагноению раны, которое нами фиксировалось на основании изменения цвета перевязочного материала.

В ходе эксперимента выполняли рН-метрию раневого дефекта с помощью рН-метра «рН Bluetooth YY-1031». Измерения проводили в момент формирования раны до ее укрытия перевязочным материалом, второй раз рН раны измеряли после того, как отмечали изменение цвета перевязочного материала.

Площадь ран измеряли с помощью мобильного приложения LesionMeter (программа зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности РФ 2020664636, правообладатель межрегиональная общественная организация «Ассоциация флебологов России»).

После визуальной фиксации изменения цвета перевязочного материала мы оценивали внешний вид раны, измеряли рН и для качественной и количественной оценки обсемененности раневой поверхности микроорганизмами осуществляли забор материала раны после выведения животного из эксперимента, данное исследование проводили методом масс-спектрометрии микробных маркеров с помощью: газового хроматографа с масс-селективным детектором «Маэстро» ГХ 7820 (хроматограф) Agilent 5975

(детектор) (ООО «ИНТЕРАБ», Россия), число микроорганизмов выражали в 10⁵ клеток/грамм.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и Statistica версия 13 (TIBCO Software Inc., США, 2017 г.). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова проводили контроль на соответствие полученных данных нормальному распределению. Учитывая тот факт, что полученные вариационные ряды не подчинялись законам нормального распределения, количественные признаки описывали как медиану, 25 и 75 перцентили (Me (25;75)) и для сравнения полученных данных применили непараметрический критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Использованный в настоящем исследовании синтетический субстантивный галохромный краситель стильбенового ряда был получен в научно-исследовательской лаборатории органического синтеза Курского государственного университета азосочетанием бисдиазотированной 4,4'-диаминостильбен-2,2'-дисульфокислоты с двумя молями 2-метоксифенола.

Структура и чистота синтезированного соединения подтверждены методом хромато-масс-спектрометрии (Liquid chromatography-mass spectrometry) и ИК-спектроскопии. Синтезированным соединением был окрашен бинт медицинский из нетканого материала с неосыпающимся краем (ТУ 9393-015-44881728-2012) по методике крашения прямыми красителями.

Окрашенный бинт был исследован на устойчивость окраски к действию солевых растворов, имитирующих пот и плазму крови. Состав раствора, имитирующего пот, готовили согласно ГОСТ 9733.6 (Метод I). В качестве раствора, имитирующего плазму крови, использовали стандартный раствор Рингера для инфузий.

Наличие мутагенного, митозмодифицирующего и токсического эффектов оценивалось по отношению

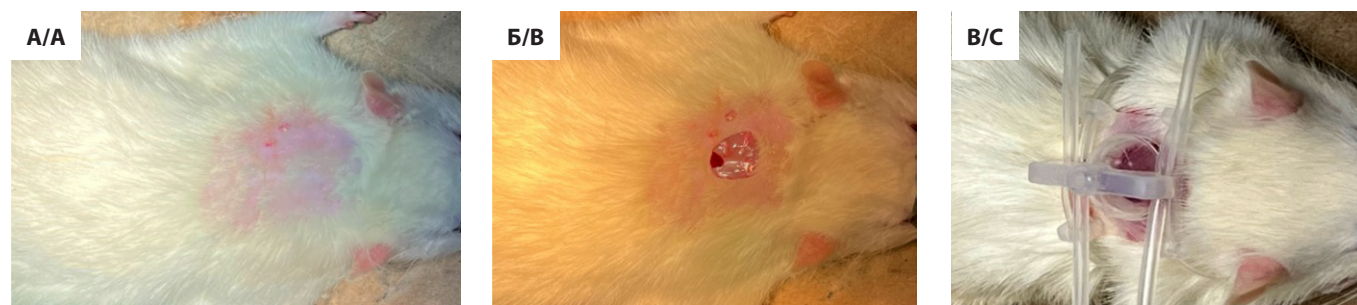


Рисунок 1. Моделирование раны. А. В месте формирования раневого дефекта удалена шерсть. Б. Сформирован дефект кожи размером 16×16 мм. В. Поверх раны на крысу надета шлейка SciCat H-201

Figure 1. Wound modeling. A. The fur at the site of the wound defect was removed. B. A 16 × 16 mm skin defect was formed. C. The rat had a SciCat H-201 harness over the wound

к клеткам меристемы растения *Allium cepa* (*Allium test*), который считается эталонным тест-объектом в современных исследованиях. *Allium test* является относительно простым, быстрым и чувствительным методом анализа мутагенности, митотоксичности и токсичности и, в силу высокой корреляции результатов, используется как альтернатива генотоксикологическим тестам на лабораторных животных [15].

Результаты

При измерении pH вновь сформированной кожной раны было выявлено, что показатель составлял 5,80 (5,55; 5,90) (рис. 2).



Рисунок 2. Показатели pH вновь сформированной раны
Figure 2. pH of a newly formed wound



Рисунок 3. А. Изменение цвета перевязочного материала в области раны. Б. Внешний вид раны на 4-е сутки. В. Внешний вид раны на 5-е сут.

Figure 3. A. Change in the color of the dressing material in the wound area. B. Wound appearance on day 4. C. Wound appearance on day 5

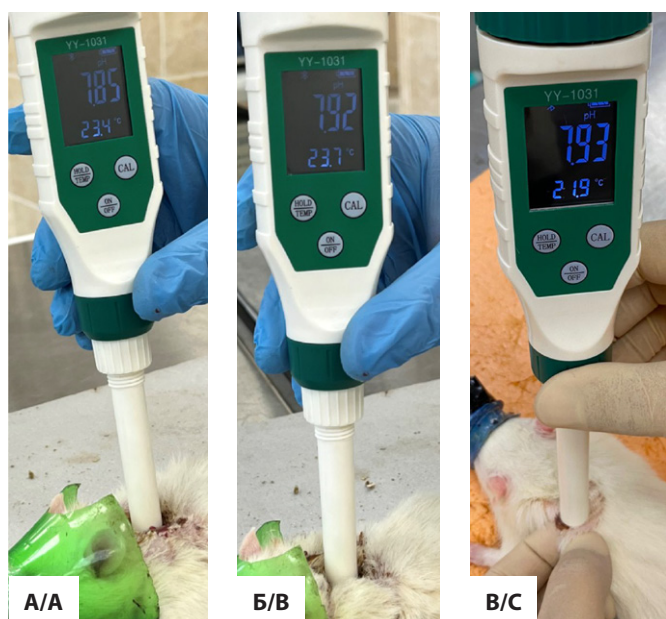


Рисунок 4. Показатели pH раны при удалении перевязочного материала после изменения его цвета. А. На 3-и сутки. Б. На 4-е сутки. В. На 5-е сутки.

Figure 4. pH of the wound during removal of the dressing material following a change in its color. A. Day 3. B. Day 4. C. Day 5

В процессе наблюдения за изменением цвета перевязочного материала с галохромным красителем, которым были укрыты раны, отмечали изменение его цвета в среднем на 4 (4; 5) сут. (4 раза на 3-и сут., 14 раз на 4-е сут., 12 раз на 5-е сут.) (рис. 3).

В связи с тем, что перевязочный материал с галохромным красителем, которым была укрыта рана, не обладал противомикробной активностью с течением времени происходила самоконтаминация раны, что и привело к ее инфицированию и изменению цвета перевязочного материала. При удалении с раны перевязочного материала после изменения его цвета нами была проведена повторная pH-метрия раневого ложа (рис. 4), которая показала, что pH ран (по внешнему виду соответствующих инфицированным ранам) составила 7,79 (7,68; 7,88), при этом площадь ран составила в среднем 238 (234,3; 242,5) мм² (рис. 5), различия с исходными значениями площади ран и pH были статистически значимыми ($p=0,000002$).

После выведения экспериментальных животных из эксперимента участок раны был отобран для качественной и количественной оценки обсемененности раневой поверхности микроорганизмами (табл.).

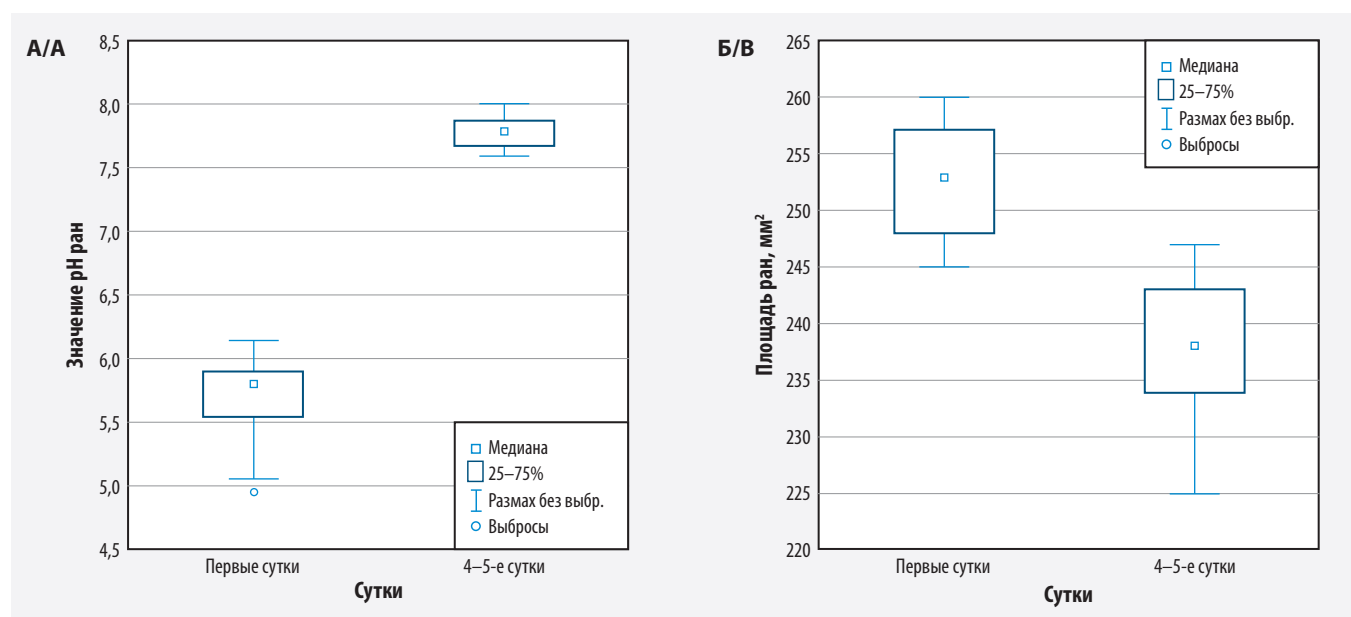


Рисунок 5. А. Динамика pH ран. Б. Динамика площади ран
Figure 5. A. Dynamics of wound pH. B. Dynamics of wound area

Таблица
Анализ микробиоты методом масс-спектрометрии микробных маркеров
Table

Microbiota analysis using mass spectrometry of microbial markers

Наименование микроорганизмов	Допустимый уровень	4–5-е сутки	
		10 ⁵ клеток/грамм (Ме (25; 75))	Частота обнаружения (%)
Кокки, бациллы			
Enterococcus spp.	266	591 (417; 1748)*	100
Streptococcus mutans (анаэробные)	645	1909 (1505; 3352)*	100
Staphylococcus aureus	242	358 (188; 773)*	100
Анаэробы			
Clostridium spp. (группа C. tetani)	225	551 (378; 1191)*	100
Clostridium difficile	275	4850 (3893; 7873)*	100
Clostridium ramosum	1484	6047 (4192; 6339)*	100
Eubacterium spp.	3564	8539 (5874; 9829)*	100
Peptostreptococcus anaerobius	0	94 (0; 649)*	70
Propionibacterium spp.	0	122 (54; 193)*	76,7
Актинобактерии			
Nocardia spp.	53	126 (39; 174)	60
Грамотрицательные палочки			
Kingella spp.	12	86 (70; 130)*	100
Грибы, дрожжи			
Микр грибы, кампестерол	78	1528 (1237; 2824)*	100
Микр грибы, ситостерол	177	1358 (1207; 3263)*	100

Прим.: * – $p < 0,05$

Note: *, $P < .05$

В результате проведенного исследования были получены следующие результаты, в 100% случаев в ране обнаруживали следующие штаммы микроорганизмов, уровень которых превышал предельно допустимый: Enterococcus spp., Streptococcus mutans

(анаэробные), Staphylococcus aureus, Clostridium spp. (группа C. tetani), Clostridium difficile, Clostridium ramosum, Eubacterium spp., Kingella spp., микр. грибы (кампестерол и ситостерол). В 60% и более (до 77%) наблюдений обнаруживали следующие штаммы

микроорганизмов, уровень которых превышал предельно допустимый: *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium* spp., *Nocardia* spp.

Из данных, представленных в таблице, следует, что за исключением *Nocardia* spp., в отношении остальных штаммов-микроорганизмов различия между допустимым уровнем и уровнем обсемененности ран на 4–5-е сут. были статистически значимыми, что свидетельствовало не только о развитии инфекционного процесса в исходно чистой ране, но и о присутствии в ране ассоциаций микроорганизмов и это необходимо учитывать при выборе способа лечения.

Обсуждение

На наш взгляд, применение перевязочных материалов с реверсивной цветовой индикацией является перспективным направлением в хирургии. Повязки, способные менять цвет при контакте с раневым отделяемым с определенным рН среды, позволяют своевременно обратить внимание медицинского персонала на пациента и принять соответствующие меры по смене повязки и коррекции лечения.

Полученные нами результаты по применению перевязочного материала с галохромным красителем как информационного ресурса в мониторинге раневого процесса показали высокую информативность данного метода. В нашем исследовании акцент сделан на сдвиге рН среды в щелочную сторону, который происходил в результате мультипликации микроорганизмов в исходно чистой ране за счет ее самоконтаминации, что в конечном итоге привело к ее инфицированию. Ориентируясь на изменения цвета перевязочного материала, нами сделан вывод о развитии инфекционного процесса в ране, что было подтверждено на основании рН-метрии, а также качественного и количественного анализов видового состава микроорганизмов в ране.

Проведенные нами исследования и полученные результаты соотносятся с данными С. Brooker и G. Tronci (2023), которые изготовили раневое покрытие, где в качестве галохромного красителя, иммобилизованного на гидрогеле на основе коллагена, был взят бромтимоловый синий [5]. Произведенное таким образом раневое покрытие было успешно апробировано авторами для лечения и мониторинга хронических ран.

В отличие от представленного примера, мы пошли по пути технологически более простого способа функционализации готовых перевязочных материалов субстантивными красителями [16].

Преимуществом такого метода является его универсальность, поскольку имеется широкий выбор готовых перевязочных материалов, которые в той или иной форме применяются на всех этапах лечения ран. Кроме того, выбранный метод позволяет сохра-

нить исходные гигиенические свойства перевязочного материала. Очевидным условием является биологическая безопасность используемого галохромного красителя при условии удовлетворительной стабильности связи красителя с материалом.

В условиях исследования по ГОСТу 9733.6 (Метод I) материал показал высокую устойчивость окраски, что позволяет говорить о его низкой миграции в ткани раны.

Мутагенный, митозмодифицирующий и токсический эффекты по отношению к клеткам меристемы растения *Allium cepa* (*Allium test*) обработанного материала сопоставимы с эффектом от материалов, обработанных бриллиантовым зеленым и метиленовым синим.

Заключение

Применение разработанного нами галохромного красителя, иммобилизованного на перевязочном материале, эффективно и своевременно дает информацию об усугублении течения раневого процесса, о заживлении раны вследствие мультипликации микроорганизмов и, в конечном итоге, о развитии инфекционного процесса в исходно чистой ране, что было подтверждено в нашем исследовании.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

А.Ю. Григорьян, Т.Н. Кудрявцева

Синтез красителя и функционализация перевязочного материала: С.А. Ефанов

Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы

Проведение статистического анализа: А.Ю. Григорьян, С.А. Ефанов

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Author contributions

Concept and design: Grigoryan, Kudryavtseva

Dye synthesis and dressing material functionalization: Efanov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors

Statistical analysis: Grigoryan, Efanov

Manuscript drafting and revising: All authors

Литература/References

1. Burnham JP, Kollef MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(2):113–119. PMID: 29278528. PMCID: PMC6200137. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000431>
2. Golan Y. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2019;68(Suppl 3):S206–S212. PMID: 30957166. PMCID: PMC6451992. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz004>
3. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А. и др. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(5):43–50. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).43-50](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50)
4. Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, et al. Development of antibiotic resistance in the aspect of outpatient services. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(5):43–50. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).43-50](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50)

4. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Амбулаторная хирургия*. 2019;(1–2):146–152. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152>
5. Katorkin SE, Bystrov SA, Lisin OE, Rozanova AA, Bezborodov AI. Evaluation of the efficacy of modern wound care dressings in the complex treatment of purulent wounds. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;(1–2):146–152. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152>
6. Brooker C, Tronci G. A collagen-based theranostic wound dressing with visual, long-lasting infection detection capability. *Int J Biol Macromol*. 2023;236:123866. PMID: 36870632. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123866>
7. Bazbouz MB, Tronci G. Two-layer electrospun system enabling wound exudate management and visual infection response. *Sensors (Basel)*. 2019;19(5):991. PMID: 30813559. PMCID: PMC6427107. <https://doi.org/10.3390/s19050991>
8. Trovato V, Sfameni S, Rando G, et al. A review of stimuli-responsive smart materials for wearable technology in healthcare: retrospective, perspective, and prospective. *Molecules*. 2022;27(17):5709. PMID: 36080476. PMCID: PMC9457686. <https://doi.org/10.3390/molecules27175709>
9. Gupta A, Mumtaz S, Li CH, Hussain I, Rotello VM. Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials. *Chem Soc Rev*. 2019;48(2):415–427. PMID: 30462112. PMCID: PMC6340759. <https://doi.org/10.1039/c7cs00748e>
10. Chen J, Andler SM, Goddard JM, Nugen SR, Rotello VM. Integrating recognition elements with nanomaterials for bacteria sensing. *Chem Soc Rev*. 2017;46(5):1272–1283. PMID: 27942636. PMCID: PMC5339056. <https://doi.org/10.1039/c6cs00313c>
11. Yan Z, Shi P, Ren J, Qu X. A “sense-and-treat” hydrogel used for treatment of bacterial infection on the solid matrix. *Small*. 2015;11(41):5540–5544. PMID: 26313759. <https://doi.org/10.1002/smll.201501958>
12. Wang XD, Meier RJ, Wolfbeis OS. Fluorescent pH-sensitive nanoparticles in an agarose matrix for imaging of bacterial growth and metabolism. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2013;52(1):406–409. PMID: 23047845. <https://doi.org/10.1002/anie.201205715>
13. Doussineau T, Trupp S, Mohr GJ. Ratiometric pH-nanosensors based on rhodamine-doped silica nanoparticles functionalized with a naphthalimide derivative. *J Colloid Interface Sci*. 2009;339(1):266–270. PMID: 19679316. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2009.07.044>
14. Mohr GJ, Trupp S, Schulz A, Doussineau T. Nanosensors for biotechnological and medical research. *tm – Technische Messen*. 2010;77(3). (In German). <https://doi.org/10.1524/teme.2010.0020>
15. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):245–257. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257>
16. Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research of the conduct. Part II. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):245–257. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257>
17. de Almeida ÉJR, Dilarri G, Corso CR. Evaluation of the toxicity of azo dyes by *Allium cepa* and study to remove these compounds in aqueous solution by *Saccharomyces cerevisiae*. In: Bidoia E, Montagnoli R, eds. *Toxicity and Biodegradation Testing*. Humana Press; 2018:297–309.
18. Ефанов С.А., Кудрявцева Т.Н., Григорьян А.Ю., Кузнецов Д.Н., Климова Л.Г., Кометиани И.Б. Исследование индикаторных свойств и биологической активности целлюлозных перевязочных материалов, окрашенных галохромными азопроизводными стильбенового ряда. *Известия высших учебных заведений. Технология текстильной промышленности*. 2023;(6):91–99.
19. Efanov SA, Kudryavtseva TN, Grigoryan AY, Kuznetsov DN, Klimova LG, Kometiani IB. Study of indicator properties and biological activity of cellulose dressing materials dyed with halochrome azo derivatives of the stilbene series. *Proceedings of Higher Education Institutions. Textile Industry Technology*. 2023;(6):91–99. (In Russ.).

Сведения об авторах

Григорьян Арсен Юрьевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Мишина Екатерина Сергеевна, к. м. н., доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Кудрявцева Татьяна Николаевна, к. х. н., руководитель научно-исследовательской лаборатории органического синтеза, Курский государственный университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1009-3004>

Ефанов Сергей Анатольевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза, Курский государственный университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5971-0654>

Климова Людмила Григорьевна, к. м. н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7171-7744>

Суковатых Борис Семенович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Григорьев Николай Николаевич, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4102-1516>

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта
Российского научного фонда № 23-25-00021,
<https://rscf.ru/project/23-25-00021/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Arsen Yu. Grigoryan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Ekaterina S. Mishina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Tatyana N. Kudryavtseva, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Research Laboratory of Organic Synthesis, Kursk State University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1009-3004>

Sergey A. Efanov, Senior Researcher, Research Laboratory of Organic Synthesis, Kursk State University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5971-0654>

Lyudmila G. Klimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7171-7744>

Boris S. Sukovatykh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the General Surgery Department, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Nikolay N. Grigoriev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgical Diseases, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4102-1516>

Funding:

The study was supported by grant No. 23-25-00021 from the Russian Science Foundation (<https://rscf.ru/project/23-25-00021/>).

Conflict of interest: none declared.



Комплексная оценка децеллюляризированной пульпы зуба в качестве нового биоматериала для регенерации пульпо-дентинного комплекса

©К.И. Мелконян*, Т.В. Русинова, Е.С. Запорожская-Абрамова, Е.А. Солоп, И.И. Карташевский, С.А. Кнышова, О.Н. Рисованная

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* К.И. Мелконян, *h*-индекс в Scopus 3, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, cnil.ksma@yandex.ru

Поступила в редакцию 11 апреля 2024 г. Исправлена 21 мая 2024 г. Принята к печати 14 июня 2024 г.

Резюме

Цель исследования: Разработка детергентно-энзиматического метода получения децеллюляризированного каркаса пульпы зуба и оценка его качества для использования в регенеративной эндодонтии.

Материалы и методы: Основой для создания биоматериала и получения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) была пульпа зуба третьих моляров, удаленных по ортодонтическим показаниям у пациентов в возрасте от 14 до 18 лет. Образцы пульпы подвергались детергентно-энзиматической обработке для получения децеллюляризированного каркаса. Оценка пролиферативной активности и жизнеспособности МСК пульпы зуба после культивирования с каркасом пульпы зуба осуществлялась с помощью окрашивания трипановым синим и ХТТ-теста. Для оценки тканевой реакции проводилась подкожная имплантация нативной и децеллюляризированной пульпы зуба крысам линии Вистар, на 7-е и 14-е сут. осуществляли эксплантацию образцов для окрашивания гематоксилин-эозином.

Результаты: Результаты детергентно-энзиматической обработки пульпы зуба показали отсутствие ядерного материала, при этом гистоархитектоника пульпы зуба незначительно нарушалась. Содержание ДНК в образцах децеллюляризированного каркаса составило $22,79 \pm 2,1$ нг/мг ткани, количество ДНК в нативных образцах – $78,5 \pm 5,4$ нг/мг ткани. По результатам ХТТ-теста не было установлено цитотоксичности децеллюляризированного каркаса по отношению к МСК. Биоптаты крыс, которым была имплантирована децеллюляризированная пульпа зуба, характеризовались отсутствием признаков воспаления.

Заключение: Полученные результаты позволят в дальнейшем создать биоматериал, который послужит основой тканеинженерной конструкции пульпы зуба и может быть использован для регенерации пульпо-дентинного комплекса.

Ключевые слова: регенерация пульпы зуба, децеллюляризированная пульпа зуба, регенерация пульпо-дентинного комплекса, регенеративная эндодонтия, регенеративная медицина, децеллюляризация

Цитировать: Мелконян К.И., Русинова Т.В., Запорожская-Абрамова Е.С. и др. Комплексная оценка децеллюляризированной пульпы зуба в качестве нового биоматериала для регенерации пульпо-дентинного комплекса. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):93–100. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-93-100>

Comprehensive Evaluation of Decellularized Dental Pulp as a New Biomaterial for Regeneration of the Pulp-Dentin Complex

©Karina I. Melkonian*, Tatyana V. Rusinova, Ekaterina S. Zaporozhskaya-Abramova, Elizaveta A. Solop, Igor I. Kartashevskiy, Sofiya A. Knyshova, Olga N. Risovannaya

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Karina I. Melkonian, Scopus *h*-index 3, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, cnil.ksma@yandex.ru

Received: April 11, 2024. Received in revised form: May 21, 2024. Accepted: June 14, 2024.

Abstract

Objective: To develop a detergent-enzymatic method and evaluate the quality of a decellularized pulp scaffold for regenerative endodontics.

Materials and methods: Biomaterial and mesenchymal stem cells (MSCs) were derived from dental pulp that was obtained following third molar extraction indicated for orthodontic reasons in patients aged 14-18 years. The detergent-enzymatic method enabled to obtain a decellularized scaffold from pulp samples. The proliferative activity and viability of dental pulp-derived MSCs were



assessed using trypan blue staining and XTT assay. To assess tissue response, Wistar rats underwent subcutaneous implantation of native and decellularized dental pulp. Explanted samples were stained with hematoxylin-eosin on days 7 and 14.

Results: The detergent-enzymatic treatment of the dental pulp demonstrated the absence of nuclear material, whereas the histoarchitecture of the dental pulp was disturbed. The DNA content in the sample of the decellularized scaffold was 22.79 ± 2.1 ng/mg of tissue; the amount of DNA in the native sample was 78.5 ± 5.4 ng/mg of tissue. According to XTT assay results, no cytotoxicity of the decellularized scaffold against MSCs was found. Biopsy specimens of the rats with implanted decellularized dental pulp were characterized by no signs of inflammation.

Conclusions: The study results will enable to create a biomaterial that can be the base of a tissue-engineered structure of the dental pulp and be used for the regeneration of the pulp-dentin complex.

Keywords: dental pulp regeneration, decellularized dental pulp, dentin-pulp complex regeneration, regenerative endodontics, regenerative medicine, decellularization

Cite this article as: Melkonian KI, Rusinova TV, Zaporozhskaya-Abramova ES, et al. Comprehensive evaluation of decellularized dental pulp as a new biomaterial for regeneration of the pulp-dentin complex. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):93–100. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-93-100>

Введение

Пульпа зуба является составной частью пульпо-дентинного комплекса и выполняет важные функции для поддержания целостности и жизнеспособности зуба, в частности, обеспечивает чувствительность и питание зуба, способствует образованию дентина в случае повреждения, а также является главным источником мезенхимальных стволовых клеток (МСК), благодаря которым и происходит регенерация тканей [1–3]. Около 48% людей в мире имеют эндодонтические патологии, большая часть которых приходится на заболевания пульпы зуба. Распространенными заболеваниями пульпы зуба являются пульпит и некроз пульпы, которые могут быть вызваны травмой, кариесом зуба или ятрогенными причинами [2]. При традиционном лечении данных заболеваний обычно удаляют поврежденную пульпу и осуществляют obturation каналов зуба синтетическими стоматологическими материалами [4, 5]. Данная манипуляция часто приводит к потере большинства биологических функций зуба, который впоследствии становится восприимчивым к инфекциям и повреждениям из-за отсутствия регенерационного потенциала, который ранее обеспечивали МСК пульпы. Несмотря на отсутствие клинической симптоматики, витальность зуба не восстанавливается [6]. В связи с этим идет активный поиск альтернативных методов лечения заболеваний пульпы и развитие регенеративной эндодонтии.

Регенеративная эндодонтия представляет собой одну из самых сложных и передовых тем в регенеративной стоматологии, целью которой является внедрение альтернативных вариантов классических стратегий лечения обратимых форм воспаления пульпы [7–14]. Наиболее перспективным направлением является использование различного рода тканевых каркасов. Идеальный каркас должен быть биосовместимым, нецитотоксичным, оставаться стабильным и обеспечивать клеточную поддержку, васкуляризацию, не должен вызывать воспалительную реакцию [9–15]. Многообещающим является использование биологических каркасов, состоящих из внеклеточного матрикса (ВКМ), полученных в результате

децеллюляризации тканей [2–10]. ВКМ обеспечивает не только механическую поддержку клеток, но также действует как регулирующий фактор во многих биологических процессах, таких как воспаление, ангиогенез, ремоделирование и регенерация. На данный момент существуют исследования, которые посвящены разработке различных подходов к созданиюдецеллюляризованных каркасов пульпы зуба [11–13]. Самыми распространенными методамидецеллюляризации пульпы являются физические, химические и детергентно-энзиматические. Однако они требуют дальнейшей оптимизации, так как при использовании «агрессивной»децеллюляризации полученный каркас обладает цитотоксичностью из-за высокой концентрации остаточных реагентов, а при «мягкой»децеллюляризации наблюдается иммунный ответ на алло- и ксеногенные компоненты имплантируемых материалов [16].

Цель

Разработка детергентно-энзиматического метода получениядецеллюляризованного каркаса пульпы зуба и оценка его качества для использования в регенеративной эндодонтии.

Материалы и методы

Пульпа зуба была получена при удалении третьих моляров у пациентов в возрасте от 14 до 18 лет ($n=37$) по ортодонтическим показаниям после получения информированного согласия пациента или его законного представителя. После удаления зуб промывали фосфатно-солевым буфером и просушивали. Для сохранения структурной целостности пульпы зуба экстирпацию проводили путем раскалывания зуба, после пульпу зуба замораживали и хранили при -80°C не более 6 мес. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

Детергентно-энзиматическаядецеллюляризация проводилась с помощью пошаговой обработки пульпы зуба растворами ферментов и детергентов в соотношении 1:10. Образцы обрабатывали раствором Трипсина-Версена (БиолоТ, Россия) при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ на шейкере-инкубаторе Excella E24 (New

Brunswick, Канада) при 150 оборотах в мин в течение 6 ч, со сменой растворов через каждые 2 ч; последовательно двукратно воздействовали на шейкере PSU-10i (Biosan, Латвия) при 100 оборотах в мин растворами 1%-го Тритона X-100 (Sigma-Aldrich, США) в течение 3 ч и 4%-м раствором дезоксихолата натрия (Sigma-Aldrich, США) в течение 3 ч. Далее образцы промывали дистиллированной водой и обрабатывали свиной панкреатической ДНКазой (Sigma-Aldrich, США) в течение 4 ч при температуре +37 °С на шейкере-инкубаторе Excella E24 (New Brunswick, Канада) при 150 оборотах в мин. Общее время обработки образцов пульпы составило 22 ч.

Оценка сохранности гистологической структуры после децеллюляризации проводилась путем окрашивания гематоксилин-эозином нативных и обработанных образцов пульпы зуба.

Количественное определение содержания ДНК в нативном образце пульпы зуба и в разработанном децеллюляризованном каркасе выполняли на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США) с использованием набора реагентов «DNeasy Blood & Tissue Kit» (Qiagen, Швеция) по протоколу фирмы-изготовителя.

Для проведения теста на цитотоксичность были выделены МСК из пульпы зуба. Для этого измельчали нативную пульпу, взятую из зуба с несформированной апикальной частью (n=2) и инкубировали в 0,1%-м растворе коллагеназы I-го типа (STEMCELL, Канада), полученную клеточную суспензию центрифугировали, осадок ресуспендировали в полной питательной среде (ППС) и высевали на клеточные флаконы. Дальнейшее культивирование клеток осуществлялось в CO₂-инкубаторе Galaxy 170S (New Brunswick, Канада) при температуре 37 °С со сменой ППС каждые 3 дня.

Чтобы оценить метаболическую и пролиферативную активность клеток в присутствии разработанного каркаса пульпы *in vitro* использовали ХТТ-тест (Biological Industries, Израиль) – колориметрический метод с использованием соли тетразолия ХТТ (2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-сульфопенил)-2Н-тетразолий-5-карбоксанид), которая образует стойко окрашенный формазан при взаимодействии с продуктами метаболизма дыхательной цепи. МСК пульпы зуба инкубировали в течение суток с децеллюляризованным каркасом пульпы (10 тыс. клеток на лунку). Положительным контролем служила суспензия МСК пульпы зуба в ППС, отрицательным контролем только ППС. В ячейки 96-луночного планшета вносили по 100 мкл исследуемой суспензии и добавляли 50 мкл реакционного раствора. Инкубировали в течение 4 ч при +37 ° в CO₂-инкубаторе Galaxy 170S (New Brunswick, США). Измерения проводили с помощью многофункционального микропланшетного ридера FilterMax F5 (Molecular Devices, США) на длине волны 450 нм.

Оценка жизнеспособности МСК после культивирования в течение 48 ч в 6-луночном планшете с каркасом пульпы зуба проводилась с помощью окрашивания пробы 0,4%-м трипановым синим (Sigma Aldrich, США) в соотношении 1:1. Контролем служила культура МСК в ППС, подсчет количества живых и мертвых клеток проводили в камере Горяева (Минимед, Россия). Количество живых и мертвых клеток (N) в 1 мл ППС подсчитывали по формуле:

$$N = k \times n \times 10^4,$$

где n – количество живых или мертвых клеток, подсчитанных в 25 больших квадратах; k – коэффициент разведения.

Процент жизнеспособности клеток рассчитывали как отношение количества живых клеток к общему количеству клеток. Пролиферативную активность рассчитывали как отношение количества живых клеток к исходному количеству клеток ($1,0 \times 10^5$).

Для оценки местной токсичности разработанного децеллюляризованного каркаса проводилась подкожная имплантация в межлопаточной зоне крыс породы Вистар (n=10) возрастом 6 мес., массой 250±50 г. Животных разделили на контрольную группу с образцами нативной пульпы и на экспериментальную с образцами децеллюляризованной пульпы зуба. На 7-е и 14-е сут. после подкожной имплантации проводили забор материала с прилежащими тканями для исследования гистоморфологической картины. Гистологический анализ включал в себя рутинное окрашивание гематоксилин-эозином. Исследование проводили на нескольких срезах с использованием микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Япония), изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения Olympus cellSens Entry (Olympus, Япония).

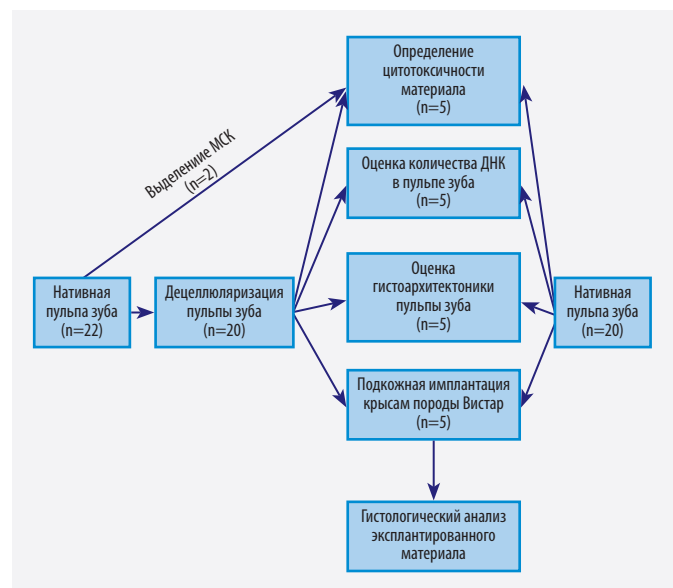


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

Все манипуляции соответствовали требованиям приказа Минздрава России от 23.08.2010 г. №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и Федерального закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999 г.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и GraphPad Prism 6.04. Данные представляли в виде $M \pm S$, где M – среднее арифметическое, S – стандартное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни.

Результаты

Процесс создания каркаса пульпы зуба включал два этапа. На первом этапе производился раскол третьих моляров без кариеса и с различной степенью кариозного повреждения и забор нативной пульпы. Из 50 зубов было получено только 40 образцов, подходящих для дальнейшей обработки, в зубах с сильным кариесом пульпа была гнойной или наблюдалось необратимое воспаление пульпы зуба. В ходе исследования было выявлено, что для получения каркаса пульпы зуба можно

использовать третьи моляры, подвергшиеся слабому кариозному повреждению. Следующим шагом проводили детергентно-энзиматическую децеллюляризацию, в ходе которой были получены каркасы пульпы зуба, при этом специфическая форма сохранялась (рис. 2).

Гистологическая оценка после детергентно-энзиматической обработки пульпы зуба показала отсутствие ядерного материала, при этом гистоархитектоника пульпы зуба значительно нарушалась, но ее тканеспецифическая структура сохранялась (рис. 3).

Количество ДНК в нативных образцах пульпы зуба составило $78,5 \pm 5,4$ нг/мг ткани, содержание ДНК в исследуемых образцах децеллюляризованного каркаса пульпы составило $22,79 \pm 2,1$ нг/мг ткани ($p < 0,05$ по отношению к нативным образцам), что соответствовало требованиям к качеству имплантируемых биологических материалов в отношении количества ДНК – менее 50 нг/мг ткани, по данным Р.М. Старо и соавт. (2011) [17].

Гистологический анализ образцов тканей после подкожной имплантации нативной пульпы и децеллюляризованного каркаса показал, что в образцах

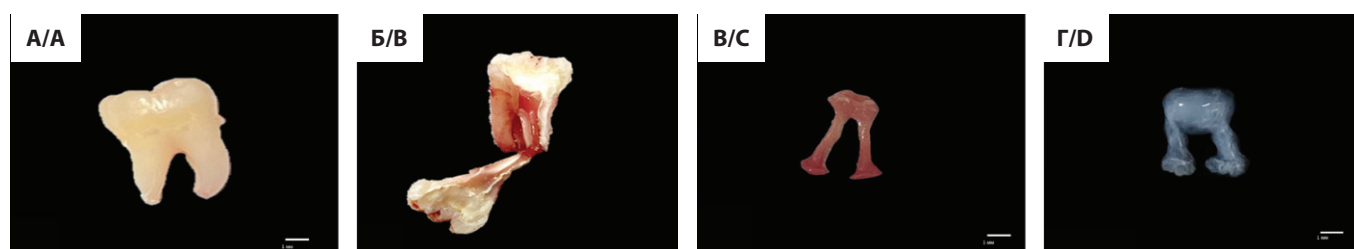


Рисунок 2. Этапы создания децеллюляризованного каркаса пульпы зуба: А – несформированный третий моляр; Б – распил третьего моляра; В – нативная пульпа третьего моляра; Г – пульпа после детергентно-энзиматической децеллюляризации

Figure 2. Making of a decellularized dental pulp scaffold: A, unformed third molar; B, third molar cutting; C, native pulp of the third molar; D, pulp after detergent-enzymatic decellularization

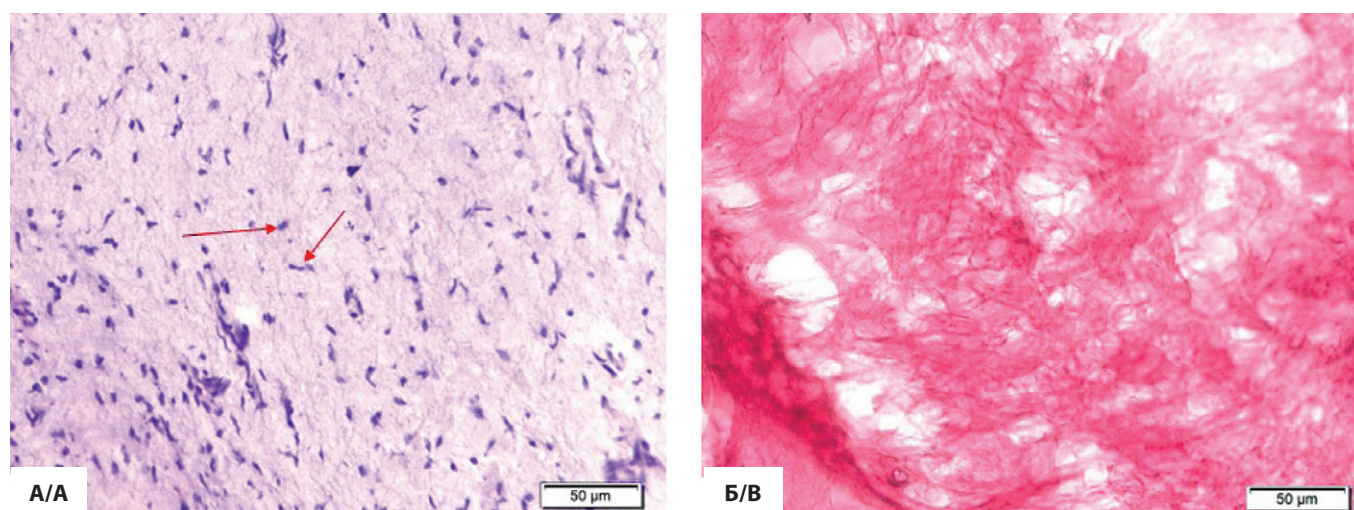


Рисунок 3. Гистологическая структура пульпы зуба: А – нативный образец, стрелками указаны клеточные ядра; Б – пульпа зуба после детергентно-энзиматической децеллюляризации. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 200$

Figure 3. Histological structure of the dental pulp: A, native specimen, arrows indicate cell nuclei; B, dental pulp after detergent-enzymatic decellularization. Hematoxylin-eosin, magnification $\times 200$

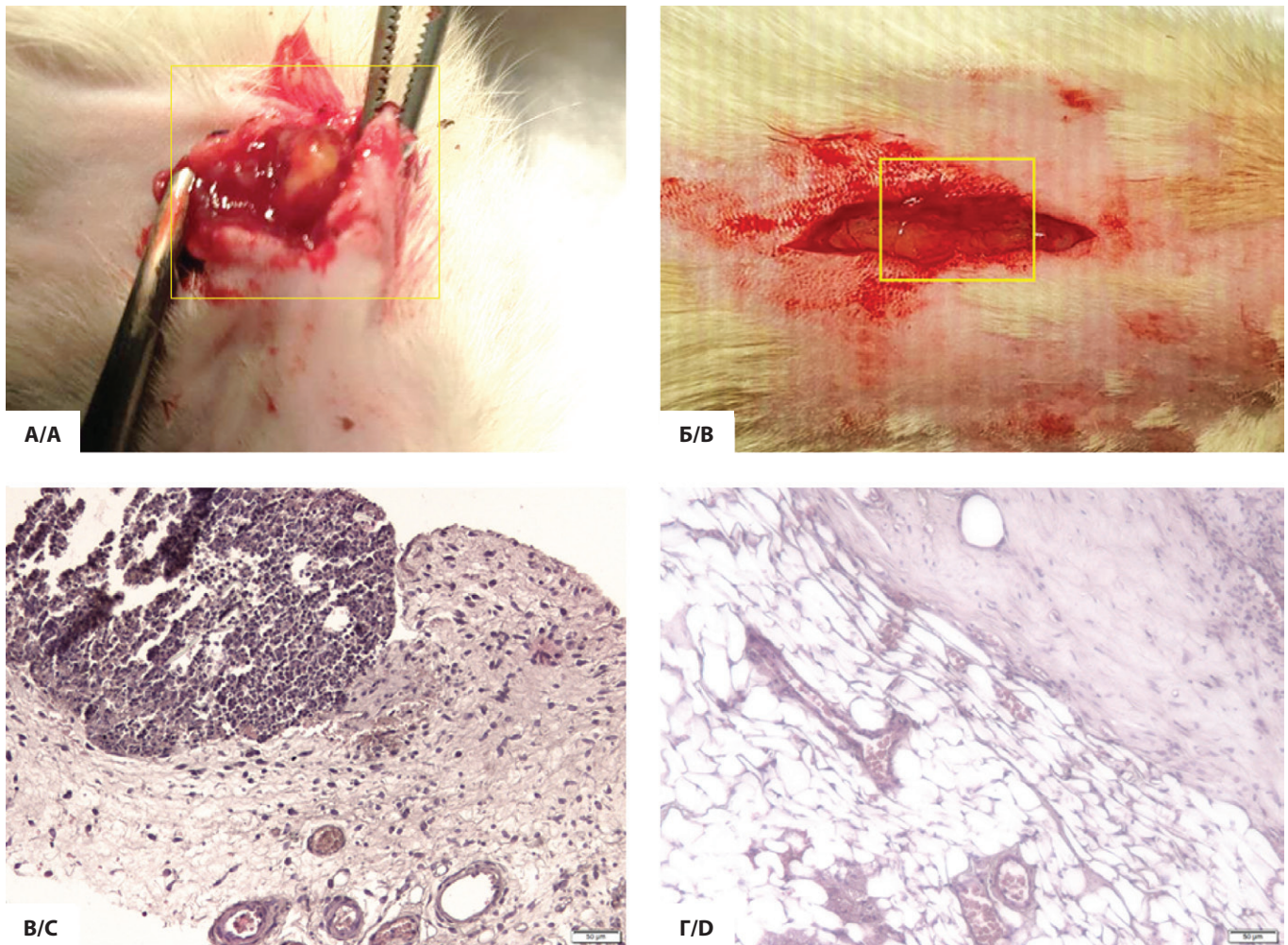


Рисунок 4. Результаты подкожной имплантации на 7-е сут.: А – эксплантация нативной пульпы; Б – эксплантация децеллюляризированной пульпы; В, Г – гистологическая картина эксплантированных образцов нативной и децеллюляризированной пульпы соответственно, окрашивание гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$

Figure 4. Subcutaneous implantation results on day 7: A, native pulp explantation; B, decellularized pulp explantation; C-D, histological pattern of explanted samples of the native and decellularized pulp, respectively. Hematoxylin-eosin, magnification $\times 200$

с нативной пульпой на 7-е сут. присутствовали заметные признаки воспалительной инфильтрации в месте прилежащих тканей и инкапсуляции материала, в частности, образование экссудата вокруг имплантированного материала (рис. 4 А, В). Биоптаты крыс, получивших в качестве имплантата децеллюляризованную пульпу зуба, характеризовались отсутствием признаков воспаления и миграцией клеток в имплантированный каркас (рис. 4 Б, Г).

На 14-е сут. в образцах с нативной пульпой гистологическая картина характеризовалась слабой воспалительной реакцией. Анализ биоптатов с децеллюляризированной пульпой показал достаточную интеграцию образцов в окружающие ткани и отсутствие воспалительной реакции. Таким образом, морфологический анализ полученных данных подтвердил безопасность и биосовместимость разработанного каркаса пульпы зуба.

По результатам ХТТ-теста, значения которого представлены на рисунке 5, децеллюляризированный каркас не проявлял цитотоксичность по отношению

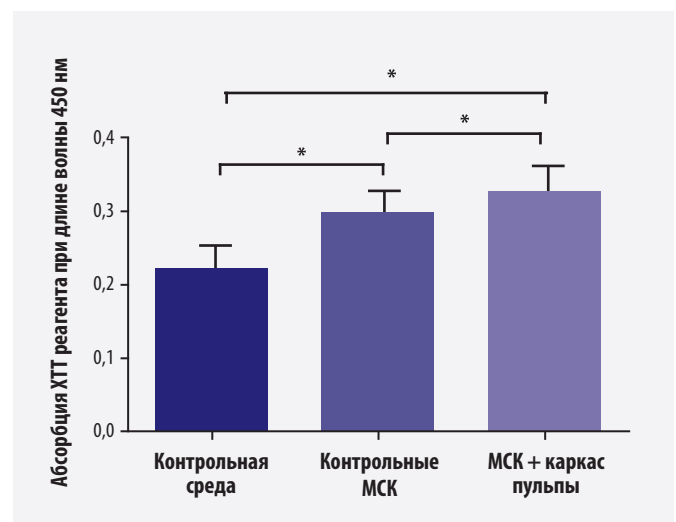


Рисунок 5. Результаты колориметрического метода с использованием соли тетразолия ХТТ. МСК – мезенхимальные стволовые клетки, * – $p < 0,05$

Figure 5. Results of the colorimetric method using tetrazolium salt XTT. MСК, mesenchymal stem cells; *, $P < .05$

к МСК. При этом МСК при совместном культивировании с каркасом пульпы зуба продемонстрировали значимо более высокие значения ХТТ-теста, чем контрольные образцы ($p < 0,05$), что может косвенно свидетельствовать о положительном влиянии децеллюляризованного каркаса на метаболическую активность клеток.

Оценка жизнеспособности МСК после 48 ч культивирования с каркасом пульпы показала, что в 1 мл исследуемой суспензии было $82 \pm 3\%$ живых клеток, тогда как в контрольном образце было $78 \pm 3\%$ живых клеток в 1 мл. В ходе анализа пролиферативной активности клеток индекс пролиферации исследуемого образца составлял 1,91, а индекс пролиферации контроля – 0,86. Таким образом можно сделать вывод о том, что разработанный материал способствовал лучшей пролиферативной активности по сравнению с контрольным образцом, а также не обладал цитотоксичностью. Полученные данные показали, что разработанный каркас пульпы является безопасным для дальнейшей имплантации.

Обсуждение

Методика регенеративной эндодонтии, которая в мировой литературе именуется как «реваскуляризация» или «ревитализация» пульпы, основывается на принципах тканевой инженерии и определяется как комплекс биологических мероприятий, направленных на замещение пульпо-дентинного комплекса тканью, предпочтительно имеющей сходное происхождение, которая обеспечивала бы дальнейший физиологический рост корня и функционирование зуба. Однако недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ показали, что имеющиеся на данный момент результаты не могут дать окончательных выводов об успешности и предсказуемости этого метода [18]. Одна из причин, по-видимому, заключается в том, что современные методы не всегда соответствуют критериям «золотого стандарта» биоинженерии – комплекса пульпа-дентин, причем одним из решающих факторов является выбор подходящего каркаса для успешной регенерации тканей. Разработка децеллюляризованного каркаса с полной элиминацией донорских клеток и антигенов при сохранении структуры ВКМ может стать отличной платформой для регенерации тканей [10]. Так, L. Hu и соавт. (2017) провели ряд экспериментов, которые показали, что децеллюляризованную пульпу зуба свиньи можно использовать в качестве ксеногенного биокаркаса для регенерации пульпы зуба человека. Исследователи для децеллюляризации использовали 1%-й раствор додецилсульфата натрия (SDS) в течение 24 ч и 1%-й раствор Тритон X-100 в течение 24 ч. Однако такой метод обработки пульпы зуба негативно влияет на гистоархитектонику и структуру каркаса пульпы

зуба, что будет отрицательно сказываться на дальнейшей имплантации и регенерации [2]. I.N. Kim и соавт. (2021) разработали методику для децеллюляризации пульпы зуба человека, главной особенностью которой было промывание образцов 10%-й этилендиаминтетрауксусной кислотой после каждого цикла обработки раствором SDS и 1%-м Тритон X-100. В ходе работы исследователи не обнаружили иммуногенной реакции при трансплантации такого материала, так как при децеллюляризации были удалены клеточные компоненты и количество ДНК не превышало 50 нг на 1 мг сухого веса [15]. Однако главным недостатком раннее проведенных исследований в области децеллюляризации тканей для каркасов является применение агрессивных детергентов, в частности SDS, которые могут оставаться в разрабатываемом каркасе в виде потенциальных токсинов [19]. В результате нашего исследования был разработан и протестирован алгоритм обработки пульпы, основанный на пошаговом воздействии ферментами и детергентами (растворы Трипсин-Версена, 1%-й Тритон X-100, 4%-й дезоксихолат натрия и панкреатическая ДНКаза), в ходе которого был получен биобезопасный материал для регенерации пульпо-дентинного комплекса, обладающий необходимыми свойствами для дальнейшего применения в качестве хирургического имплантата.

Таким образом, на сегодняшний день не существует каркаса пульпы зуба, который бы полностью воспроизводил микроокружение пульпы зуба, индуцируя прямую дифференцировку стволовых клеток. Тем не менее использование децеллюляризованных каркасов является перспективным направлением. Биоматериал на основе децеллюляризованной пульпы зуба позволит преодолеть трудности в эндодонтической регенеративной практике, поскольку каркас будет не только покрывать открытые участки пульпы, но и иметь тканеспецифичную структуру, которая сможет обеспечить пролиферацию клеток и длительное поддержание витальности пульпы зуба.

Заключение

В результате проведенных исследований была доказана биосовместимость разработанного биоматериала. Результаты детергентно-энзиматической обработки пульпы зуба показали отсутствие ядерного материала, при этом гистоархитектоника пульпы зуба нарушалась незначительно. Содержание ДНК в исследуемом образце децеллюляризованного каркаса соответствовало требованиям к качеству имплантируемых биологических материалов. Полученные результаты позволят в дальнейшем разработать биоматериал, который послужит основой тканеинженерной конструкции пульпы зуба и может быть использован для регенерации пульпо-дентинного комплекса.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

К.И. Мелконян, Е.С. Запорожская-Абрамова
Сбор, анализ и интерпретация данных: К.И. Мелконян,
Т.В. Русинова, Е.А. Солоп, И.И. Карташевский,
С.А. Кнышова

Проведение статистического анализа: К.И. Мелконян,

Т.В. Русинова, Е.А. Солоп, И.И. Карташевский,

С.А. Кнышова

Подготовка и редактирование текста: Е.С. Запорожская-
Абрамова, Т.В. Русинова, Е.А. Солоп, О.Н. Рисованная

Author contributions

Concept and design: Melkonian, Zaporozhskaya-Abramova

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Melkonian,
Rusinova, Solop, Kartashevskiy, Knyshova

Statistical analysis: Melkonian, Rusinova, Solop, Kartashevskiy,
Knyshova

Manuscript drafting and revising: Zaporozhskaya-Abramova,
Rusinova, Solop, Risovannaya

Литература/References

1. Xie Z, Shen Z, Zhan P, et al. Functional dental pulp regeneration: basic research and clinical translation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8991. PMID: 34445703. PMCID: PMC8396610. <https://doi.org/10.3390/ijms22168991>
2. Hu L, Gao Z, Xu J, et al. Decellularized swine dental pulp as a bioscaffold for pulp regeneration. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9342714. PMID: 29387727. PMCID: PMC5745671. <https://doi.org/10.1155/2017/9342714>
3. Jakovljevic A, Nikolic N, Jacimovic J, et al. Prevalence of apical periodontitis and conventional nonsurgical root canal treatment in general adult population: an updated systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies published between 2012 and 2020. *J Endod*. 2020;46(10):1371–1386.e8. Published correction appears in *J Endod*. 2021;47(2):336. PMID: 32673634. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.007>
4. Galler KM, Eidt A, Schmalz G. Cell-free approaches for dental pulp tissue engineering. *J Endod*. 2014;40(4 Suppl):S41–S45. PMID: 24698692. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.014>
5. Duncan HF. Present status and future directions-vital pulp treatment and pulp preservation strategies. *Int Endod J*. 2022;55 Suppl 3(Suppl 3):497–511. PMID: 35080024. PMCID: PMC9306596. <https://doi.org/10.1111/iej.13688>
6. Nowwarote N, Petit S, Ferre FC, et al. Extracellular matrix derived from dental pulp stem cells promotes mineralization. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;9:740712. PMID: 35155398. PMCID: PMC8829122. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.740712>
7. Na S, Zhang H, Huang F, et al. Regeneration of dental pulp/dentine complex with a three-dimensional and scaffold-free stem-cell sheet-derived pellet. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(3):261–270. PMID: 23365018. <https://doi.org/10.1002/term.1686>
8. Lopes LB, Neves JA, Botelho J, Machado V, Mendes JJ. Regenerative endodontic procedures: an umbrella review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):754. PMID: 33561086. PMCID: PMC7830213. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020754>
9. Hameed MH, Gul M, Ghafoor R, Badar SB. Management of immature necrotic permanent teeth with regenerative endodontic procedures - a review of literature. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(10):1514–1520. PMID: 31622308.
10. Matoug-Elwerfelli M, Duggal MS, Nazzal H, Esteves F, Raif E. A biocompatible decellularized pulp scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J*. 2018;51(6):663–673. PMID: 29197101. <https://doi.org/10.1111/iej.12882>

11. Bakhtiar H, Rajabi S, Pezeshki-Modaress M, et al. Optimizing methods for bovine dental pulp decellularization. *J Endod*. 2021;47(1):62–68. PMID: 33049226. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.08.027>

12. Adanir N, Khurshid Z, Ratnayake J. The regenerative potential of decellularized dental pulp extracellular matrix: a systematic review. *Materials (Basel)*. 2022;15(18):6386. PMID: 36143698. PMCID: PMC9505725. <https://doi.org/10.3390/ma15186386>

13. Lee DJ, Miguez P, Kwon J, et al. Decellularized pulp matrix as scaffold for mesenchymal stem cell mediated bone regeneration. *J. Tissue Eng*. 2020;11:2041731420981672. PMID: 33414903. PMCID: PMC7750895. <https://doi.org/10.1177/2041731420981672>

14. Alqahtani Q, Zaky SH, Patil A, Beniash E, Ray H, Sfeir C. Decellularized swine dental pulp tissue for regenerative root canal therapy. *J Dent Res*. 2018;97(13):1460–1467. PMID: 30067420. <https://doi.org/10.1177/0022034518785124>

15. Kim IH, Jeon M, Cheon K, et al. In vivo evaluation of decellularized human tooth scaffold for dental tissue regeneration. *Appl Sci (Basel)*. 2021;11(18):8472. PMID: 36003951. PMCID: PMC9397400. <https://doi.org/10.3390/app11188472>

16. Bakhtiar H, Pezeshki-Modaress M, Kiaipour Z, et al. Pulp ECM-derived macroporous scaffolds for stimulation of dental-pulp regeneration process. *Dent Mater*. 2020;36(1):76–87. PMID: 31735424. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.10.011>

17. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12):3233–3243. PMID: 21296410. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.057>

18. Nazzal H, Kenny K, Altimimi A, Kang J, Duggal MS. A prospective clinical study of regenerative endodontic treatment of traumatized immature teeth with necrotic pulps using bi-antibiotic paste. *Int Endod J*. 2018;51 Suppl 3:e204–e215. PMID: 28653761. <https://doi.org/10.1111/iej.12808>

19. Soares DG, Bordini EAF, Swanson WB, de Souza Costa CA, Bottino MC. Platform technologies for regenerative endodontics from multifunctional biomaterials to tooth-on-a-chip strategies. *Clin Oral Investig*. 2021;25(8):4749–4779. PMID: 34181097. PMCID: PMC8546585. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04013-4>

Сведения об авторах

Мелконян Карина Игоревна, к. м. н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Русинова Татьяна Викторовна, к. б. н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Запорожская-Абрамова Екатерина Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0675-6581>

Солоп Елизавета Александровна, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Карташевский Игорь Игоревич, студент 4-го курса стоматологического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5725-6902>

Кнышова София Александровна, студентка 6-го курса стоматологического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-0108-7537>

Рисованная Ольга Николаевна, д. м. н., доцент, профессор кафедры стоматологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9585-4444>

Финансирование

Исследование финансировалось в рамках НИР «Клеточные механизмы регенерации органов и тканей. Разработка тканеинженерных конструкций с использованием биологических и синтетических каркасов» (рег. №124022200013-7).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам вивария ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, стоматологической клинике Д'еталь.

Author credentials

Karina I. Melkonian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Tatyana V. Rusinova, Cand. Sci. (Bio.), Researcher at the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University

(Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Ekaterina S. Zaporozhskaya-Abramova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Therapeutic Dentistry Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0675-6581>

Elizaveta A. Solop, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Igor I. Kartashevskiy, 4th Year Student, Faculty of Dentistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5725-6902>

Sofiya A. Knysheva, 6th Year Student, Faculty of Dentistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-0108-7537>

Olga N. Risovannaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Dentistry Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9585-4444>

Funding:

The study was funded as part of the research project “Cellular Mechanisms of Organ and Tissue Regeneration. Development of Tissue-Engineered Structures Using Biological and Synthetic Scaffolds” (Registration No. 124022200013-7).

Conflict of interest: none declared.

Acknowledgments:

We thank staff of the Kuban State Medical University vivarium and D'etal dental clinic.



Роль реконструкции нижнего века в полноценной функциональной реабилитации

©Г.А. Забунян¹, А.А. Мартиросян², А.Г. Барышев^{1,2*}, В.А. Порханов^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* А.Г. Барышев, *h*-индекс в Scopus 4, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, a.g.baryshev@mail.ru

Поступила в редакцию 20 мая 2024 г. Исправлена 26 июня 2024 г. Принята к печати 1 августа 2024 г.

Резюме

Цель: Демонстрация клинического случая реконструкции полнослойного дефекта нижнего века.

Клинический случай: Пациент Я., 71 год, мужского пола, был госпитализирован в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с диагнозом: С-г кожи латерального угла левого глаза, T1N0M0 I st., II кл. гр.

Из анамнеза: новообразование обнаружено самостоятельно 5 лет назад. Выполнено прижизненное гистологическое исследование, выявлена базальноклеточная микронодулярная карцинома.

После общеклинического дообследования было проведено оперативное вмешательство в объеме удаления новообразования кожи нижнего века и латеральной спайки глаза с реконструкцией дефекта лоскутом латерального подглазничного жирового пакета, а также местными тканями и свободным хрящевым аутоотрансплантатом. Конфигурация мягких тканей века восстановлена, отеков мягких тканей не наблюдалось. Функциональное состояние слезного аппарата глаза сохранено в полном объеме. Эстетика мягких тканей реабилитирована.

Заключение: Реконструкция в такой эстетически значимой зоне, как средняя треть лица, сопряжена с особыми требованиями к формированию и позиционированию трансплантата. Щадящая, функционально обоснованная методика восстановления параметров тарзальной пластинки, конъюнктивальной полости, а также кожи нижнего века гарантирует полноценную реабилитацию пациентов, что совершенно очевидно отражается на повышении качества их жизни.

Ключевые слова: реконструкция нижнего века, базалиома века, жировой аутоотрансплантат, повышение качества жизни

Цитировать: Забунян Г.А., Мартиросян А.А., Барышев А.Г., Порханов В.А. Роль реконструкции нижнего века в полноценной функциональной реабилитации. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):101–105. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-101-105>

Role of Lower Eyelid Reconstruction in Complete Functional Rehabilitation

©Grant A. Zabunyan¹, Alexander A. Martirosyan², Aleksandr G. Baryshev^{1,2*}, Vladimir A. Porhanov^{1,2}

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Aleksandr G. Baryshev, Scopus *h*-index 4, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, a.g.baryshev@mail.ru

Received: May 20, 2024. Received in revised form: June 26, 2024. Accepted: August 1, 2024.

Abstract

Objective: To present a case of reconstruction of a full-thickness lower eyelid defect.

Case report: Male patient Y. aged 71 years was admitted to the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) with the diagnosis: cancer of skin of the lateral canthus of the left eye, T1N0M0, stage I, clinical group II. According to the medical history, the neoplasm was self-detected 5 years ago. Histology findings revealed micronodular basal cell carcinoma.

After a general clinical examination, the patient underwent surgery to remove the neoplasm of the lower eyelid skin and lateral canthus and reconstruct the defect using a lateral infraorbital fat pad flap, local tissues, and a free autologous cartilage graft. The configuration of the soft tissues of the eyelid was restored. Soft tissue edema was not observed. The functional state of the lacrimal apparatus was fully preserved. The esthetics of the soft tissue was rehabilitated.



Conclusions: Reconstruction in such esthetically significant area as the middle third of the face is associated with special requirements for graft formation and positioning. A gentle and functionally justified method for restoring the parameters of the tarsal plate, conjunctival sac, and lower eyelid skin ensures complete rehabilitation of patients and improves their quality of life.

Keywords: lower eyelid reconstruction, basal cell carcinoma, autologous fat graft, quality of life improvement

Cite this article as: Zabunyan GA, Martirosyan AA, Baryshev AG, Porhanov VA. Role of lower eyelid reconstruction in complete functional rehabilitation. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):101–105. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-101-105>

Введение

Злокачественные опухоли кожи составляют около 1/3 всех вновь выявленных злокачественных новообразований человека. В свою очередь, базальноклеточный рак является наиболее распространенной морфологической формой новообразований кожи век и составляет 91,14% от общего числа [1]. Полнослойные дефекты нижнего века, требующие одномоментной реконструкции, занимают $\frac{3}{4}$ от общего числа в структуре осложнений хирургического лечения онкологических заболеваний кожи лица [2]. Как правило, субтотальные поражения вовлекают латеральный или же медиальный кант глаза, не остается лишённым инвазии и конъюнктивальный мешок, что в совокупности требует внедрения в клиническую практику новых подходов к реконструкции данных дефектов. Физиологическая деятельность слезного аппарата глаза предусматривает сохранение целостности слизистой оболочки конъюнктивы [3].

Как следует из клинических наблюдений, ни один из способов восстановления данного участка придаточного аппарата глаза не приводит к целостной реабилитации гистологического состава конъюнктивальной выстилки и, более того, не гарантирует предупреждение возникновения неприятных субъективных ощущений у пациентов. Это объясняется тем, что среди множества методов, используемых для реконструкции полнослойного дефекта века, нельзя выделить тот, при котором внутренняя поверхность используемого трансплантата имитировала бы механические свойства слизистой оболочки конъюнктивального мешка.

Кроме того, известно, что свободные и уж тем более ревааскуляризованные кожные лоскуты, содержащие придаточные структуры – сальные, потовые железы, а также волосные фолликулы, имеют тенденцию к отсроченной пролиферации своих вспомогательных элементов. Нередко данная проблема реализуется в ещё большем дискомфорте для пациента, что значительно снижает качество данного подхода к реконструкции и ставит вопрос о целесообразности использования кожных лоскутов для восстановления внутренней поверхности века, непосредственно прилегающей к главному яблоку.

Таким образом, разработка современных подходов к восполнению утраченных тканей в ходе блефаропластики [4, 5] и лечение основного онкологического заболевания являются всеобъемлющими проблемами и требуют одновременного вовлечения в процесс реабилитации специалистов из смежных специальностей, владеющих техниками пластической хирургии.

Клинический пример

Пациент Я., 71 год, был госпитализирован в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (НИИ – ККБ № 1) с диагнозом: С-г кожи латерального угла левого глаза, T1N0M0 I st., II кл. гр. Жалобы при поступлении на наличие новообразования кожи нижнего века.

Анамнез болезни: новообразование появилось около 5 лет назад, однако пациента не беспокоило и постепенно увеличивалось в размерах. Год назад был госпитализирован в отделение офтальмологии, где по результатам гистологического исследования была выявлена микронодулярная базальноклеточная карцинома. После чего пациент был госпитализирован в отделение опухолей головы и шеи НИИ – ККБ № 1 с целью проведения хирургического лечения.

Анамнез жизни: аллергологический анамнез не отягощен, переливания компонентов крови, эпидемиологические заболевания, туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ, заболевания, передающиеся половым путем, отрицает. Семейный анамнез не отягощен.

Физикальная диагностика: при осмотре и пальпации обнаруживается новообразование кожи левого нижнего века на широком основании, расположенное в области латерального угла глаза, с мелкозернистой поверхностью, плотной консистенции, подвижное по отношению к подлежащим мягким тканям, размером 1,5×2 см. Лимфоузлы шеи не пальпируются.

Предварительный диагноз: С-г кожи латерального угла левого глаза, T1N0M0, I st., II кл. гр.

Диагностические процедуры

Прижизненное гистологическое исследование операционного материала: паттерны мелких гнезд и тяжёлой базалоидно-дифференцированных клеток и аденогенно дифференцированных гнезд, с плотным ядерным хроматином, с глубокой инфильтрацией дермы, перифокальной воспалительной инфильтрацией. Новообразование удалено в пределах здоровых тканей. Микронодулярная смешанная базальноклеточная карцинома удалена в пределах здоровых тканей.

Клинический диагноз: C44.3 – Рак кожи других и неуточнённых частей лица С-г кожи латерального угла левого глаза, pT1bN0M0, I st, III кл. гр.

Дифференциальная диагностика: плоскоклеточный рак. Доброкачественное новообразование кожи века.

Медицинские вмешательства: иссечение новообразования кожи латерального угла глаза с реконструкцией дефекта. Прижизненное гистологическое исследование операционного материала.

Динамика и исходы

Учитывая вероятность нарушения эстетических параметров века и функционального состояния слезного аппарата глаза в послеоперационном периоде, было принято решение о выполнении реконструкции дефекта с использованием трансплантата латерального подглазничного жирового пакета, свободного хрящевое аутоотрансплантата, лоскута кожи верхнего века.

В предоперационном периоде была проведена разметка по контурам новообразования и предполагаемой диссекции лоскута верхнего века.

Интраоперационно в стерильных условиях под общей анестезией с ИВЛ, после трехкратной обработки операционного поля раствором йодопирона было иссечено новообразование нижнего века в пределах здоровых тканей с отступлением от макроскопических границ новообразования не менее 0,5 см. Был обеспечен трансконъюнктивальный доступ к латеральному подглазничному жировому пакету, перемещен лоскут латерального подглазничного жирового пакета

на питающем сосуде к области образовавшегося дефекта конъюнктивы нижнего века (рис. 1).

Была осуществлена фиксация лоскута латерального подглазничного жирового пакета на питающем сосуде к краям конъюнктивы нижнего века.

Далее был осуществлен забор свободного хрящевого аутоотрансплантата левой ушной раковины, выделен кожный лоскут верхнего века в области избытка тканей с сохранением основания лоскута интактным у латерального края глаза (рис. 2).

Кожный лоскут верхнего века был перемещен в область образовавшегося дефекта нижней тарзальной пластинки, произведена фиксация кожного лоскута верхнего века к краям кожи нижнего века, также произведена фиксация свободного хрящевого аутоотрансплантата между кожным лоскутом верхнего века и жировым лоскутом инфраорбитальной области, выполнен гемостаз, дефект кожи верхнего века был ушит интрадермальным швом (рис. 3).

Макропрепараты: новообразование кожи нижнего века.

Прогноз: благоприятный в отношении повышения качества жизни пациента.

Мнение пациента: больной был удовлетворен проведенным лечением, высказался об оптимистичном настрое на реабилитационный период ввиду сохранения эстетических параметров века и сохранения функции слезного аппарата глаза (рис. 4).

Обсуждение

Существующие способы реконструкции представлены:

1. Парамедианный лоскут [6].
2. Пластика полнослойным трансплантатом с противоположного века [7].
3. Замещение дефекта кожно-мышечным и надкостничным лоскутами [8].



Рисунок 1. Лоскут латерального инфраорбитального жирового пакета на питающем сосуде
Figure 1. Lateral infraorbital fat pad flap on the supplying vessel



Рисунок 2. Мобилизованный лоскут латерального инфраорбитального жирового пакета и кожный лоскут верхнего века
Figure 2. Mobilized flap of the lateral infraorbital fat pad and a skin flap of the upper eyelid



Рисунок 3. Вид сформированной конъюнктивальной полости
Figure 3. Formed conjunctival sac



Рисунок 4. Вид пациента после операции
Figure 4. Patient's appearance after surgery

4. Восстановление назолабиальным V-Y васкуляризованным лоскутом [9].

5. Восстановление ротационным височным лоскутом с дермальным аллографтом [10].

6. Восстановление латерализованным лоскутом с использованием Z-пластики и элементами надкостницы [11].

Также известны подходы, демонстрирующие применение сразу нескольких разнородных тканей (кожа, мышца, трансконъюнктивальный лоскут) в ходе реконструкции дефекта [12, 13].

Однако апробированная методика демонстрирует качественно более выдающиеся результаты комплексного лечения, которые отражены, прежде всего, в сохранении физиологических субъективных ощущений у пациента в позднем послеоперационном периоде, и, что не менее важно, в полноценном восполнении эстетических параметров средней трети лица (рис. 5).

Заключение

Реконструкция в такой эстетически значимой зоне, как средняя треть лица, сопряжена с особыми требованиями к формированию и позиционированию трансплантата [13]. Щадящая, функционально обоснованная методика восстановления параметров тарзальной пластинки, конъюнктивальной полости, а также кожи нижнего века гарантирует полноценную реабилитацию пациентов, что совершенно очевидно повышает качество их жизни.

Междисциплинарная проблема восстановления первоначального вида и сохранения тактильных ощущений стала реализованной благодаря восполнению физиологических параметров слезного аппарата глаза.

Выводы

Качество жизни пациентов, перенесших онкологическое заболевание, на сегодняшний день – тема всесторонняя, включающая, помимо анализа клинических показателей выздоровления, как таковых, еще и персональную оценку больными результатов лечения. Несомненно, использование техник пластической и эстетической хирургии [14] является обязательным критерием полноценного оказания помощи и должно войти в рутинную практику каждого хирурга, целью профессиональной деятельности которого является повышение качества жизни пациентов.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Г.А. Забунян
Сбор, анализ и интерпретация данных: А.А. Мартиросян
Подготовка и редактирование текста: А.А. Мартиросян, А.Г. Барышев, В.А. Порханов

Author contributions

Concept and design: Zabunyan
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Martirosyan
Manuscript drafting and revising: Martirosyan, Baryshev, Porhanov

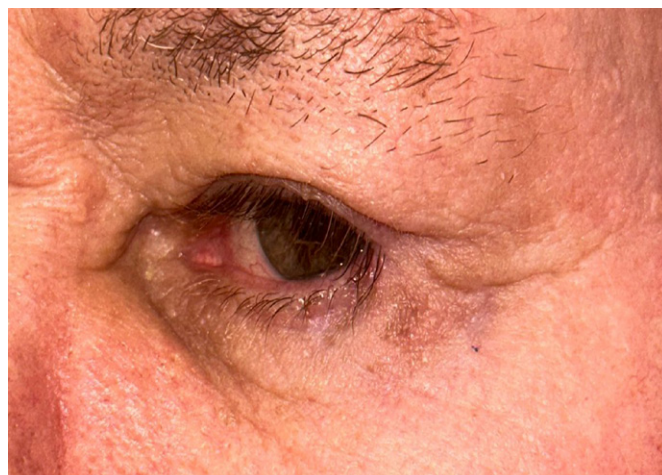


Рисунок 5. Вид области реконструкции в послеоперационном периоде

Figure 5. Reconstructed area in the postoperative period

Литература/References

1. Бровкина А.Ф., Лернер М.Ю. Рак кожи век: эпидемиология, прогноз. *Онкохирургия головы и шеи*. 2016;6(4):62–65. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-4-62-65>
2. Brovkina AF, Lerner MYu. Eyelid cancer: epidemiology and prognosis. *Head and Neck Tumors*. 2016;6(4):62–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-4-62-65>
3. Custer PL, Maamari RN, Ho TC, Huecker JB, Couch SM. Lower eyelid margin reconstruction: results of five different techniques. *Orbit*. 2023;42(4):362–371. PMID: 35893769. <https://doi.org/10.1080/01676830.2022.2101128>
4. Ganguly P, Bhunia J, Das K, et al. Evaluation of post-operative dry eye in upper and lower eyelid reconstruction: a cross-sectional study. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(4):1561–1565. PMID: 37026302. PMCID: PMC10276664. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2829_22
5. Ozgur O, Kothapudi VN, Rostami S. Lower eyelid reconstruction. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29262054.
6. Orgun D, Hayashi A, Yoshizawa H, et al. Oncoplastic lower eyelid reconstruction analysis. *J Craniofac Surg*. 2019;30(8):2396–2400. PMID: 31577649. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005639>
7. Груша Я.О., Ризопулу Э.Ф., авторы; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», патентообладатель. Способ реконструкции нижнего века при обширных дефектах. Патент РФ № RU2621556C1. 06.06.2017.
8. Grusha YaO, Rizopulu EF, inventors; FED Gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie Nauchno-issledovatel'skij inst glaznykh bolezne, assignee. Method for lower eyelid reconstruction in case of general defects. Russian patent RU2621556C1. June 6, 2017.
9. Чистяков А.Л., Клочихин А.Л., авторы; Чистяков А.Л., Клочихин А.Л., патентообладатели. Способ пластики сквозного субтотального дефекта нижнего века. Патент РФ № RU2375017C1. 10.12.2009.
10. Chistjakov AL, Klochikhin AL, inventors; Chistjakov AL, Klochikhin AL, assignees. Method of through subtotal defect of inferior eyelid plastics. Russian patent RU2375017C1. December 10, 2009.
11. Gibreel W, Harvey JA, Garrity J, Bite U. Lower eyelid reconstruction using a nasolabial, perforator-based V-Y advancement flap: expanding the utility of facial perforator flaps. *Ann Plast Surg*. 2019;82(1):46–52. PMID: 30113981. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001576>

9. Каприн А.Д., Поляков А.П., Ратушный М.В., Сугаипов А.Л., Маторин О.В., Ребрикова И.В., Мордовский А.В., авторы; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), патентообладатель. Способ реконструкции нижнего века после широкого иссечения опухоли. Патент РФ № RU2750746C2. 02.07.2021.

Kaprin AD, Poliakov AP, Ratushnyi MV, Sugaipov AL, Matorin OV, Rebrikova IV, Mordovskii AV, inventors; Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethoe uchrezhdenie «Natsionalnyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr radiologii» Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii), assignee. Russian patent RU2750746C2. July 2, 2021.

10. Ma T, Xu L, Chen Y, Zhang J, Han X, Jiang L. Full-thickness lower eyelid defect reconstruction using a pedicle rotation temporal flap and acellular human dermis graft (Alloderm). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022;75(9):3414–3419. PMID: 35680536. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.04.082>

11. Lim CA, Cunneen TS. Reconstruction of full thickness lower eyelid defects using a lateral advancement flap with Z-plasty and periosteal strip. *Orbit*. 2023;42(2):166–169. PMID: 35507504. <https://doi.org/10.1080/01676830.2022.2067567>

12. Camacho MB, Han MM, Dermarkarian CR, Tao JP. Reconstruction of large full-thickness lower eyelid defects with remnant eyelid rotation, semicircular skin and muscle flap, and lateral transconjunctival flap. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39(5):501–505. PMID: 37405732. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002447>

13. Bortz JG, Al-Shweiki S. Free tarsal graft and free skin graft for lower eyelid reconstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(6):605–609. PMID: 32732536. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001680>

14. Под ред. К.П. Пшениснова. *Курс пластической хирургии: Руководство для врачей. В 2 т.* Рыбинский Дом печати; 2010.

Pshenisnov KP, ed. *Plastic Surgery Course: A Physician's Guide. A 2-Volume Set*. Rybinskii Dom pechati; 2010. (In Russ.).

Сведения об авторах

Забунян Грант Андроникович, врач-онколог, заведующий отделением опухолей головы и шеи, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8731-3218>

Мартirosян Александр Арманович, студент 6-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-7958-8066>

Барышев Александр Геннадьевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по хирургической помощи, НИИ – Краевая клиническая

больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, профессор, д. м. н., главный врач, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале.

Благодарности

Авторы приносят благодарность руководству ГБУЗ «НИИ-ККБ №1» за возможность осуществления исследования.

Author credentials

Grant A. Zabunyan, Oncologist, Head of the Division of Head and Neck Tumors, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8731-3218>

Alexander A. Martirosyan, 6th Year Student, Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-7958-8066>

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgical Care, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Conflict of interest: none declared.

Informed consent:

Voluntary written informed consent for publication of data and photographs was obtained from the patient.

Acknowledgements:

We thank the management of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 for the opportunity to conduct the study.



Трансплантация печени вне Миланских критериев: отдаленные метастазы гепатоцеллюлярной карциномы (часть II)

©Н.Е. Кострыгин¹, Д.А. Валякис^{1,2}, Д.С. Чумаченко^{1,2}, В.В. Половинкин^{1,2*}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* В.В. Половинкин, *h*-индекс в Scopus 2, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, vvpolovinkin@gmail.com

Поступила в редакцию 16 апреля 2024 г. Исправлена 15 июля 2024 г. Принята к печати 2 сентября 2024 г.

Резюме

Трансплантация печени – один из наиболее эффективных методов лечения гепатоцеллюлярной карциномы. Введение в практику Миланских критериев, разработанных почти 30 лет назад, привело к увеличению 5-летней выживаемости пациентов с этим заболеванием после трансплантации до уровня по неопухолевым показаниям. Несмотря на появление альтернативных систем стратификации, ключевым противопоказанием для проведения трансплантации остается внепеченочное метастазирование. Тем не менее случаи, когда пересадка осуществлялась вопреки этому, встречались не только во времена диагностических ограничений, но и в XXI веке.

Ранее нами представлен отчет о пациенте, которому несмотря на легочные поражения, как выяснилось после операции – метастазы гепатоцеллюлярной карциномы, была проведена трансплантация печени. В этой части обзора были рассмотрены аналогичные примеры из литературы.

При успешном лечении метастатических поражений, наличии родственного донора и оценке иных методов как менее предпочтительных в отношении прогноза заболевания трансплантация печени может рассматриваться как подходящий способ продления жизни пациента, хотя такой подход и не должен рекомендоваться в широкой практике.

Ключевые слова: трансплантация печени при метастазах гепатоцеллюлярной карциномы, внепеченочное распространение гепатоцеллюлярной карциномы, трансплантация вне Миланских критериев, трансплантация при гепатоцеллюлярной карциноме стадии IVB

Цитировать: Кострыгин Н.Е., Валякис Д.А., Чумаченко Д.С., Половинкин В.В. Трансплантация печени вне Миланских критериев: отдаленные метастазы гепатоцеллюлярной карциномы (часть II). *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):106–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-106-112>

Liver Transplant Beyond the Milan Criteria: Distant Metastases of Hepatocellular Carcinoma (Part II)

©Nikita E. Kostrygin¹, Denis A. Valyakis^{1,2}, Dmitry S. Chumachenko^{1,2}, Vadim V. Polovinkin^{1,2*}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

*Vadim V. Polovinkin, Scopus *h*-index 2, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, vvpolovinkin@gmail.com

Received: April 16, 2024. Received in revised form: July 15, 2024. Accepted: September 2, 2024.

Abstract

Liver transplant is one of the most effective ways to treat hepatocellular carcinoma (HCC). Thanks to the implementation of the Milan criteria, developed almost 30 years ago, 5-year survival rates for patients who underwent a transplant for HCC increased and reached the rates for patients with nontumor indications. Despite the emergence of alternative stratification systems, extrahepatic metastases remain a key contraindication to a liver transplant. Nevertheless, there have been reported cases of liver transplants in spite of the contraindication not only in times of diagnostic limitations but also in the 21st century.

We have previously reported our own case of a patient who underwent a liver transplant in spite of pulmonary lesions, which postoperatively were found to be HCC metastases. In this part of the review, we discuss similar cases from the literature.

If metastatic lesions are successfully treated, a related donor is available, and other modalities are seen as less preferable in terms of the disease prognosis, a liver transplant may be considered an appropriate way to prolong the patient's life, although such approach should not be recommended for widespread use.



Keywords: liver transplant for metastatic hepatocellular carcinoma, extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma, transplant beyond Milan criteria, transplant for stage IVB hepatocellular carcinoma

Cite this article as: Kostygin NE, Valyakis DA, Chumachenko DS, Polovinkin VV. Liver transplant beyond the Milan criteria: distant metastases of hepatocellular carcinoma (part II). *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):106–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-106-112>

Введение

В последние годы включение нехирургических методов терапии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в алгоритмы ведения пациентов отразилось на улучшении статистики выживаемости. Радикальное лечение рекомендуется при BCLC-0, -А и -В Барселонской системы стадирования ГЦК (BCLC), в то время как стадия BCLC-С предполагает проведение системной терапии [1]. Последняя может не оказать должного эффекта, или потребуются некоторое время на его проявление, которого зачастую не хватает при быстром прогрессировании заболевания.

Ранее был приведен случай женщины с ГЦК криптогенной этиологии стадии BCLC-С, которой была выполнена трансплантация печени (ТП) при наличии легочных метастазов [2]. Для поиска других случаев, в которых операция осуществлялась при отдаленных метастазах ГЦК, и оценки связанных с этим проблем, был проведен поиск литературы в системе PubMed, базах Scopus и РИНЦ.

Обсуждение

Трансплантация печени при отдаленных метастазах гепатоцеллюлярной карциномы

Впервые успешная гомотрансплантация печени человека была проведена в США в 1963 г., связанная с ГЦК – в 1967 г. [3]. Опытные врачи-трансплантологи уже тогда уделяли особое внимание выявлению внепеченочных метастазов при принятии решений об операции. Фактически их наличие было единственным абсолютным противопоказанием к ТП, не подвергающимся сомнениям и не зависящим от конкретного случая. Было очевидно, что ТП не оказывает явного воздействия на отдаленные очаги, но также высказывались версии о негативном влиянии иммунодепрессантов и предоперационном существовании микрометастазов, чем объяснялись ранние рецидивы ГЦК. Однако их частота все равно могла превышать 80% [4], и очевидно, что роль в этом играли не только ложные критерии отбора реципиентов, но и недостатки методов лечения, а также несовершенство лучевой диагностики. Вероятно, многие больные имели скрытые метастазы, после операции выявляемые в сроки, которые зачастую исчислялись несколькими неделями.

Со временем список противопоказаний расширился, но статистика по-прежнему оставалась неудовлетворительной, пятилетняя выживаемость составляла 30–48% [5], в то время как трансплантология продолжала развиваться и возникал дефицит органов.

Позже были опубликованы результаты исследования V. Mazzaferro и соавт. (1996), где в дополнение к наличию внепеченочных метастазов и опухолевой инвазии сосудов использовался анализ радиологических размеров опухоли: порог 5 см – при наличии единственного очага и 3 см – при 2–3-х очагах [6]. Вскоре эти принципы были названы Миланскими критериями, и они до сих пор являются «золотым стандартом» в процессе отбора реципиентов с ГЦК, рекомендованных для ТП. Как показали данные, полученные за последние 15 лет, пятилетняя выживаемость пациентов, перенесших ТП по поводу ГЦК и соответствовавших Миланским критериям, составляла 65–78%; при этом тот же параметр, но для пациентов с неопухолевыми показаниями – 68–87% [7].

Несмотря на столь успешное применение критериев, предлагалось множество других систем оценок, которые в основном пересматривают пороговые размеры и количество опухолевых очагов, а также дополняются анализом уровня альфа-фетопротеина (АФП) и другими лабораторными показателями. В частности, в 2001 г. Миланские критерии были расширены и вошли в систему UCSF (Университет Калифорнии, Сан-Франциско), в 2009 г. V. Mazzaferro и соавт. предложили критерии Up-To-Seven («До семи»), в 2018 г. – Metroticket 2.0 [8]. Пятилетняя выживаемость для систем 1996, 2001 и 2018 г. составила 73, 80 и 81% соответственно, десятилетняя – 65, 72 и 73% соответственно [9].

В то время как характеристики внутрипеченочных поражений формируют основной процент ТП с выходом за Миланские критерии, вплоть до их полного неучета, внепеченочное распространение – более табуированный параметр. V. Ince и соавт. (2018), на основании данных трех пациентов, сделали вывод о средней общей выживаемости 26 мес. при проведении ТП пациентам с фиброламеллярной ГЦК и регионарными метастазами в лимфоузлах ворот печени, при этом существует более сотни подобных случаев [10]. Также встречалось применение ТП при инвазии опухоли в соседние органы. К примеру, Т. Тухун и соавт. (2021) сообщали об успешной ТП при инвазии ГЦК в ткани желудка и правое предсердие, но период наблюдения составил лишь 2 мес. [11].

Однако наиболее редким путем выхода за пределы Миланских критериев в рамках внепеченочного распространения опухоли является игнорирование отдаленных метастазов, поскольку их наличие было абсолютным противопоказанием на протяжении всей истории ТП (табл. 1).

Учитывая высокую частоту метастазирования ГЦК в легкие, а также диагностические затруднения, связанные с анатомическим строением и широким спектром возможных патологий этих органов, можно предположить, что количество случаев, в которых легочные метастазы ГЦК не были выявлены перед ТП, недооценивается. При этом популяционный анализ 33 тыс. пациентов с ГЦК, зарегистрированных в базе данных SEER Национального института онкологии США, показал, что в 6,28% случаев при ее первичном выявлении уже имеются синхронные легочные метастазы [12]. В ту же базу занесены случаи, потенциально увеличивающие популяцию пациентов, перенесших ТП при отдаленных метастазах ГЦК, однако из-за ее особенностей использование этих данных затруднительно [13].

Как видно из таблицы, даже при наличии внепеченочных очагов с помощью ТП возможно обеспечить удовлетворительную общую выживаемость пациентов. Следует отметить, что во всех случаях, не считая двух [2, 14], отдаленные метастазы успешно выявлялись и устранялись перед операцией.

В связи с этим, не исключая необходимости использования неких комплексных критериев отбора, можно прийти к выводу, что ТП при внепеченочном распространении ГЦК не всегда должна рассматриваться как запретная тема, и некоторые пациенты могут оцениваться индивидуально, особенно при возможности лечения выявленных очагов и при наличии родственного донора. Возможно, с ликвидацией дефицита трансплантатов за счет разработки новых технологий, со временем единственная роль лимитирования ТП будет сводиться к достижению более благоприятного прогноза, чем при использовании других методов лечения конкретного пациента.

Профилактика рецидива заболевания

К настоящему моменту нет одобренных способов послеоперационной профилактики метастазирования

ГЦК, поскольку обычно они не демонстрируют должной эффективности. Следует отметить, что основная роль в распространении опухоли отведена кластерам циркулирующих опухолевых клеток. Гетерогенность этих масс, то есть включение в их состав элементов, не относящихся к гепатоцеллюлярным, фактически создает микроокружение, позволяющее избегать иммунного ответа, что вместе с их пластичностью и стволовостью создает основу для образования макрометастазов. Таргетированная борьба с кластерами представляется перспективной, однако соответствующие исследования находятся на доклинических этапах [19]. В то же время возможность развития побочных эффектов, связанных с попытками назначения стандартных препаратов в качестве адъювантной терапии, вызывает необходимость в поиске методов, которые по крайней мере имели бы приемлемый профиль безопасности.

Как известно, иммунодепрессанты, используемые после трансплантации печени, обладают проопухолевым действием. Для решения этой проблемы, помимо разработки препаратов, которые более селективно действовали бы на механизмы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), или обладали бы самостоятельным противоопухолевым эффектом (как в случае с ингибиторами mTOR), возможно использование иных методов иммуномодуляции, таких как экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ).

ЭКФ представляет собой аферез и облучение мононуклеарных клеток периферической крови А-спектром ультрафиолета в присутствии фотосенсибилизатора с их последующей реинфузией. Хотя он не был широко распространен в практике трансплантации солидных органов, результаты исследований демонстрируют потенциал этого метода в терапии РТПХ и снижении титров иммунодепрессантов, в частности, – применительно к трансплантации печени [20].

По всей видимости, ЭКФ может не оказать объективного влияния на показатели иммунограммы, если

Таблица
Случаи трансплантации печени с предоперационными отдаленными метастазами ГЦК
Table

Cases of liver transplants with preoperative distant metastases of hepatocellular carcinoma

Статья	Данные о пациенте	Локализация метастазов	Результаты
Н.Е. Кострыгин и соавт., 2024 [2]	Ж, 46 лет	Легкие	Летальный исход через 21,3 мес. после ТП. Множественные легочные метастазы
D.J. Joо и соавт., 2021 [15]	М, 50 лет. HBV+	Легкие	8 лет без рецидива заболевания
J. Hu и соавт., 2020 [16]	М, 40 лет	Брыжейка тонкой кишки. Толстая кишка	Летальный исход через 29 мес. после ТП. Множественные внутри- и внепеченочные метастазы
M.S. Seng и соавт., 2019 [17]	М, 8 лет	Легкие	3 года без рецидива заболевания
E. Chen и соавт., 2018 [18]	М, 10 лет. HBV+	Чревный лимфоузел	7 мес. без рецидива заболевания
G.C. Sotiropoulos и соавт., 2008 [14]	М, 62 года	Легкие	Летальный исход через 16 мес. после ТП. Множественные легочные метастазы

он назначается в позднем посттрансплантационном периоде или на фоне лимфопении [2]. Тем не менее, поскольку профиль безопасности этой процедуры крайне благоприятен, а ее эффективность показана в многочисленных исследованиях, в подходящих условиях ЭКФ можно рассматривать как способ снижения роли иммунодепрессантов в посттрансплантационном ведении пациентов с ГЦК.

Диагностика рецидива заболевания

В типичных случаях для прогнозирования рецидива ГЦК после ТП используется шкала RETREAT, включающая в себя данные о величине АФП перед трансплантацией, количестве и максимальных размерах опухолевых образований, наличии микроваскулярной инвазии. Были разработаны и иные способы оценки, однако, поскольку все они предполагают отсутствие отдаленных метастазов перед проведением ТП, нарушение этого условия может привести к значительному снижению специфичности. Оптимальным решением остается выявление макрометастазов путем контроля циркулирующих маркеров, таких как АФП и АФП-L3, дес-гамма-карбоксипротромбин, протеин Гольджи-73, а в перспективе – и других [21], и с помощью методов лучевой диагностики. Стандартное выявление циркулирующей опухолевой ДНК может принести пользу, однако более предпочтительными кажутся персонализированные альтернативы, такие как недавно введенные в практику Signatera и FoundationOne Tracker.

В отличие от рецидивов ГЦК после резекции печени, когда образования чаще имеют внутripеченочную локализацию, за которой следуют смешанная и внепеченочные [22], для трансплантации характерно превалирование внепеченочного распространения.

Наиболее часто очаги локализуются в легких, костях, отдаленных лимфоузлах, брюшине, надпочечниках [23]. К существенно более редким местам могут быть отнесены головной мозг [24], скелетные мышцы [25], органы желудочно-кишечного тракта [26], мочеполовой системы [27], кожа [28] и другие, включая селезенку [24], средостение, сердце. Следует отметить, что риск метастазирования в головной мозг может быть повышен при наличии легочных очагов [29].

В связи с нацеливанием рутинной диагностики на типичные места выявления метастазов может быть несвоевременным, особенно при отсутствии яркой клинической картины или при маскировке заболевания под коморбидную патологию. Например, регистрируются случаи метастазирования в области механических травм, которые могут быть обусловлены усилением кровоснабжения и проопухолевым действием цитокинов [30].

«Золотым стандартом» определения локализации метастазов остаются методы лучевой диагностики. Современные аппараты обеспечивают визуализацию

с малой толщиной срезов и высоким разрешением изображений. Вместе с техническим совершенствованием также меняется программное обеспечение, способное средствами машинного обучения упрощать рутинное обследование за счет выявления потенциально злокачественных образований и увеличения разрешения снимков [31].

Перспективно и внедрение томографов с индукцией магнитного поля 7 Тесла [32]. Несмотря на многолетнее использование в исследовательских целях МРТ с индукцией как 7Т, так и выше, первый подобный прибор – Magnetom Terra (Siemens Healthineers, Германия) был одобрен для широкого применения только в 2017 г. Сейчас 7Т-МРТ используется для диагностики и изучения заболеваний головного мозга и суставов конечностей, но в будущем возможно расширение показаний, учитывая преимущества повышения индукции поля в некоторых ситуациях.

Терапия ГЦК после трансплантации печени

Согласно существующим на текущий момент данным, лечение рецидива ГЦК после ТП существенно не отличается от обычных алгоритмов.

Зачастую продление выживаемости достигается хирургическим удалением метастазов [14, 24–28, 33, 34, 37, 41] и применением локорегиональной терапии [14, 24, 26–28, 34–39]. Метастазэктомия во многих случаях является методом выбора, однако ее проведение целесообразно лишь при олигометастатическом заболевании. Вероятно, сопряженная с ней травматизация тканей увеличивает риск повторного рецидива ГЦК, особенно на фоне иммуносупрессии. Последняя также увеличивает риск инфекционных осложнений. Неинвазивные методы лучевой терапии избавляют от этих проблем, однако их эффективность может быть снижена по сравнению с радикальным лечением, и они не лишены токсичности. Тем не менее при подборе адекватной дозы и использовании современных аппаратов, обеспечивающих минимальное воздействие на здоровые ткани, риски могут быть снижены.

Поскольку применение хирургических и локорегиональных методов при ГЦК зачастую ограничено, возрастает значимость системной терапии. Применяются мультикиназные ингибиторы, такие как регорафениб [36, 39, 40], кабозантиниб [28, 35, 38, 41], со-рафениб [24, 26, 28, 33–39, 41–43] и ленватиниб [35, 43], а также иммунотерапия [44], включая комбинации с мультикиназными ингибиторами [45] и, в редких случаях, – клеточную терапию [46] и радиоиммунотерапию [14]. При невозможности использования современных препаратов допустимо применение стандартной химиотерапии, однако ее эффективность зачастую низка, высоки риски непереносимости и угнетения гемопоэза, что может ухудшить прогноз пациентов

с иммуносупрессией после ТП [14, 24, 26, 27, 33–35]. В то же время проведение иммунотерапии сопряжено с возможностью развития РТПХ, разрешаемой иммунодепрессантами или ретрансплантацией, которая показывает менее благоприятные результаты по сравнению с первой ТП [47] и недостаточно изучена в контексте межоперационной иммунотерапии [48]. Тем не менее нужно отметить, что использование этих препаратов приводит к РТПХ, зачастую контролируемой, лишь в 18,5% случаев [44]. Однако золотой серединой в ведении пациентов с рецидивом после ТП остаются мультикиназные ингибиторы. Сорафениб по-прежнему является препаратом первой линии для лечения ГЦК [1]. Поскольку многие пациенты проходят терапию с ним перед проведением операции, это может облегчить выбор между рекомендуемыми во второй линии кабозантинибом и регорафенибом, ведь структурно последний отличается от сорафениба лишь замещением одного из атомов водорода фтором в центральном фенильном кольце. Ленватиниб также относится к препаратам первой линии, и как кабозантиниб, так и регорафениб отличаются от него по профилю мишеней [49]. При этом между собой оба препарата демонстрируют сопоставимые уровни эффективности и безопасности при клиническом сравнении [50].

Выводы

Со времен первой успешной трансплантации печени человеку отдаленные метастазы ГЦК считаются абсолютным противопоказанием к этой операции. Однако бывают случаи, в которых иные методы лечения могут значительно ухудшить прогноз пациента даже по сравнению с противопоказанной трансплантацией. Отказ от хирургического вмешательства в таких обстоятельствах представляет этическую проблему.

Хотя в литературе зарегистрировано мало данных, касающихся этого вопроса, на их основании можно сделать предварительный вывод о перспективах индивидуального подхода. Несмотря на операционные риски, наличие родственника, согласного на донорство, оценка иных путей ведения пациента как неоптимальных может способствовать склонению специалистов к трансплантации печени как к методу выбора. При предварительном успешном лечении метастатических очагов может быть достигнута удовлетворительная продолжительность жизни с длительным сохранением ее качества, на что в конечном итоге и направлена деятельность врача. Тем не менее это не относится к трансплантатам, предполагающим конкуренцию между пациентами, в условиях которой предпочтение должно отдаваться тому, ожидаемая продолжительность жизни которого будет выше.

Приведенный в этой статье анализ не призван переоценить существующие методы стратификации рисков, такие как Миланские критерии. Однако

он предоставляет полезную информацию, которая позволит заинтересованным врачам-онкологам принять более осознанные и взвешенные решения, когда в соответствующих условиях они столкнутся с обозначенной выше этической проблемой.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Н.Е. Кострыгин

Написание статьи: Н.Е. Кострыгин

Исправление статьи: все авторы

Утверждение окончательной версии: Н.Е. Кострыгин,

В.В. Половинкин

Author contributions

Concept and design: Kostrygin

Manuscript drafting: Kostrygin

Manuscript revising: All authors

Final approval of the version to be published: Kostrygin, Polovinkin

Литература/References

1. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681–693. PMID: 34801630. PMCID: PMC8866082. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
2. Кострыгин Н.Е., Чумаченко Д.С. Иммунотерапия перед трансплантацией печени: обзор литературы и клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы с мутацией BRCA1. *Инновационная медицина Кубани.* 2024;(3):61–69. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-61-69>
3. Kostrygin NE, Chumachenko DS. Immunotherapy prior to a liver transplant: literature review and a case report of hepatocellular carcinoma with BRCA1 mutation. *Innovative Medicine of Kuban.* 2024;(3):61–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-61-69>
4. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392–415. PMID: 4877589. PMCID: PMC1387344. <https://doi.org/10.1097/00000658-196809000-00009>
5. Starzl TE, Corman J, Groth CG, et al. Personal experience with orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1972;4(4):759–771. PMID: 4345731. PMCID: PMC2845456.
6. Sama C, Morselli Labate A, Barbara L. The role of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol.* 1992;24(3):139–143. PMID: 1314114.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–699. PMID: 8594428. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
8. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S44–S57. PMID: 21695773. <https://doi.org/10.1002/lt.22365>
9. Dave S, Esteban J. Beyond Milan. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;21(3):84–88. PMID: 37095775. PMCID: PMC10121437. <https://doi.org/10.1002/cld.1258>
10. Barreto SG, Strasser SI, McCaughan GW, et al. Expansion of liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma from Milan to UCSF in Australia and New Zealand and justification for Me-troticket 2.0. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2777. PMID: 35681757. PMCID: PMC9179466. <https://doi.org/10.3390/cancers14112777>
11. Ince V, Isik B, Ozdemir F, Ozgor D, Ara C, Yilmaz S. Living-donor liver transplant for fibrolamellar hepatocellular

- carcinoma with hilar lymph node metastasis: a case report. *Exp Clin Transplant*. 2018. PMID: 29633928. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0040>
11. Tuxun T, Apaer S, Yao G, et al. Atrial reconstruction, distal gastrectomy with ante-situm liver resection and autotransplantation for hepatocellular carcinoma with atrial tumor thrombus: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(19):e25780. PMID: 34106611. PMCID: PMC8133267. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025780>
 12. Wu C, Ren X, Zhang Q. Incidence, risk factors, and prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2759–2768. PMID: 31040715. PMCID: PMC6459151. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S192896>
 13. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1157. PMID: 34715816. PMCID: PMC8555190. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08904-3>
 14. Sotiropoulos GC, Kuehl H, Sgourakis G, et al. Pulmonary nodules at risk in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2008;21(9):850–856. PMID: 18466170. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00688.x>
 15. Joo DJ, Kim DY, Seong J, et al. Curative liver transplantation after lung resection for advanced hepatocellular carcinoma with lung metastasis and inferior vena cava tumor thrombosis: a case report. *J Liver Cancer*. 2021;21(2):181–186. PMID: 37383086. PMCID: PMC10035687. <https://doi.org/10.17998/jlc.2021.09.08>
 16. Hu J, Hu C. Thoracic vertebral metastasis from progressive hepatocellular carcinoma following liver transplantation combined with resection of mesenteric and colonic metastases: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22937. PMID: 33126359. PMCID: PMC7598842. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022937>
 17. Seng MS, Berry B, Karpelowsky J, et al. Successful treatment of a metastatic hepatocellular malignant neoplasm, not otherwise specified with chemotherapy and liver transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(4):e27603. PMID: 30609257. <https://doi.org/10.1002/pbc.27603>
 18. Chen E, Rangaswami A, Esquivel CO, et al. Orthotopic liver transplantation after stereotactic body radiotherapy for pediatric hepatocellular carcinoma with central biliary obstruction and nodal involvement. *Cureus*. 2018;10(10):e3499. PMID: 30648040. PMCID: PMC6318132. <https://doi.org/10.7759/cureus.3499>
 19. Menyailo ME, Bokova UA, Ivanyuk EE, Khozyainova AA, Denisov EV. Metastasis prevention: focus on metastatic circulating tumor cells. *Mol Diagn Ther*. 2021;25(5):549–562. PMID: 34287797. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00543-5>
 20. Xu Z, Otrrock ZK. Extracorporeal photopheresis: a case of graft-versus-host-disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis following liver transplantation. *Transfusion*. 2022;62(11):2409–2413. PMID: 36082758. <https://doi.org/10.1111/trf.17096>
 21. Pinto Marques H, Gomes da Silva S, De Martin E, et al. Emerging biomarkers in HCC patients: Current status. *Int J Surg*. 2020;82S:70–76. PMID: 32344023. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.043>
 22. Yoh T, Seo S, Taura K, et al. Surgery for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Achieving Long-term Survival. *Ann Surg*. 2021;273(4):792–799. PMID: 31058698. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003358>
 23. Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(9):1148–1156. PMID: 31247632. PMCID: PMC6687037. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001448>
 24. Натрусова М.В., Бредер В.В., Джанян И.А. и др. Метастазирование гепатоцеллюлярного рака в головной мозг у пациентов после трансплантации печени: возможности лечения. *Вопросы онкологии*. 2019;65(6):877–882. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-877-882>
 25. Natrusova MV, Breder VV, Dzhanian IA, et al. Brain metastases after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: the choice of therapy. *Problems in Oncology*. 2019;65(6):877–882. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-877-882>
 26. Tohyama T, Sakamoto K, Tamura K, et al. Pharyngeal metastasis following living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):109. PMID: 32466780. PMCID: PMC7257203. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01873-0>
 27. Aponte-Colon DA, Xu JT, Sorcini A. Seminal vesicle mass: an unusual site for metastatic hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplant. *Urol Case Rep*. 2021;40:101938. PMID: 34824978. PMCID: PMC8605180. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2021.101938>
 28. Queen D, Fisher J, Husain S, Linos K, Niedt GW, Samie FH. Cutaneous metastasis of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Cutan Pathol*. 2020;47(1):47–51. PMID: 31381162. <https://doi.org/10.1111/cup.13555>
 29. Kamimura K, Kobayashi Y, Takahashi Y, et al. Tumor markers for early diagnosis for brain metastasis of hepatocellular carcinoma: a case series and literature review for effective locoregional treatment. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(2):79–84. PMID: 28045618. PMCID: PMC5362986. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1276134>
 30. Zamora E, Rivera Valladares L, Edema U, Freeman LM. Localized metastatic recurrence of HCC following distal extremity trauma: bone scintigraphy and anatomicopathological correlation. *World J Nucl Med*. 2022;21(3):244–247. PMID: 36060089. PMCID: PMC9436515. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750439>
 31. Nakamura Y, Higaki T, Honda Y, et al. Advanced CT techniques for assessing hepatocellular carcinoma. *Radiol Med*. 2021;126(7):925–935. PMID: 33954894. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01366-4>
 32. Rivera D. Emerging role for 7T MRI and metabolic imaging for pancreatic and liver cancer. *Metabolites*. 2022;12(5):409. PMID: 35629913. PMCID: PMC9145477. <https://doi.org/10.3390/metabo12050409>
 33. Jeong YH, Hwang S, Lee GD, et al. Surgical outcome of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant patients. *Ann Transplant*. 2021;26:e930383. PMID: 33972494. PMCID: PMC8122851. <https://doi.org/10.12659/AOT.930383>
 34. Maccali C, Chagas AL, Boin I, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: prognostic and predictive factors of survival in a Latin American cohort. *Liver Int*. 2021;41(4):851–862. PMID: 33217193. <https://doi.org/10.1111/liv.14736>
 35. Lin TA, Paul N, Luu H, et al. Patterns and kinetics of hepatocellular carcinoma relapse post-liver transplantation: oligorecurrence and role of local therapies. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14(6):2466–2478. PMID: 38196532. PMCID: PMC10772675. <https://doi.org/10.21037/jgo-23-541>

36. Kim JY, Yi NJ, Kim YJ, et al. Posttransplant sequential adrenal and spine metastasis of hepatocellular carcinoma responsive to combined regorafenib and radiotherapy: a case report. *Korean J Transplant.* 2023;37(1):69–75. PMID: 37064774. PMCID: PMC10090828. <https://doi.org/10.4285/kjt.22.0054>
37. Liu B, Huang G, Xie X, et al. Feasibility and outcomes of percutaneous radiofrequency ablation for intrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a single-center experience. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):1202–1209. PMID: 33100042. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1834154>
38. Walburn T, Moon AM, Hayashi PH, et al. Stereotactic body radiation therapy for recurrent, isolated hepatocellular carcinoma lymph node metastasis with or without prior liver transplantation. *Cureus.* 2020;12(8):e9988. PMID: 32983688. PMCID: PMC7511077. <https://doi.org/10.7759/cureus.9988>
39. Lee SK, Jang JW, Nam H, et al. Successful sequential therapy involving regorafenib after failure of sorafenib in a patient with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Liver Cancer.* 2020;20(1):84–89. PMID: 37383051. PMCID: PMC10035698. <https://doi.org/10.17998/jlc.20.1.84>
40. Li H, Yang Z, Li R, Lu S, Lu W. Regorafenib combined with sirolimus achieves successful treatment of diffuse double lung metastasis after liver transplantation in giant liver cancer beyond transplantation criteria: a case report. *Transplant Proc.* 2020;52(2):634–637. PMID: 32035675. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.001>
41. Mahn R, Sadeghlar F, Bartels A, et al. Multimodal and systemic therapy with cabozantinib for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case report with long term follow-up outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(38):e27082. PMID: 34559100. PMCID: PMC8462617. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027082>
42. Lee SK, Jang JW, Nam H, et al. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma provides better prognosis after liver transplantation than without liver transplantation. *Hepatol Int.* 2021;15(1):137–145. PMID: 33496932. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10131-0>
43. Yoon YI, Hwang S, Moon DB, Jung DH, Lee SG. Recipient hepatectomy under total hepatic vascular exclusion to prevent hepatocellular carcinoma spread in living donor liver transplantation. *Korean J Transplant.* 2021;35(2):130–136. PMID: 35769523. PMCID: PMC9235345. <https://doi.org/10.4285/kjt.20.0056>
44. Gu Y, Xu S, Wang Z, et al. When immunotherapy meets liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a bumpy but promising road. *Chin J Cancer Res.* 2023;35(2):92–107. PMID: 37180832. PMCID: PMC10167603. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2023.02.02>
45. Li Z, Han N, Ren X, Zhang Y, Chu X. Effectiveness of TKI inhibitors combined with PD-1 in patients with postoperative early recurrence of HCC: a real-world study. *Front Oncol.* 2022;12:833884. PMID: 35433466. PMCID: PMC9008361. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833884>
46. Xie S, Wu Z, Zhou L, et al. Iodine-125 seed implantation and allogenic natural killer cell immunotherapy for hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case report. *Oncotargets Ther.* 2018;11:7345–7352. PMID: 30498359. PMCID: PMC6207256. <https://doi.org/10.2147/OTT.S166962>
47. Dakroub A, Anouti A, Cotter TG, Lee WM. Mortality and morbidity among adult liver retransplant recipients. *Dig Dis Sci.* 2023;68(10):4039–4049. PMID: 37597085. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08065-2>
48. Lipson EJ, Naqvi FF, Loss MJ, et al. Kidney retransplantation after anti-programmed cell death-1 (PD-1)-related allograft rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(8):2264–2268. PMID: 32185872. PMCID: PMC7395855. <https://doi.org/10.1111/ajt.15856>
49. Granito A, Forgione A, Marinelli S, et al. Experience with regorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14: 17562848211016959. PMID: 34104211. PMCID: PMC8165525. <https://doi.org/10.1177/17562848211016959>
50. Casadei-Gardini A, Rimassa L, Rimini M, et al. Regorafenib versus cabozantinib as second-line treatment after sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: matching-adjusted indirect comparison analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(12):3665–3671. PMID: 33745079. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03602-w>

Сведения об авторах

Кострыгин Никита Евгеньевич, студент 6-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-9844-3050>

Валякис Денис Анатольевич, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-онколог, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4300-4509>

Чумаченко Дмитрий Сергеевич, ассистент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; врач-хирург, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-6208-2550>

Половинкин Вадим Владимирович, д. м. н., заведующий отделением колопроктологии, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3649-1027>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Nikita E. Kostrygin, 6th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-9844-3050>

Denis A. Valyakis, Assistant Professor at the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Oncologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4300-4509>

Dmitry S. Chumachenko, Assistant Professor at the General Surgery Department, Kuban State Medical University; Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-6208-2550>

Vadim V. Polovinkin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Coloproctology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the General Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3649-1027>

Conflict of interest: none declared.



Возможности пероральной транспапиллярной холангиоскопии в лечении сложного холедохолитиаза

©В.Ю. Дынько^{1,2*}, С.А. Габриэль^{1,2}, А.К. Мамишев¹, В.С. Крушельницкий^{1,2}, В.В. Кулагин¹, А.Д. Грицай²

¹ Краевая Клиническая Больница № 2, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* В.Ю. Дынько, *h*-индекс в Scopus 2, Краевая клиническая больница № 2, 350012, Краснодар, ул. Красных-Партизан, д. 6/2, dynko.viktor@yandex.ru

Поступила в редакцию 16 февраля 2024 г. Исправлена 22 мая 2024 г. Принята к печати 20 июня 2024 г.

Резюме

Актуальность: Сложный холедохолитиаз остается актуальной медико-социальной проблемой современной медицины. Данная патология чаще встречается у больных желчнокаменной болезнью и является причиной таких осложнений, как: механическая желтуха, острый и хронический панкреатит, холангит и др. Эффективное лечение патологии зависит от правильного предоперационного обследования, что является весьма трудной задачей. В этом случае основополагающая роль отводится малоинвазивным методам диагностики. Эндоскопическая холангиоскопия представляет собой эффективный и высокоинформативный метод диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта, в том числе сложного холедохолитиаза, и во многих случаях является единственным методом обследования, с помощью которого можно поставить достоверный диагноз. Актуальным остается вопрос эффективности и возможностей внедрения данной методики ведущими специалистами по всей стране и миру.

Цель исследования: Обобщение имеющихся литературных данных о возможностях применения метода холангиоскопии в диагностике и лечении сложного холедохолитиаза.

Материалы и методы: Был проведен литературный обзор научных трудов за последние 10 лет с использованием ведущих научных ресурсов PubMed и eLIBRARY с целью анализа наиболее современных медицинских статей, опубликованных в исследуемой области. Исследования, включенные в обзор, основаны на экспериментальной и клинической базах данных. Это позволило нам получить наиболее надежные и достоверные результаты, которые могут быть использованы в дальнейших исследованиях и практической медицине.

Результаты: В результате проведенного нами обзора было выявлено, что эндоскопическая холангиоскопия имеет значимую клиническую ценность, что подтверждает ее роль как важного диагностического и терапевтического инструмента в дополнение к эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при лечении сложного холедохолитиаза и требует дальнейшего тщательного исследования.

Ключевые слова: патология билиарного тракта, холангиоскопия, холедохолитиаз, пероральная холангиоскопия, SpyGlass

Цитировать: Дынько В.Ю., Габриэль С.А., Мамишев А.К., Крушельницкий В.С., Кулагин В.В., Грицай А.Д. Возможности пероральной транспапиллярной холангиоскопии в лечении сложного холедохолитиаза. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):113–119. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-113-119>

Possibilities of Peroral Transpapillary Cholangioscopy in Treatment of Complex Choledocholithiasis

©Victor Yu. Dynko^{1,2*}, Sergey A. Gabriel^{1,2}, Adam K. Mamishev¹, Vladimir S. Krushelnitsky^{1,2}, Vyacheslav V. Kulagin¹, Alisa D. Gritsay²

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Victor Yu. Dynko, Scopus *h*-index 2, Regional Clinical Hospital No. 2, ulitsa Krasnykh Partizan 6/2, Krasnodar, 350012, Russian Federation, dynko.viktor@yandex.ru

Received: February 16, 2024. Received in revised form: May 22, 2024. Accepted: June 20, 2024.

Abstract

Background: Complex choledocholithiasis remains an urgent socio-medical problem in modern medicine. This pathology is more common in patients with cholelithiasis and causes such complications as obstructive jaundice, acute and chronic pancreatitis, cholangitis, etc. Effective treatment depends on proper preoperative examination, which is quite challenging. In such cases, minimally



invasive diagnostic methods play a fundamental role. Endoscopic cholangioscopy is an effective and highly informative method for diagnosis and treatment of biliary diseases including complex choledocholithiasis; in many cases it is the only examination technique that allows for a reliable diagnosis. The effectiveness of this technique and possibilities of its implementation by leading specialists in the Russian Federation and around the world remain important issues.

Objective: To summarize available literature data on possibilities of using cholangioscopy in diagnosis and treatment of complex choledocholithiasis.

Materials and methods: We conducted a literature review using PubMed and eLIBRARY. Our goal was to cover the most up-to-date medical articles published on the subject in the past 10 years. Studies included in our review are based on experimental and clinical data. Thus, we obtained the most reliable results that can be used in further research and practice.

Results: We found that cholangioscopy has significant clinical value, which confirms its role as an important diagnostic and therapeutic approach in addition to endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of complex choledocholithiasis. This technique should be further thoroughly studied.

Keywords: biliary disease, cholangioscopy, choledocholithiasis, peroral cholangioscopy, SpyGlass

Cite this article as: Dynko VYu, Gabriel SA, Mamishev AK, Krushelnitsky VS, Kulagin VV, Gritsay AD. Possibilities of peroral transpapillary cholangioscopy in treatment of complex choledocholithiasis. *Innovative Medicine of Kuban.* 2024;9(4):XX–XX. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-XX-XX>

Введение

Сложный холедохолитиаз (ХЛ) остается актуальной проблемой современной медицины. В настоящее время данная патология как в России, так и за рубежом характеризуется устойчивой неуклонной тенденцией к росту, а проблема выбора способов диагностики и лечения данной патологии принимает все большее значение. Альтернативой хирургическим вмешательствам становятся эндоскопические чреспапиллярные методы лечения [1].

Малоинвазивные эндоскопические чреспапиллярные вмешательства, впервые внедренные в практическую деятельность специалистов в 70-х гг. прошлого столетия, внесли несоизмеримый вклад в лечение больных со сложным ХЛ [2–3]. Постепенное расширение оборудования и инструментария, а также накопление опыта и знаний позволило увеличить спектр чреспапиллярных вмешательств [4].

Эндоскопическая пероральная чреспапиллярная холангиоскопия представляет собой высокоинформативный малоинвазивный метод внутрипротоковой визуализации желчевыводящих путей, позволяющий оценить их контуры, диаметр, наличие дефектов наполнения, а также осуществить целенаправленный забор тканей [5–6]. Эффективность данного метода, по нашим наблюдениям, достигает 98%. На сегодняшний день наиболее распространенным показанием к выполнению эндоскопической холангиоскопии (ЭХС) является удаление сложных камней. По данным разных авторов, 52% всех холангиоскопий выполняются для лечения сложных желчных камней, 35% – для оценки неопределенных стриктур и 13% – по другим показаниям. В настоящее время накоплен огромный опыт выполнения пероральной чреспапиллярной холангиоскопии в различных специализированных клиниках по всему миру, который обеспечил достаточно хорошие, но относительно вариабельные результаты [7]. Таким образом, по мнению разных авторов, эффективность чреспапиллярной холангиоскопии в лечении сложного ХЛ составляет от 48 до 98%,

осложнения наблюдаются у 1–37% обратившихся за медицинской помощью и получивших лечение.

Метод холангиоскопии был впервые описан в медицинской литературе еще в 1950-х гг. Вначале его называли «холедохоскопией», и он использовался в дополнение к холангиографии для оценки наличия желчных камней при желчнокаменной болезни и ХЛ во время операций [7–8]. В 1970-х гг. были описаны два различных метода транспапиллярной холангиоскопии (ТХС). Ранний метод основывался на использовании тонкого «дочернего» холангиоскопа, который вводился через рабочий канал «материнского» дуоденоскопа. J. Urakami и соавт. первыми применили эндоскоп прямой визуализации для ТХС. В то время использовались оптоволоконные эндоскопы. Первая ЭХС была выполнена в 1975 г. прототипом холангиоскопа, который был достаточно тонким для прохождения через канал дуоденоскопа [9]. Концепция проведения инструмента меньшего диаметра к зоне операции с помощью большего позже получила название «мать-ребенок» (mother-baby), а сам холангиоскоп — «дочерний аппарат». В середине 1980-х гг. было продемонстрировано следующее поколение холангиоскопов. У этих аппаратов появились подвижность дистального конца и рабочий канал, который предлагалось использовать как для орошения, так и для инструментов [10].

В конце 1990-х гг. и в начале нового тысячелетия достижения в области науки и технологий визуализации привели к созданию видеохолангиоскопов с усовершенствованным качеством изображения и возможностью визуализации в NBI-спектре [11].

Основная часть

До недавнего времени самым эффективным методом диагностики патологий билиарного тракта считалась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), но она не давала возможности прямого осмотра желчных путей и, таким образом, была малоэффективна в диагностике сложного

ХЛ [12]. Однако с появлением в клинической практике новой цифровой эндоскопической системы SpyGlass, возможности и спектр использования малоинвазивных методов лечения и диагностики значительно расширились.

ЭХС с одним оператором

Система прямой визуализации SpyGlass, разработанная в 2005 г. компанией Boston Scientific Corporation (США), позволяет визуализировать слизистую оболочку внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря и поджелудочной железы, в настоящее время получила широкое распространение, т. к. имеет важное значение в дифференциальной диагностике патологий билиарного тракта [13].

Специально разработанные эндоскопы и инструменты меньшего диаметра («бэби-скоп») позволяют осуществлять прямую визуализацию общего желчного протока (ОЖП), проводить инструментальные манипуляции и забирать образцы тканей для биопсии [14–15]. Система SpyGlass состоит из гибкого эндоскопического зонда, который вводится через рот пациента и достигает желчных протоков. Зонд оснащен оптической системой, которая передает изображение на монитор, позволяя врачу видеть все детали и изменения в протоках [15]. Данная система обозначила пероральную холангиоскопию как метод широкого использования и позволила широко проводить данную процедуру в повседневной эндоскопической практике. Тем не менее SpyGlass Legacy имела некоторые ограничения, связанные с долговечностью оптиковолоконного зонда, ограниченным качеством изображения и полем зрения, небольшим терапевтическим каналом и сложной настройкой [16]. По причине вышеуказанных причин этих недостатков была представлена цифровая усовершенствованная система прямой визуализации SpyGlass DS (Boston Scientific Corporation, США), с улучшенным качеством цифрового изображения, более широким полем зрения и более изгибаемым дистальным концом холангиоскопа конической формы.

ЭХС с использованием двух операторов

Для проведения ЭХС применяется дуоденоскоп, через рабочий канал которого проводится холангиоскоп, используемый непосредственно для визуализации протоковой системы билиарного тракта. Доставка холангиоскопа через канал эндоскопа и заведение его в просвет желчевыводящих путей осуществляется по проводнику, предварительно установленному в желчные пути [17–18].

Видеохолангиоскопы перорального применения состоят из ширококанального дуоденоскопа «motherscope» и дочернего узкоканального холангиоскопа «babyscope». Холангиоскоп продвигается через рабочий канал специального терапевтического дуоденоскопа по проводнику [19]. Эта манипуляция

требует участия двух операторов: один оператор нужен для управления «материнским» дуоденоскопом, другой – для управления «дочерним» холангиоскопом. Одним из примеров холангиоскопа текущего поколения является Olympus CHF-B260 (Olympus Corporation, Япония), где диаметр дистального холангиоскопа составляет 3,4 мм, а диаметр вспомогательного канала – 1,2 мм [20–23]. Холангиоскоп продвигается через вспомогательный канал диаметром 4,2 мм терапевтического дуоденоскопа. Ряд недостатков ограничил использование данной системы: высокие эксплуатационные расходы, хрупкость «дочернего» холангиоскопа, необходимость в двух квалифицированных врачах-эндоскопистах, а также ограничения в возможностях отклонения дистального конца холангиоскопа [24–26].

Для повышения эффективности эндоскопического метода лечения сложного ХЛ применяются следующие методики билиарной литотрипсии: электрогидравлическая, механическая, лазерная [27–28]. Для проведения электрогидравлической литотрипсии необходимы дуоденоскоп или комплекс эндоскопов «мать–дитя» фирмы Olympus Corporation, электрогидравлические зонды диаметром 1,7 мм и длиной 700 мм или 1800 мм (в зависимости от доступа), WALZ Lithotron EL23 (Германия), корзины Дормиа, назобилиарные дренажи (НБД); операция проводится под холангиоскопическим контролем. «Материнский» эндоскоп вводится в двенадцатиперстную кишку, устанавливается напротив большого сосочка двенадцатиперстной кишки и осуществляется его ревизия [29]. По каналу «материнского» эндоскопа в разрез папиллы мимо НБД в протоки вводится «дочерний» эндоскоп, с помощью которого осматриваются протоки и камень, определяются его характеристики и избирается место контакта с зондом. Затем вводится зонд по каналу «дочернего» эндоскопа, прижимается плотно и перпендикулярно к камню [30–31]. При прямой эндоскопической визуализации зонд направляется на камень и продвигается по меньшей мере на 5 мм от кончика холангиоскопа, располагаясь на расстоянии 1–2 мм от камня. Передача заряда через электроды на кончике зонда генерирует искру. Это определяет расширение окружающей среды и в конечном счете приводит к колебательной ударной волне давления с частотой 12 импульсов в секунду, которая осуществляет дробление конкрементов. Когда достигается правильное и устойчивое положение и камень четко визуализируется, система электрогидравлической литотрипсии активируется ножной педалью [32–34]. Операция считается эффективной, если образовавшиеся фрагменты до 2–4 мм в диаметре легко удаляются корзиной Дормиа. Осложнения возникают в основном из-за сложностей в правильной установке электрогидравлического зонда – перпендикулярно поверхности конкремента [35].

Оценка эффективности и возможностей применения холангиопанкреатоскопии

Для проспективной оценки выполнимости, клинической эффективности и безопасности холангиоскопии с новой системой прямой визуализации SpyGlass P.V. Draganov и соавт. (2011) достигли следующих результатов: в целом холангиоскопии с использованием SpyGlass в лечении сложного ХЛ проведены успешно у 70 из 75 пациентов (93,3%). Средний размер камня составил 1,3 см. При удалении желчных камней их полное выведение было достигнуто у 24 из 26 пациентов (92,3%). Холангиоскопия по показаниям, не связанным с камнями, прошла успешно у 43 из 44 пациентов (97,7%) – центр третичной медицинской помощи, США [36]. Частота нежелательных явлений составила 8,7 %. Среднее время процедуры – 67,0 мин.

В исследовании, проведенном M. Reuterwall и соавт. (2019) в больнице Каролинского университета, было выявлено, что за 7-летний период 311 пациентам было проведено 365 процедур с использованием платформы SpyGlass. Основным показанием был сложный ХЛ. Сложная желчнокаменная болезнь была показанием к процедуре только в 16% случаев. Средний размер извлекаемых камней составил 1,5 см. Было выявлено, что ЭХС имеет ключевое значение (4-я степень) в 19% случаев и имеет большое клиническое значение (3-я степень) в 44% случаев. ЭХС не повлияла на принятие клинических решений и не изменила клиническое течение (1-я и 2-я степени) в 37% случаев. Все процедуры проводились под общим наркозом с помощью системы прямой визуализации SpyGlass. Среднее время процедуры составило 67,2 мин. В 79% процедур, выполненных при лечении сложных камней желчных протоков, терапевтическая ценность оценивалась как 3–4 (имеющая ключевое или большое клиническое значение) [37]. Частота нежелательных явлений в среднем составила 8,9 %.

В исследовании С.А. Габриэля и соавт. (2013) были проведен анализ чреспапиллярных вмешательств у больных, находящихся на лечении в ГБУЗ ККБ № 2 г. Краснодара в период с 2008 по 2011 г. Общее количество пациентов составило 1063 человека, среди которых 394 (37%) мужчины и 669 (63%) женщин. Более половины пациентов (74,7%) – больные со сложным ХЛ, 7,5% – с онкологической патологией, с хроническим осложненным панкреатитом – около 8%, со стриктурой холедоха – 2,8%. У 74 (7%) пациентов имелась сочетанная патология (стриктура + ХЛ, рак + ХЛ и др.), подтвержденная или впервые выявленная при транспапиллярном вмешательстве [38].

Была выполнена 561 механическая литоэкстракция по поводу сложного ХЛ, 54 механические литотрипсии под контролем холангиоскопии. В сложных клинических случаях, начиная с 2010 г., пациентам назначалась контактная электрогидравлическая

литотрипсия. Таких вмешательств было выполнено 8. Средний размер камней составлял 1,7 см. В 1-й этап эндоскопические вмешательства выполнены у 799 больных (75,2%). Во 2-й этап – у 166 больных (15,6%). В 3-й и следующие этапы – у 98 больных (9,2%). В среднем на выполнение процедуры было затрачено 66,9 мин. Частота нежелательных явлений составила 9,1 % [38].

С.А. Будзинский и соавт. на базе ГКБ № 31 г. Москвы и ГКБ им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого г. Хабаровска в период с 01.01.18 по 01.01.22 г. провели ретроспективный анализ результатов использования внутрипротоковой контактной литотрипсии (КЛТ) под контролем холангиоскопии при лечении пациентов со сложным ХЛ. В группу обследования вошли 20 пациентов: 13 женщин и 7 мужчин в возрасте от 33 до 84 лет. В результате проведенного обследования одиночный камень в просвете желчных протоков выявлен у 12 (60%) пациентов, 2 камня – у 5 (25%), 3 – у 1 (5%) больного; множественные (>3) камни – у 2 (10%). Размер конкрементов варьировал от 8 до 35 мм и в среднем составил 21 ± 8 мм. При обнаружении камня в просвете желчных протоков литотриптическое волокно (лазерное или электрогидравлическое) вводили через инструментальный канал холангиоскопа и располагали у нижнего края конкремента. Для сравнительного анализа факторов, влияющих на результаты лечения пациентов со «сложным» ХЛ с использованием методов внутрипротоковой КЛТ и времени, потраченного на оперативное вмешательство, все пациенты (n=20) были разделены на 3 группы, в зависимости от размеров конкрементов: 1-ю группу составили 4 больных, имевших камни диаметром <15 мм; 2-ю группу – 11 пациентов с камнями диаметром 16–25 мм и 3-ю группу – 5 пациентов, у которых камни были >25 мм [39]. Успехом применения различных способов контактной литотрипсии в лечении сложного ХЛ считали достижение полной санации желчных протоков. Среднее время такой процедуры составило 67,4 мин. В 17 (89,5%) случаях оперативное эндоскопическое вмешательство закончилось успешно уже после первого сеанса литотрипсии. В 1 (5%) случае удаление лигатуры и фрагмента дренажа Кера выполнено корзинкой Дормиа, у другого больного (5%) для захвата и извлечения лигатуры были применены щипцы для внутрипротоковой холангиоскопии. Еще у 1 (5%) пациента после проведения КЛТ и литоэкстракции попытки удаления инородного тела ОЖП щипцами и корзинкой Дормиа оказались неэффективными, вследствие чего потребовалась замена холангиоскопа ультратонким трансназальным гастроскопом для проведения полипэктомической петли с последующим пересечением и успешным извлечением лигатурного материала. Таким образом, полная санация билиарного тракта при внутрипротоковой

литотрипсии была достигнута в 19 (95%) случаях, неудовлетворительный результат отмечен в 1 (5%). В общем частота нежелательных явлений составила 9,0%. Причиной одной неудачи послужила низкая локализация конкремента в области надампулярной части ОЖП, что привело к невозможности адекватного позиционирования холангиоскопа и волокна литотриптера на нижний полюс камня [39].

В исследование, проведенное А.Д. Ковалевским и М.И. Прудковым на базе ГАУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница № 14» с 2017–2019 г., было включено 314 пациентов [40]. У этих пациентов предполагали сложный ХЛ. Все больные ранее перенесли от 1 до 3 операций на внепеченочных желчных протоках. Чресфистульную холангиоскопию выполняли под умеренной седацией или без обезболивания в условиях гибридной операционной, оснащенной видеоэндоскопическими комплексами Olympus (Япония) и Pentax (Япония) для пероральной эндоскопии и холангиоскопии, С-дугой Carmex (Италия), аппаратом Mindray (Китай) для УЗИ, холедохоскопами Olympus (Япония) CHF P-20 и CHF P-10 с наружным диаметром 4,9 мм и манипуляционным каналом диаметром 2,2 мм. Камни до 5–6 мм удаляли, захватив проволочной корзинкой под визуальным контролем. Среднее время выполнения лазерной литотрипсии составило 66,8 мин. Крупные и вклиненные камни удаляли за 1 или несколько сеансов по частям – после их фрагментации. Средний размер извлекаемых камней составил 2,2 см.

У 32 пациентов ситуация оказалась существенно сложнее вследствие особо крупных и вклиненных конкрементов, которые нередко оказывались множественными. Крупные камни у 32 пациентов были раздроблены механическим затягиванием проволочной петли ($n = 14$), с помощью контактной электрогидравлической ($n = 33$) или лазерной ($n = 21$) литотрипсии и извлечены по частям (в среднем 2,1 процедура на 1 больного). Полное освобождение протоков от конкрементов достигнуто у 158 пациентов, что требовало от 1 до 4 сеансов чресфистульной холангиоскопии и санации. Осложнения развились у 14 пациентов. Общая частота осложнений составила 8,9%, в том числе 1,9% – III–V степени по Clavien-Dindo [40].

Заключение

В целях оценки эффективности внедрения холангиоскопии при лечении сложного ХЛ был проведен статистический отбор, включавший 1763 участников из 5 клиник, представленных в данном обзоре (43,4% мужчин; средний возраст 61,5 [стандартное отклонение (SD) 11,0]). Предшествующая холецистэктомия была выполнена 37% пациентов, при этом до литотрипсии было выполнено в среднем 1,6 (SD 0,5) ЭРХПГ. Средний размер камня составил 1,8 (SD 0,3) см.

При пероральной холангиоскопии с внутривидеотроковой литотрипсией общий успех дробления камня составил 91,2% ($I^2 = 63,2\%$) при проведении в среднем 1,3 [SD 0,6] сеанса литотрипсии. Полный успех фрагментации за один сеанс составил 76,9% ($I^2 = 74,3\%$). Частота нежелательных явлений составила 8,9% ($I^2 = 60,6\%$). Среднее время процедуры при пероральной холангиоскопии – 67,1 (SD 21,4) мин. Не выявлено различий в общей частоте фрагментации или в нежелательных явлениях; однако было установлено, что при проведении лазерной литотрипсии достигается более высокая частота фрагментации за один сеанс и значительно меньше времени требуется на выполнение процедуры по сравнению с электрогидравлической литотрипсией.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.А. Габриэль,

В.С. Крушельницкий, А.Д. Грицай

Сбор и обработка материала: В.В. Кулагин, В.Ю. Дынько,

В.С. Крушельницкий

Статистическая обработка данных: В.В. Кулагин,

В.Ю. Дынько

Написание текста: В.Ю. Дынько, А.Д. Грицай

Редактирование текста: С.А. Габриэль, А.Д. Грицай,

А.К. Мамишев

Author contributions

Concept and design: Gabriel, Krushelnitsky, Gritsay

Data collection and processing: Kulagin, Dynko, Krushelnitsky

Statistical processing of data: Kulagin, Dynko

Manuscript drafting: Dynko, Gritsay

Manuscript revising: Gabriel, Gritsay, Mamishev

Литература/References

- Бурдюков М.С., Нечипай А.М. Холедохолитиаз: обзор литературы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(4):55–66. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020904155>
- Burdyukov MS, Nechipay AM. Choledocholithiasis: narrative review. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(4):55–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020904155>
- Савин Д.В., Кузьмин-Крутецкий М.И., Сафоев М.И., Хамид С.С., Топилин Д.К. Пероральная транспапиллярная холангиоскопия: актуальные методики проведения манипуляции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(2):28–36. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802128>
- Savin DV, Kuzmin-Krutetskiy MI, Safoev MI, Khamid SS, Topilin DK. Relevant techniques of the peroral transpapillary cholangioscopy. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(2):28–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802128>
- Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гольфанд В.В., Гучетль А.Я., Цитович Ф.В. Эндоскопические чреспапиллярные вмешательства в диагностике и лечении холедохолитиаза. *Фундаментальные исследования*. 2012;(2–2):276–282.
- Gabriel SA, Dynko VY, Golfand VV, Guchetl AY, Citovich FV. Effectiveness of endoscopic techniques in the treatment of choledocholithiasis. *The Fundamental Researches*. 2012;(2–2):276–282. (In Russ.).
- Хрусталева М.В., Дехтяр М.А., Ягубян Г.К. Эндоскопические транспапиллярные методы лечения холедохолитиаза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(4):74–80. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015474-80>

- Khrustaleva MV, Dekhtyar MA, Yagubyan GK. Endoscopic transpapillary treatment of choledocholithiasis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2015;20(4):74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015474-80>
5. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Уржумцева Г.А., Петрова Н.А. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;15(1):9–18.
- Kotovskiy AE, Glebov KG, Urzhumtseva GA, Petrova NA. Endoscopic technologies in hepatopancreatobiliary zone diseases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010;15(1):9–18. (In Russ.).
6. Piraka C, Shah RJ, Awadallah NS, Langer DA, Chen YK. Transpapillary cholangioscopy-directed lithotripsy in patients with difficult bile duct stones. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1333–1338. PMID: 17644045. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.021>
7. Под ред. В.В. Рыбачков. *Механическая желтуха*. Изд. дом ЯГТУ; 2015:23–25.
- Rybachkov VV, ed. *Obstructive Jaundice*. Izd. dom YaGTU; 2015:23–25. (In Russ.).
8. Parsa N, Khashab MA. The role of peroral cholangioscopy in evaluating indeterminate biliary strictures. *Clin Endosc*. 2019;52(6):556–564. PMID: 31309767. PMCID: PMC6900308. <https://doi.org/10.5946/ce.2019.011>
9. Юричев И.Н., Тимофеев М.Е., Малихова О.А., Савосин Р.С. Возможности пероральной транспапиллярной холангиоскопии в онкологической практике. *Современная онкология*. 2020;22(1):40–45. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200023>
- Yurichev IN, Timofeev ME, Malikhova OA, Savosin RS. Possibilities of per-oral transpapillary cholangioscopy in oncological practice. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(1):40–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200023>
10. Das AK, Chiura A, Conlin MJ, Eschelman D, Bagley DH. Treatment of biliary calculi using holmium: yttrium aluminum garnet laser. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(2):207–209. PMID: 9717791. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70167-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70167-1)
11. Nanda A, Brown JM, Berger SH, et al. Triple modality testing by endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of cholangiocarcinoma. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(2):56–65. PMID: 25729431. PMCID: PMC4314305. <https://doi.org/10.1177/1756283X14564674>
12. Tandan M, Talukdar R, Reddy DN. Management of pancreatic calculi: an update. *Gut Liver*. 2016;10(6):873–880. PMID: 27784844. PMCID: PMC5087925. <https://doi.org/10.5009/gnl15555>
13. Быков М.И., Мнацаканян А.Е., Таран А.А. Пероральная холангиоскопия в диагностике и лечении стриктур желчевыводящих путей. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(1):79–88. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-1-79-88>
- Bykov MI, Mnatsakanian AY, Taran AA. Peroral cholangioscopy in the diagnosis and treatment of biliary strictures. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(1):79–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-1-79-88>
14. Барбадо Мамедова П.А., Гращенко С.А., Войновский А.Е. Эндоскопическое лечение крупного холангиолитиаза. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(4):131–135. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_4_2_131
- Barbado Mamedova PA, Grashchenko SA, Voynovskiy AE. Endoscopic treatment of large cholelithiasis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(4):131–135. (In Russ.). https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_4_2_131
15. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy*. 2017;49(6):588–608. PMID: 28420030. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107029>
16. Chandrasekar VT, Faigel D. Diagnosis and treatment of biliary malignancies: biopsy, cytology, cholangioscopy and stenting. *Mini-invasive Surgery*. 2021;5:33. <https://doi.org/10.20517/2574-1225.2021.12>
17. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018;50(9):910–930. PMID: 30086596. <https://doi.org/10.1055/a-0659-9864>
18. Sharaiha RZ, Sethi A, Weaver KR, et al. Impact of radiofrequency ablation on malignant biliary strictures: results of a collaborative registry. *Dig Dis Sci*. 2019;60(7):2164–2169. PMID: 25701319. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3558-3>
19. Itoi T, Osanai M, Igarashi Y, et al. Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(11):934–938. PMID: 20655394. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.06.029>
20. Шулешова А.Г., Балалыкин А.С., Данилов Д.В., Фомичева Н.В. Результаты рентгено-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков. *Медицинский алфавит*. 2018;2(20):42–47.
- Shuleshova AG, Balalykin AS, Danilov DV, Fomicheva NV. Results of X-ray endoscopic diagnostics of extrahepatic bile ducts diseases. *Medical Alphabet*. 2018;2(20):42–47. (In Russ.).
21. El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy*. 2013;45(11):883–889. PMID: 24165813. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344760>
22. Rösch W, Koch H, Demling L. Peroral cholangioscopy. *Endoscopy*. 1976;8(3):172–175. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098405>
23. Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гольфанд В.В. Эндоскопические ретроградные вмешательства в лечении пациентов с заболеваниями панкреатобилиарной зоны. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;(3):41–43.
- Gabriel SA, Dynko VYu, Golfand VV. Endoscopic through the papillary interventions in treatment of patients with the pathology of pancreatico-biliary area. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2013;(3):41–43. (In Russ.).
24. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472–491. PMID: 30943551. <https://doi.org/10.1055/a-0862-0346>
25. Jang DK, Kim J, Paik CN, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events in Korea: a nationwide assessment. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(1):73–79. PMID: 34953054. PMCID: PMC8830275. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12186>
26. Dong SQ, Singh TP, Zhao Q, Li JJ, Wang HL. Sphincterotomy plus balloon dilation versus sphincterotomy alone for choledocholithiasis: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2019;51(8):763–771. PMID: 30786316. <https://doi.org/10.1055/a-0848-8271>
27. Park CH, Jung JH, Nam E, et al. Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(1):43–57.e10. PMID: 28756105. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.038>
28. Sethi A, Shah RJ. Cholangioscopy and pancreatoscopy. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;19(3):182–187. <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2017.09.001>

29. Alexandrino G, Lourenço L, Rodrigues CG, Horta D, Reis J, Canena J. Pancreatotomy-guided laser lithotripsy in a patient with difficult ductal stone. *Endoscopy*. 2018;50(6):E130–E131. Published correction appears in *Endoscopy*. 2018;50(6):C6. PMID: 29518816. <https://doi.org/10.1055/a-0574-2278>
30. Tsuchiya T, Itoi T. Diagnostic and therapeutic cholangiopancreatotomy for pancreatobiliary diseases. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2017;114(8):1423–1435. (In Japanese). PMID: 28781353. <https://doi.org/10.11405/nisshoshi.114.1423>
31. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17060. PMID: 28880010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
32. Panpimanmas S, Chantawibul S, Ratanachu-Ek T. Pulse dye laser lithotripsy for large biliary tract stones. *J Med Assoc Thai*. 2000;83(4):433–438. PMID: 10808704.
33. Laleman W, Verraes K, Van Steenberghe W, et al. Usefulness of the single-operator cholangioscopy system SpyGlass in biliary disease: a single-center prospective cohort study and aggregated review. *Surg Endosc*. 2017;31(5):2223–2232. PMID: 27604370. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5221-2>
34. Pereira P, Santos S, Morais R, et al. Role of peroral cholangioscopy for diagnosis and staging of biliary tumors. *Dig Dis*. 2020;38(5):431–440. PMID: 31940612. <https://doi.org/10.1159/000504910>
35. Pohl J, Meves VC, Mayer G, Behrens A, Frimberger E, Ell C. Prospective randomized comparison of short-access mother-baby cholangioscopy versus direct cholangioscopy with ultraslim gastroscopes. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):609–616. PMID: 23680176. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.04.177>
36. Draganov PV, Lin T, Chauhan S, Wagh MS, Hou W, Forsmark CE. Prospective evaluation of the clinical utility of ERCP-guided cholangiopancreatotomy with a new direct visualization system. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):971–979. PMID: 21419408. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.003>
37. Reuterwall M, Lubbe J, Enochsson L, et al. The clinical value of ERCP-guided cholangiopancreatotomy using a single-operator system. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):35. PMID: 30808288. PMID: PMC6390318. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0953-9>
38. Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гольфанд В.В., Гучетль А.А. Возможности эндоскопических транспапиллярных вмешательств в диагностике и лечении при патологии панкреатобилиарной зоны. *Эндоскопическая хирургия*. 2013;19(4):14–23.
- Gabriél' SA, Dyn'ko VIu, Gol'fand VV, Guchetl' A. A. Potentials of endoscopic transpapillary procedures in diagnosis and treatment of hepatopancreatobiliary lesions. *Endoscopic Surgery*. 2013;19(4):14–23. (In Russ.).
39. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д. и др. Первые результаты применения новой технологии визуальной оценки и лечения заболеваний билиарного тракта и протоков поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(2):105–116. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20192105-116>
- Budzinskiy SA, Shapovalyants SG, Fedorov ED, et al. Initial results of new technological approach to visualization and treatment of bile and pancreatic duct disease. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2019;24(2):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20192105-116>
40. Ковалевский А.Д., Прудков М.И. Чресфистульная холангиоскопия: уточняющая диагностика и антеградное удаление резидуальных камней из желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022;27(3):74–80. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-74-80>

Kovalevskii AD, Prudkov MI. Transfistula cholangioscopy: clarification of the diagnosis and antegrade removal of residual bile duct stones. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2022;27(3):74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-74-80>

Сведения об авторах

Дынько Виктор Юрьевич, к. м. н., заведующий отделением эндоскопии, Краевая клиническая больница № 2; доцент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5594-5739>

Габриэль Сергей Александрович, д. м. н., профессор кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет; врач-эндоскопист, главный врач, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3057-5705>

Мамишев Адам Казбекович, врач-эндоскопист отделения эндоскопии, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7193-4447>

Крушельницкий Владимир Станиславович, к. м. н., заведующий консультативно-диагностическим центром, первый заместитель главного врача, врач-эндоскопист отделения эндоскопии, Краевая клиническая больница № 2; ассистент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7862-8613>

Кулагин Вячеслав Валерьевич, врач-эндоскопист отделения эндоскопии, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7733-9780>

Грицай Алиса Дмитриевна, студентка 4-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-5452-9715>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Victor Yu. Dynko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Unit, Regional Clinical Hospital No. 2; Associate Professor at the Surgery Department No. 3, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5594-5739>

Sergey A. Gabriel, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Surgery Department No. 3, Kuban State Medical University; Endoscopist, Chief Physician, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3057-5705>

Adam K. Mamishev, Endoscopist, Endoscopy Unit, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7193-4447>

Vladimir S. Krushelnitsky, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, First Deputy Chief Physician, Endoscopist, Endoscopy Unit, Regional Clinical Hospital No. 2; Assistant Professor at the Surgery Department No. 3, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7862-8613>

Vyacheslav V. Kulagin, Endoscopist, Endoscopy Unit, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7733-9780>

Alisa D. Gritsay, 4th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-5452-9715>

Conflict of interest: none declared.



Обзор современных подходов видеоассистированной эндоскопической биопсии сигнальных лимфатических узлов и аксиллярной лимфодиссекции

©Р.М. Ахмедов^{1,2}, В.В. Константинова¹, А.Б. Вац¹, А.С. Журов¹, Ю.В. Семилетова¹,
А.А. Олчонова¹, А.М. Белоусов¹, Е.М. Бит-Сава^{2,3*}, Г.А. Дашян¹

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия

* Е.М. Бит-Сава, h-индекс в Scopus 4, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А, bit-sava@mail.ru

Поступила в редакцию 9 августа 2024 г. Исправлена 2 октября 2024 г. Принята к печати 25 октября 2024 г.

Резюме

Целью данной статьи является анализ современных эндоскопических методик биопсии сигнальных лимфатических узлов и аксиллярной лимфодиссекции в хирургическом лечении рака молочной железы.

С помощью эндоскопических методов значительно расширились возможности хирургии рака молочной железы за счет более точной диагностики, уменьшения травматичности операций, и, соответственно, снижения рисков для пациентов.

В обзоре рассматриваются основные техники, используемые при эндоскопическом подходе к биопсии сигнальных лимфатических узлов и аксиллярной лимфодиссекции, анализируются эффективность и безопасность, а также их сравнительные преимущества в отношении традиционных открытых методов.

В статье обсуждаются результаты последних исследований, касающихся точности диагностики и частоты осложнений. Кроме того, рассматривается влияние эндоскопической аксиллярной лимфодиссекции на прогноз и качество жизни пациентов с раком молочной железы.

Ключевые слова: эндоскопия, биопсия сигнальных лимфоузлов, диссекция подмышечных лимфоузлов, рак молочной железы, онкология

Цитировать: Ахмедов Р.М., Константинова В.В., Вац А.Б. и др. Обзор современных подходов видеоассистированной эндоскопической биопсии сигнальных лимфатических узлов и аксиллярной лимфодиссекции. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):120–125. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-120-125>

Modern Endoscopic Approaches to Video-Assisted Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Lymph Node Dissection: A Review

©Ruslan M. Akhmedov^{1,2}, Valeria V. Konstantinova¹, Anna B. Vats¹, Aleksandr S. Zhurov¹,
Yulia V. Semiletova¹, Alina A. Olchonova¹, Aleksandr M. Belousov¹, Elena M. Bit-Sava^{2,3*},
Garik A. Dashyan¹

¹N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, Saint Petersburg, Russian Federation

* Elena M. Bit-Sava, Scopus h-index 4, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, ulitsa Leningradskaya 68A, poselok Pesochnyi, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation, bit-sava@mail.ru

Received: August 9, 2024. Received in revised form: October 2, 2024. Accepted: October 25, 2024.

Abstract

This article aims to analyze modern endoscopic techniques of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection in breast cancer surgery.



Owing to more accurate diagnosis and minimized patient morbidity and risks, endoscopic techniques have significantly expanded capabilities of breast cancer surgery.

We review the main endoscopic techniques of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection, analyze their efficacy and safety, and compare their benefits with those of conventional open techniques.

The article discusses results of recent studies regarding diagnostic accuracy and complication rates. Furthermore, we discuss the impact of endoscopic axillary lymph node dissection on the prognosis and quality of life in patients with breast cancer.

Keywords: endoscopy, sentinel lymph node biopsy, axillary lymph node dissection, breast cancer, cancer

Cite this article as: Akhmedov RM, Konstantinova VV, Vats AB, et al. Modern endoscopic approaches to video-assisted sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection: a review. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):120–125. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-120-125>

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2023 г. рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 2,3 млн женщин и вызвал 670 тыс. случаев смертей во всем мире [1]. В связи с этим развитие современных диагностических подходов и методов лечения, основанных на более точном выявлении стадирования опухолевого процесса, является весьма актуальной задачей. Тактика лечения РМЖ зависит от молекулярного подтипа рака и степени его распространения за пределы молочной железы, что подчеркивает важность индивидуализированного подхода к каждому случаю для достижения наилучших результатов.

За последние 100 лет хирургические методы лечения РМЖ эволюционировали от радикальной мастэктомии до модифицированных методик с применением реконструктивной хирургии, обеспечивающих лучшее качество жизни и эстетические результаты для пациентов [2]. Однако немаловажным аспектом хирургии РМЖ является состояние аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ), которое определяет стадию и прогноз при заболевании. Многие исследования подтвердили, что биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) является точным и безопасным методом прогнозирования выживаемости пациентов и позволяет избежать аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) при отсутствии метастазов в сигнальных лимфатических узлах [3–6].

В настоящее время все чаще БСЛУ заменяет рутинную АЛД и становится стандартным хирургическим методом для стадирования рака молочной железы. Традиционно БСЛУ включает маркировку сигнальных ЛУ путем введения красителя (метиленовый синий/индоцианин зеленый) или радиоизотопа (технеций-99m), что позволяет хирургам визуализировать и идентифицировать лимфоотток и ЛУ для их последующего удаления и гистологического исследования. В поисках возможных путей лечения, улучшения косметических результатов и сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре на сегодняшний день разрабатываются и совершенствуются эндоскопические подходы в хирургии РМЖ.

В 1992 г. Р. Kompatscher впервые описал эндоскопическую методику удаления импланта молочной железы в связи с развившимся осложнением в виде контрактуры [7]. Спустя несколько лет J. Salvat

с коллегами в клинике Лемана (Тонон-ле-Бен, Франция) выполнили первую эндоскопическую АЛД у пациентки с РМЖ. В 2000 г. Т. Kühn и соавт. задокументировали первую эндоскопическую процедуру БСЛУ. Однако, несмотря на развитие данных методик, на сегодняшний день эндоскопический подход в хирургии РМЖ не получил широкого распространения ни в Российской Федерации, ни в мире.

Таким образом, данная статья направлена на оценку возможностей эндоскопической БСЛУ и АЛД и их эффективности.

Эндоскопические методики БСЛУ и АЛД

Как правило, пациентам с клинически позитивными ЛУ до неоадьювантной химиотерапии, которые позже конверсируют до клинически негативных, традиционно выполняют АЛД. Аксиллярная лимфодиссекция зачастую влечет за собой множество осложнений, таких как серома, лимфостаз, инфекционные осложнения, ограничение подвижности и боль в верхней конечности [8].

Традиционная БСЛУ применяется в качестве менее инвазивной альтернативы АЛД, которая также часто сопровождается значительными осложнениями. Исследования показали, что пациенты, прошедшие биопсию сигнальных ЛУ, имеют значительно меньший риск развития осложнений [4, 5, 9]. В описании последних данных также рассматривается возможность проведения БСЛУ после неоадьювантной химиотерапии [10]. Этот подход может быть приемлемым и эффективным у пациентов с клинически не пораженными ЛУ. Результаты нескольких проведенных метаанализов подтверждают, что частота выявления и точность БСЛУ после химиотерапии сопоставимы с таковыми у пациентов, перенесших первичное хирургическое вмешательство [10, 11].

Эндоскопические методики БСЛУ и АЛД предоставляют возможность минимизации имеющихся на сегодняшний день осложнений и улучшения косметического результата, что делает их перспективными направлениями в хирургии РМЖ. Однако анатомически молочная железа является плотным органом без естественных полостей. Кроме того, обилие жировой и железистой ткани усложняет процедуру и ограничивает более широкое применение эндоскопических методик [12].

Текущие исследования демонстрируют реализацию множества стратегий эндоскопической БСЛУ и АЛД, но ни одна из них так и не была стандартизирована. На сегодняшний день наиболее широко распространенная техника включает в себя предварительную липосакцию подмышечной области. Этот метод позволяет с большей точностью визуализировать ЛУ, в особенности у пациенток с избыточной массой тела. И несмотря на то что в некоторых сообщениях речь идет о малой вероятности рецидива рака молочной железы и влиянии на снижение общей выживаемости пациенток после предварительных липосакций, процедура характеризуется более высоким риском ятрогенного повреждения ЛУ с увеличением возможности локальных и отдаленных последствий [13].

Выполнение эндоскопической БСЛУ и АЛД без предварительной липосакции является более технически сложной процедурой, поскольку визуализация ЛУ зачастую бывает затруднена даже при классическом подходе. Нелиполитический метод увеличивает сложность операции и ее время, а также требует опыта хирурга в подобных операциях. Данная методика также не может рассматриваться у пациенток с ожирением, с большими размерами молочной железы и при локализации опухоли в наружных квадрантах молочной железы [7].

Стандартная процедура эндоскопической БСЛУ и АЛД включает использование трех троакаров. Картированное «сторожевых» ЛУ проводится по стандартной методике путем предварительного введения красителя или флуоресцентного агента. В молочную железу через периареолярный разрез вводятся два троакара (5 и 10 мм соответственно). Третий троакар вводится через разрез длиной 0,5 см, расположенный по передней подмышечной линии. Через троакар диаметром 10 мм устанавливается эндоскоп диаметром 10 мм с последующей инсуффляцией углекислого газа до достижения давления ~ 8 мм рт. ст. После рассечения подкожно-жировой клетчатки визуализируются покрашенные «сторожевые» ЛУ и удаляются с окружающей клетчаткой. При выполнении АЛД далее подмышечные ЛУ I и II уровней удаляются единым блоком. При выявлении ЛУ между большой и малой грудными мышцами также необходимо выполнить их удаление. Затем подмышечная область промывается и дренируется через нижнее отверстие троакара.

В многочисленных исследованиях отмечено, что количество резецированных ЛУ при эндоскопической АЛД было меньше, чем при открытых операциях, однако регистрировалось не менее десяти [13–18].

Обзор клинических исследований демонстрирует, что эндоскопическая АЛД и БСЛУ представляют собой хирургические методы с достаточно низким количеством интраоперационных осложнений, а уровень конверсии доступа практически равен нулю [14–18].

При анализе нескольких клинических случаев описаны следующие осложнения: подкожная эмфизема, трудности с удалением лимфатических узлов и проблемы с контролем гемостаза. Только 13 пациентам в 6 исследованиях потребовалась конверсия доступа. Из них в 4-х исследованиях у пациентов была выполнена предварительная эндоскопическая липосакция [13–18].

Эндоскопические методики являются довольно трудоемким методом, который значительно увеличивает время вмешательства в сравнении с традиционным хирургическим подходом. Тем не менее некоторые авторы утверждают, что время операции значительно сокращается по мере того, как хирург овладевает данной методикой [15].

Результаты наблюдения позволяют предположить, что эндоскопическая БСЛУ и АЛД дают схожие результаты с точки зрения развития послеоперационных осложнений в сравнении с традиционными подходами и варьируются от 2 до 59,5% [14–18]. Однако эндоскопические методики демонстрируют явное преимущество перед открытой хирургией в плане уменьшения послеоперационной лимфореи. По данным систематического обзора М.Е. Aponte-Rueda и соавт. (2009) отмечено, что средний объем лимфореи при оценке дренажей составляет 23,4 мл против среднего объема в 40 мл при традиционных подходах [19]. Другие ранние осложнения, такие как гематома, варьируются от 1,38 до 16% после эндоскопического подхода против от 2 до 10% после классической АЛД [20, 21].

Частота послеоперационных инфекций при классической БСЛУ и АЛД, по данным клинических исследований, варьирует от 1% случаев до 20% [22]. В крупном метаанализе I. Langer и соавт. (2005) продемонстрированы более низкие показатели данного вида осложнений при эндоскопическом подходе – от 1 до 5% [23].

Кроме того, на основе анализа нескольких исследований продемонстрированы более низкие показатели частоты развития лимфедемы у пациентов после эндоскопической АЛД, которые составляют от 1 до 20% против 2,4–43% при открытых вмешательствах [13–18].

Нарушение чувствительности руки и боли в конечности, по данным результатов анализа эндоскопической БСЛУ и АЛД, у 80 пациенток наблюдалось от 3 до 30% случаев [24]. Однако при оценке боли в конечности важно учитывать, что проведенные исследования не имели «заслепления», что подвергает сомнению выраженность и клиническое значение болевого синдрома. Кроме того, несмотря на то что в обеих процедурах не было зарегистрировано различий в подвижности плечевого сустава, сообщалось о снижении степеней ограничения при использовании эндоскопического подхода.

Выводы

Исходя из анализа данных, можно сделать вывод, что эндоскопическая БСЛУ и АЛД являются адекватными и безопасными альтернативами традиционному подходу и демонстрируют более низкие показатели осложнений. Тем не менее представленные данные нельзя считать окончательными, поскольку качество первичных исследований остается достаточно низким. Доступные сведения ограничены, поскольку контролируемые исследования не обладают достаточной статистической достоверностью для выявления различий ввиду сокращенной длины выборок и недостаточного наблюдения за пролеченными пациентами.

Долгосрочная выживаемость представляет собой главную проблему в отношении эндоскопической процедуры, поскольку только в одном исследовании сообщалось о длительном пятилетнем наблюдении.

Выполнение липосакции первым этапом до сих пор остается спорным подходом по причине возможных рисков, в то время как нелиполитический вариант эндоскопической БСЛУ и АЛД представляет собой хирургически сложную задачу и имеет ряд ограничений, связанных с конституциональными особенностями пациентов.

Поскольку классическую АЛД и БСЛУ можно выполнить с помощью небольшого разреза в подмышечной области, эндоскопические разрезы здесь не дают преимуществ с точки зрения косметического эффекта.

В настоящее время на основании проведенных исследований эндоскопические подходы в хирургии подмышечной области при РМЖ побуждают на продолжение поиска оптимальных решений, которые позволят объединить эффективность лечения с минимально инвазивными техниками и эстетическими предпочтениями пациентов. В конечном итоге цель остается неизменной – обеспечение лучшего качества жизни для пациентов через инновационные и статистически подтвержденные медицинские достижения.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

Р.М. Ахмедов, Г.А. Дашян, Е.М. Бит-Сава, А.М. Белоусов

Сбор, анализ и интерпретация данных: Р.М. Ахмедов,

В.В. Константинова, А.А. Олчонова, А.С. Журов

Проведение статистического анализа: В.В. Константинова, Ю.В. Семилетова

Подготовка и редактирование текста: Р.М. Ахмедов,

А.Б. Вац

Author contributions

Concept and design: Akhmedov, Dashyan, Bit-Sava, Belousov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Akhmedov, Konstantinova, Olchonova, Zhurov

Statistical analysis: Konstantinova, Semiletova

Manuscript drafting and revising: Akhmedov, Vats

Литература/References

1. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(6):594–608. PMID: 37308117. <https://doi.org/10.6004/jncn.2023.0031>
2. Keelan S, Flanagan M, Hill ADK. Evolving trends in surgical management of breast cancer: an analysis of 30 years of practice changing papers. *Front Oncol*. 2021;11:622621. PMID: 34422626. PMCID: PMC8371403. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.622621>
3. Lin AP, Huang TW, Tam KW. Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *Br J Surg*. 2021;108(9):1034–1042. PMID: 34476472. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab279>
4. Cao S, Liu X, Cui J, et al. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: an up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *Breast*. 2021;59:256–269. PMID: 34325383. PMCID: PMC8334738. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.015>
5. Bharath S, Sharma D, Yadav SK, Shekhar S, Jha CK. A systematic review and meta-analysis of touch imprint cytology and frozen section biopsy and their comparison for evaluation of sentinel lymph node in breast cancer. *World J Surg*. 2023;47(2):478–488. PMID: 36310323. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06800-w>
6. Jiang Y, Li J, Chen B, et al. Sentinel lymph node biopsy mapped with carbon nanoparticle suspensions in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:818812. PMID: 35419285. PMCID: PMC8995566. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.818812>
7. Chen Y, Xu J, Liang Y, Zeng X, Xu S. A challenging therapeutic method for breast cancer: non-lipolytic endoscopic axillary surgery through periareolar incisions. *Oncol Lett*. 2020;19(6):4088–4092. PMID: 32382347. PMCID: PMC7202305. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11501>
8. Sanders SB, Hoskin TL, Stafford AP, Boughey JC. Factors influencing non-sentinel lymph node involvement in patients with positive sentinel lymph node(s) after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(12):7769–7778. PMID: 35834142. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12064-4>
9. Elshanbary AA, Awad AA, Abdelsalam A, et al. The diagnostic accuracy of intraoperative frozen section biopsy for diagnosis of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(32):47931–47941. PMID: 35543788. PMCID: PMC9252966. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20569-4>
10. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, et al. Nodal recurrence in patients with node-positive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy—a rare event. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1851–1855. PMID: 34617979. PMCID: PMC8498932. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4394>
11. Hartmann S, Kühn T, Hauptmann M, et al; Die AXSANA-Studiengruppe. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for initially node-positive breast carcinoma in Germany: initial data from the AXSANA study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(9):932–940. PMID: 36110892. PMCID: PMC9470287. <https://doi.org/10.1055/a-1889-7883>
12. Yao CC, Liu C, Xian J. Comparison of single-pore non-liposuction near-infrared laparoscopy with conventional open surgery for axillary sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer: a single-center, small-sample retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):66. PMID: 36849976. PMCID: PMC9972847. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02942-w>
13. Liang Y, Xu S. Nonliposuction Endoscopic sentinel lymph node biopsy through the periareolar incision. *Surg*

Innov. 2020;27(6):570–579. PMID: 32687735. <https://doi.org/10.1177/1553350620942983>

14. Serra-Mestre JM, Fernandez Peñuela R, D'Andrea F, Viñals JM, Serra-Renom JM. Endoscopic delayed breast reconstruction with expanders and implants via the axillary incision made for sentinel lymph node biopsy or lymphadenectomy. *Ann Plast Surg.* 2018;80(2):100–103. PMID: 28930777. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001208>

15. Wang ZH, Gang TR, Wu SS, et al. Single-port endoscopic-sentinel lymph node biopsy combined with indocyanine green and carbon nanoparticles in breast cancer. *Surg Endosc.* 2023;37(10):7591–7599. PMID: 37460818. PMCID: PMC10520094. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10018-9>

16. Liu J, He G, Zhang Y, et al. Feasibility analysis of treating breast cancer patients with breast-conserving surgery via a peri-areolar incision combined with non-lipolytic suspension-type mastoscopy. *Sci Rep.* 2023;13(1):12129. PMID: 37495629. PMCID: PMC10372002. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39199-y>

17. Kim SH, Park S, Kim SJ, Hur MH, Lee BG, Han MS. Self-management needs of breast cancer survivors after treatment: results from a focus group interview. *Cancer Nurs.* 2020;43(1):78–85. PMID: 30148729. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000641>

18. Du J, Liang Q, Qi X, et al. Endoscopic nipple sparing mastectomy with immediate implant-based reconstruction versus breast conserving surgery: a long-term study. *Sci Rep.* 2017;7:45636. PMID: 28361955. PMCID: PMC5374499. <https://doi.org/10.1038/srep45636>

19. Aponte-Rueda ME, Saade Cárdenas RA, Saade Aure MJ. Endoscopic axillary dissection: a systematic review of the literature. *Breast.* 2009;18(3):150–158. PMID: 19493679. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2009.05.001>

20. Malur S, Bechler J, Schneider A. Endoscopic axillary lymphadenectomy without prior liposuction in 100 patients with invasive breast cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2001;11(1):38–42. PMID: 11269554.

21. Isik A, Soran A, Grasi A, Barry N, Sezgin E. Lymphedema after sentinel lymph node biopsy: who is at risk?. *Lymphat Res Biol.* 2022;20(2):160–163. PMID: 34191608. <https://doi.org/10.1089/lrb.2020.0093>

22. Chin K, Wärnberg F, Kovacs A, Olofsson Bagge R. Impact of surgical care bundle on surgical site infection after non-reconstructive breast cancer surgery: a single-centre retrospective comparative cohort study. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):919. PMID: 36765876. PMCID: PMC9913200. <https://doi.org/10.3390/cancers15030919>

23. Langer I, Kocher T, Guller U, et al. Long-term outcomes of breast cancer patients after endoscopic axillary lymph node dissection: a prospective analysis of 52 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(1):85–91. PMID: 15770531. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-3268-6>

24. Kozak D, Głowacka-Mrotek I, Nowikiewicz T, et al. Analysis of undesirable sequelae of sentinel node surgery in breast cancer patients - a prospective cohort study. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(4):891–897. PMID: 28918579. PMCID: PMC6132823. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0306-3>

Сведения об авторах

Ахмедов Руслан Мерзиалиевич, врач-онколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет; аспирант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3348-4251>

Константинова Валерия Валерьевна, врач-онколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9650-7305>

Вац Анна Борисовна, врач-онколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-0450-0166>

Журов Александр Сергеевич, врач-онколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-7511-2952>

Семилетова Юлия Вадимовна, к. м. н., врач-онколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5706-250X>

Олчюнова Алина Алексеевна, врач-онколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-3112-8081>

Белоусов Александр Михайлович, к. м. н., врач-хирург, врач-онколог, заместитель директора по медицинской части (хирургия и онкология), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2274-8170>

Бит-Сава Елена Михайловна, д. м. н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; врач-онколог, заведующая отделением опухолей молочной железы, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>

Дашян Гарик Альбертович, д. м. н., врач-онколог, заведующий онкологическим отделением № 1, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ruslan M. Akhmedov, Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; Postgraduate Student, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3348-4251>

Valeria V. Konstantinova, Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9650-7305>

Anna B. Vats, Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-0450-0166>

Aleksandr S. Zhurov, Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-7511-2952>

Yulia V. Semiletova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5706-250X>

Alina A. Olchonova, Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-3112-8081>

Aleksandr M. Belousov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Oncologist, Deputy Director for Medical Affairs (Surgery and Oncology), N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2274-8170>

Elena M. Bit-Sava, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy,

Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Oncologist, Head of the Division of Breast Tumors, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>

Garik A. Dashyan, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Oncology Unit No. 1, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>

Conflict of interest: none declared.



Protective Potential of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Internal Medicine (Part 1)

©Ashot A. Avagimyan^{1,2*}, Mohammad Sheibani³, Artem I. Trofimenko⁴, Evgenii E. Lysov⁴, Farida M. Khamidova⁵,
Anahit Z. Aznauryan⁶, Lilit M. Sukiasyan⁶, Karmen T. Sahakyan⁶, Tamara R. Gevorgyan⁶, Marina R. Tatoyan⁶,
Gayane L. Mkrtchyan⁶, Goharik L. Meltonyan⁶, Anna R. Petrosyan⁶, Ludmila A. Martemyanova⁷,
Ruzanna R. Petrosyan⁸, Olga I. Urazova⁹, Nana V. Pogosova^{2,10}, Nizal Sarrafzadegan¹

¹ Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁵ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

⁶ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

⁷ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁸ Lebanese American University, Beirut, Lebanon

⁹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

¹⁰ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

* Ashot A. Avagimyan, Scopus *h*-index 8, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Mushtaq 3rd St, Isfahan, 8158388994, Iran, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Received: October 9, 2024. Received in revised form: October 17, 2024. Accepted: November 19, 2024.

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have emerged as a revolutionary class of drugs with far-reaching protective effects in multiple organs. The protective potential of SGLT2i is much broader than that of the classical concept of glucose control and consists of an entire conglomerate of associated pleiotropic effects. This study aims to provide a descriptive review of the pleiotropic therapeutic potential of SGLT2i. The first part of the literature review examined the use of SGLT2i in cardiology and nephrology. The use of SGLT2i represents an innovative approach to improving patients' quality of life and course of heart failure and chronic kidney disease, regardless of left ventricular ejection fraction and type 2 diabetes.

Keywords: SGLT2i, cardioprotection, nephroprotection, dapagliflozin, empagliflozin

Cite this article as: Avagimyan AA, Sheibani M, Trofimenko AI, et al. Protective potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in internal medicine (part 1). *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):126–135. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-126-135>

Протективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в клинике внутренних болезней (часть 1)

©А.А. Авагимян^{1,2*}, М. Шейбани³, А.И. Трофименко⁴, Е.Е. Лысов⁴, Ф.М. Хамидова⁵, А.З. Азнаурян⁶,
Л.М. Сукиасян⁶, К.Т. Саакян⁶, Т.Р. Геворгян⁶, М.Р. Татоян⁶, Г.Л. Мкртчян⁶, Г.Л. Мелтонян⁶, А.Р. Петросян⁶,
Л.А. Мартемьянова⁷, Р.Р. Петросян⁸, О.И. Уразова⁹, Н.В. Погосова^{2,10}, Н. Саррафзадеган¹

¹ Исфаханский университет медицинских наук, Исфахан, Иран

² Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия

³ Иранский университет медицинских наук, Тегеран, Иран

⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁵ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

⁶ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

⁷ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

⁸ Ливано-Американский университет, Бейрут, Ливан

⁹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

¹⁰ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

* А.А. Авагимян, *h*-индекс в Scopus 8, Институт сердечно-сосудистых исследований, Исфаханский университет медицинских наук, ул. Муштатка 3, Исфахан, 8158388994, Иран, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Поступила в редакцию 9 октября 2024 г. Исправлена 17 октября 2024 г. Принята к печати 19 ноября 2024 г.



Резюме

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2i) вошли в клиническую практику как революционный класс пероральных сахаропонижающих препаратов. По мере накопления клинических данных были обнаружены их долговременные защитные эффекты в отношении многих органов и тканей. Защитный потенциал SGLT2i гораздо шире, чем классическая концепция контроля глюкозы и состоит из целого конгломерата плеiotропных эффектов.

Целью данной статьи является предоставление описательного обзора плеiotропного терапевтического потенциала SGLT2i. В первой части обзора литературы рассматривается использование SGLT2i в кардиологии и нефрологии.

Таким образом, использование SGLT2i представляет собой инновационный подход к улучшению качества жизни пациентов и течения как сердечной недостаточности, так и хронической болезни почек, независимо от фракции выброса левого желудочка и наличия сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: SGLT2i, кардиопротекция, нефропротекция, дапаглифлозин, эмпаглифлозин

Цитировать: Авагимян А.А., Шейбани М., Трофименко А.И. и др. Протективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в клинике внутренних болезней (часть 1). *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):126–135. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-126-135>

Introduction

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have emerged as a revolutionary class of drugs with far-reaching protective effects in many organ systems.¹ The protective potential of SGLT2i is much broader than that of the classical concept of glucose control and consists of an entire conglomerate of associated pleiotropic effects, leading to multisystem protection.^{2–5} Developed as antidiabetic agents, SGLT2i have demonstrated cardioprotective properties; they significantly reduce the risk of heart failure after myocardial infarction, cardiovascular death, and major adverse cardiovascular events.^{1,6,7}

In nephrology SGLT2i have shown promising results in slowing progression of chronic kidney disease and improving renal outcomes, even in patients without type 2 diabetes (T2D).⁸ Interestingly, these drugs have also demonstrated potential neuroprotective effects, suggesting potential applications in neurology.⁹ Emerging data indicate potential benefits of SGLT2i in ophthalmology and oncology.^{10,11}

The multifaceted effects of SGLT2i in various medical specialties highlight their potential as versatile therapeutic agents. As new areas of application and mechanisms of action continue to be explored, SGLT2i may revolutionize management of internal medicine patients. However, further studies are required to fully elucidate the efficacy and safety profiles in these diverse areas.

This article aims to provide a descriptive review of the multiorgan (multisystem) pleiotropic therapeutic potential resulting from SGLT2 inhibition. The first part of the literature review examines the use of SGLT2i in cardiology and nephrology, and the second part observes their therapeutic potential in neurology, ophthalmology, hepatology, oncology, and other areas of clinical medicine.

Discussion

SGLT2i in Cardiology

Cardiovascular diseases (CVD) remain a global health problem.¹² Thus, development and continuous modernization of prevention and cardiac rehabilitation programs using evidence-based approaches is an urgent task in modern cardiology.^{13,14}

In recent years, many studies have been published indicating a whole conglomerate of pleiotropic effects of SGLT2i, which made a breakthrough in heart failure (HF) treatment.^{15,16} One of the modern approaches aimed at improving the efficacy of primary and secondary cardiovascular prevention programs is SGLT2i administration.¹⁷

The main mechanisms underlying the glucose-independent cardioprotective effects of SGLT2i are as follows:

1. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activity is regulated by cytoplasmic Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1). Keap1 binds to Nrf2, leading to its ubiquitination by the CUL3/RBX1 complex and its subsequent degradation by the 26S proteasome.¹⁸ Many proteins containing the BTB domain serve as substrate-specific adaptors for CUL3-based ubiquitin ligases.¹⁹ The primary function of the BTB domain is to facilitate the interaction between Keap1 and Nrf2 and the subsequent degradation of Nrf2 through ubiquitination.²⁰ Under oxidative stress, Keap1 is inactivated, thereby halting Nrf2 ubiquitination and enabling the accumulation of newly synthesized Nrf2, which, in turn, activates the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway.²¹ Keap1/Nrf2/ARE signaling is involved in the HF pathogenesis.²² Simultaneously, SGLT2i stabilized the reduced activity of this cascade, exhibiting a pathogenetically significant antioxidant effect. SGLT2i also stabilize NADPH oxidase 4 in cardiomyocytes and reduce the level of methylglyoxal, a precursor of advanced glycation end products.²³

2. TGF- β /Smad cascade. Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) plays a critical role in the initiation of myocardial fibrosis and regulation of reactive oxygen species.²⁴ In an “inflammatory microenvironment,” the binding of TGF- β 1 to its membrane receptors leads to the activation of Smad proteins, which migrate to the nucleus and participate in the activation of target gene transcription responsible for proliferative activity.²⁵

Activation of Smad2 and Smad3 has been extensively observed in fibroblasts infiltrating fibrotic and remodeled hearts, whereas Smad1/5/8 activation is less prominent. Smad3 plays a crucial role in regulating multiple functions of cardiac fibroblasts.^{26,27} The basic principles of Smad3 activity are as follows:

1. Smad3 promotes the conversion of fibroblasts to myofibroblasts by upregulating α -SMA expression and facilitating its recruitment to stressed fibers. This process involves direct effects of Smad3 on α -SMA transcription, as well as indirect mechanisms such as upregulation of fibronectin expression and downregulation of FOXO3a.

2. Smad3 stimulates the transcription of structural and extracellular matrix proteins, including collagen types I and III, fibronectin, periostin, and tenascin C, and induces enzymes responsible for matrix cross-linking, such as lysyl oxidase and tissue transglutaminase.

3. Smad3 promotes a matrix preservation phenotype characterized by suppressed synthesis of extracellular matrix components, decreased activity of MMP-3 and MMP-8 matrix metalloproteinases, and induction of antiproteases such as tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1).

4. Smad3 stimulates the expression of integrins α 2, α 5, β 3, and α 11, facilitating interactions between fibroblasts and the extracellular matrix, which may be important for the formation of organized scar tissue.

5. Smad3 may exert antiapoptotic effects by increasing fibroblast viability under stressful conditions. Thus, SGLT2i-related inhibition of the TGF- β 1/Smad cascade is one of the pathways with a cardiopreventive potential.

Moreover, SGLT2i increase the level of phosphorylated phospholamban (a key regulator of SERCA) and have a positive effect on hyperphosphorylated ryanodine-sensitive channels (RyR), which are responsible for the release of Ca^{2+} from the sarcoplasmic reticulum by reducing the activity of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II.²⁸

It is noteworthy that SGLT2i stabilize AMP-activated protein kinase (AMPK) activity, normalizing the entire cascade of cellular bioenergetics restoration, leading to increased production and decreased consumption of ATP.²⁹ SGLT2i also suppress myofibroblast infiltration into the myocardium by adjusting polarizing macrophage maturation through the modulation of STAT3 signaling.³⁰

SGLT2i significantly improve the function of the microvascular endothelium and have a beneficial effect on arterial stiffness, which is manifested by a decrease in the carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation indices of the carotid artery and aorta.³¹ Dapagliflozin reduced expression of adhesion molecules, such as ICAM-1 and VCAM-1, on the endothelium, thus stabilizing the endothelial cell-cardiomyocyte interaction.³²

The key clinical trial data that underpin the efficacy of SGLT2i in CVD treatment are presented in the Table below.

Table
Main results of clinical studies of SGLT2i for CVD treatment
Таблица

Основные результаты клинических исследований по использованию SGLT2i в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Study	Sample size	Main results
DECLARE-TIMI 58 trial ³³	17 160	Compared with placebo, dapagliflozin reduced risks of HF by 27% (HR, 0.73; 95% CI, 0.61-0.88), kidney disease by 24% (HR, 0.76; 95% CI, 0.67-0.87). Dapagliflozin provided lower rate of CV death or hospitalization for HF (4.9% vs 5.8%; HR, 0.83; 95% CI, 0.73-0.95; $P=.005$).
DAPA-HF ³⁴	4744	Dapagliflozin reduced the risk of death from CV causes or HF exacerbation by 26% (16.3% vs 21.2%; HR, 0.74; 95% CI, 0.65-0.85; $P<.001$) and all-cause mortality (11.6% vs 13.9%; HR, 0.83; 95% CI, 0.71-0.97).
DELIVER ³⁵	6263	Dapagliflozin reduced the risk of HF exacerbation: 368 patients (11.8%) in the dapagliflozin group and 455 patients (14.5%) in the placebo group (HR, 0.79; 95% CI, 0.69-0.91). CV death was recorded in 231 (7.4%) and 261 patients (8.3%), respectively (HR, 0.88; 95% CI, 0.74-1.05). The number of CV events and symptom severity were lower in the dapagliflozin group. Dapagliflozin reduced the combined risk of HF exacerbation or CV death in patients with HF.
DAPA-CKD ³⁶	4304	Dapagliflozin improved the primary composite outcome of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or CV causes in 197 of 2152 participants (9.2%) compared with 312 of 2152 participants (14.5%) from the placebo group (HR, 0.61; 95% CI, 0.51-0.72; $P<.001$). Death occurred in 101 patients (4.7%) in the dapagliflozin group and 146 participants (6.8%) in the placebo group (HR, 0.69; 95% CI, 0.53-0.88; $P=.004$). The effects of dapagliflozin were similar in participants with and without type 2 diabetes.
CAMEO-DAPA ³⁷	38	Compared with placebo, dapagliflozin reduced the primary end point (change in pulmonary capillary wedge pressure) both at rest and during exercise ($P<.001$). Body weight was lower with dapagliflozin (ETD, -3.5 kg; 95% CI, -5.9 to -1.1; $P=.006$), as was plasma volume (ETD, -285 mL; 95% CI, -510 to -60; $P=.014$).
PRESERVED-HF ³⁸	162	Dapagliflozin increased walking distance by ≥ 15 m during the 6-minute walk test compared with placebo ($n=64$, 44% vs $n=48$, 34%). Dapagliflozin-treated patients with HFpEF experienced clinically significant improvement and less decline in exercise capacity over 12 weeks.
DAPASALT ³⁹	14	Dapagliflozin treatment is associated with a decrease in mean BP by 10 mm Hg ($P<.05$) and stabilizes endothelial function ($P<.05$).

Continued/Окончание таблицы

Study	Sample size	Main results
CREDENCE ⁴⁰	4401	The canagliflozin group had a lower risk of CV death, MI, or stroke (HR, 0.80; 95% CI, 0.67-0.95; $P=.01$) and of hospitalization for HF (HR, 0.61; 95% CI, 0.47-0.80; $P=0.01$). The RR of creatinine doubling or death from renal causes was lower by 34% (HR, 0.66; 95% CI, 0.53-0.81; $P<.001$), and the RR of end-stage kidney disease, by 32% (HR, 0.68; 95% CI, 0.54-0.86; $P=.002$).
EMPEROR-Reduced ⁴¹	3730	The primary outcome occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) from the empagliflozin group compared with 462 of 1867 patients (24.7%) from the placebo group (HR for CV death or hospitalization for HF, 0.75; 95% CI, 0.65-0.86; $P<.001$). The total number of hospitalizations for HF was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (HR, 0.70; 95% CI, 0.58-0.85; $P<.001$).
EMPEROR-Preserved ⁴²	5988	The primary end point was achieved in 415 of 2997 patients (13.8%) from the empagliflozin group, compared with 511 of 2991 patients (17.1%) from the placebo group (HR, 0.79; 95% CI, 0.69-0.90; $P<.001$). This effect was mainly due to a lower risk of hospitalization for HF in the empagliflozin group. The total number of hospitalizations for HF was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (407 vs 541; HR, 0.73; 95% CI, 0.61-0.88; $P<.001$).
SOLOIST-WHF ⁴³	1222	The rate of primary end-point events was lower in the sotagliflozin group than in the placebo group (51.0 vs 76.3; HR, 0.67; 95% CI, 0.52-0.85; $P<.001$). The rate of CV death was 10.6 in the sotagliflozin group and 12.5 in the placebo group (HR, 0.84; 95% CI, 0.58-1.22); the rate of all-cause death, 13.5 in the sotagliflozin group and 16.3 in the placebo group (HR, 0.82; 95% CI, 0.59-1.14).
CANVAS ⁴⁴	15 494	The rate of the primary outcomes was lower with canagliflozin than with placebo (26.9 vs 31.5/1000 patient-years; HR, 0.86; 95% CI, 0.75-0.97; $P<.001$ for noninferiority; $P=.02$ for superiority). The results showed a possible benefit of canagliflozin on albuminuria progression (HR, 0.73; 95% CI, 0.67-0.79) and the composite outcome of a sustained 40% reduction in estimated GFR, need for renal replacement therapy, or death from renal causes (HR, 0.60; 95% CI, 0.47-0.77).
EMPA-REG OUTCOME ⁴⁵	7020	The primary outcome occurred in 490 of 4687 patients (10.5%) in the combined empagliflozin group and 282 of 2333 patients (12.1%) in the placebo group (HR in the empagliflozin group, 0.86; 95% CI, 0.74-0.99; $P=.04$). The empagliflozin group had lower rates of CV death (3.7% vs 5.9%; 38% RRR), hospitalization for HF (2.7% vs 4.1%), and all-cause death (5.7% vs 8.3%; 32% RRR) compared with the placebo group.
VERTIS CV ⁴⁶	8246	A major adverse CV event occurred in 653 of 5493 patients (11.9%) in the ertugliflozin group and 327 of 2745 patients (11.9%) in the placebo group (HR, 0.97; 95% CI, 0.85-1.11; $P<.001$ for non-inferiority).
SCORED ⁴⁷	10 584	The rate of primary end-point events was 5.6 events/100 patient-years in the sotagliflozin group and 7.5 events/100 patient-years in the placebo group ($P<.001$). The rate of CV deaths per 100 patient-years was 2.2 with sotagliflozin and 2.4 with placebo ($P=.35$). In patients with diabetes and CKD, with or without albuminuria, sotagliflozin administration resulted in a lower risk of the composite outcome comprising CV mortality, hospitalizations for HF, and urgent visits for HF compared with placebo.
EMPT-ANGINA ⁴⁸	75	Empagliflozin-treated patients showed improvement in both the primary end point, SAQ total score (192.73 ± 20.70 vs 224 ± 25.36 , $P<.001$). Exercise testing components (time to onset of 1 mm ST-segment depression and heart rate recovery) were significantly improved in the empagliflozin group.
DAHOS ⁴⁹	107	Significant improvements in sleep parameters, including AHI, HI, longest rest time, ODI, time spent at $SpO_2 < 90\%$, and mean SpO_2 , were observed in the dapagliflozin group. There was an improvement in ESS, MLHFQ, and EQ-5D-3L scores, as well as a significant decrease in CRP and IL-6 levels, while CRP and IL-6 levels did not change in the controls.
DAPA-MI ⁵⁰	4017	Dapagliflozin improved cardiometabolic parameters by 34% compared with placebo. However, after approximately 1 year of treatment, there was no effect on cumulative CV mortality or hospitalization for HF compared with placebo.

Note: AHI, apnea-hypopnea index; BP, blood pressure; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CRP, C-reactive protein; CV, cardiovascular; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ETD, estimated treatment difference; GFR, glomerular filtration rate; HF, heart failure; HFpEF, heart failure and preserved ejection fraction; HI, hypopnea index; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; ODI, oxygen desaturation index; RR, relative risk; RRR, relative risk reduction; SAQ, Seattle Angina Questionnaire

Прим.: АНН – индекс апноэ-гипопноэ; ВР – артериальное давление; СИ – доверительный интервал; СКД – хроническая болезнь почек; СРР – С-реактивный белок; СВ – сердечно-сосудистый; ЕСС – шкала сонливости Эпворта; ЕТД – предполагаемая разница в лечении; ГФР – скорость клубочковой фильтрации; НН – сердечная недостаточность; ННрЕФ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; НН – индекс гипопноэ; НН – отношение рисков; МН – инфаркт миокарда; МЛНН – Миннесотский опросник качества жизни у больных с сердечной недостаточностью; ОДН – индекс десатурации кислородом; РР – относительный риск; РРР – снижение относительного риска; САК – Сиэтлский опросник качества жизни при стенокардии

Thus, the results of future clinical studies and experience with the use of SGLT2i in cardiological practice will provide an innovative approach to improve the quality of life and course of HF, regardless of left ventricular ejection fraction and T2D.⁵¹ Impressively, there was a reduction in the risk of cardiovascular death and death from all causes, as well as a reduction in the number of hospitalizations for HF across the entire range of left ventricular ejection fraction.

SGLT2i in Nephrology

Since their introduction as antidiabetic agents, SGLT2i have shown significant progress, demonstrating positive effects on renal outcomes regardless of diabetic status.⁵² These mechanisms include the activation of tubuloglomerular feedback, leading to a reduction in glomerular hyperfiltration, alleviation of hypoxia, and oxidative stress in the renal cortex.⁵³ The most observed alterations associated with diabetic nephropathy involve thickening of various kidney compartments, such as the glomerular, capillary, tubular, and basement membranes, which is associated with metabolic changes that contribute to inflammation and fibrosis.^{54,55} SGLT2i can preserve kidney function by mitigating glomerular hypertension through tubuloglomerular feedback, regardless of its effects on glycemic control.⁵⁶ It is important to note that SGLT2i may initially cause a temporary decrease in the glomerular filtration rate due to reduced glomerular hypertension.^{57–59}

SGLT2i-induced nephroprotection may act either directly or indirectly both locally and systemically. For instance, SGLT2i not only promote glycosuria but also improve glucose metabolism in the liver and reduce insulin resistance in muscles.^{60,61}

Similar to the DAPA-HF, EMPEROR, CREDENCE, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY trials, SGLT2i have been proven to effectively enhance renal and cardiovascular outcomes in individuals with T2D and chronic kidney disease, despite their limited impact on blood glucose levels.⁶² Deeper insights into the renoprotective effects of SGLT2i have been gained through experimental research and clinical studies uncovering both blood glucose-dependent and -independent pathways.

SGLT2i can influence the activation of tubuloglomerular feedback by increasing sodium delivery to the macula densa. This mechanism reduces glomerular hypertension and albuminuria.^{63,64} Recent meta-analyses have demonstrated that SGLT2i are associated with a notable and consistent reduction in acute kidney injury.⁶⁵

By inhibiting SGLT2, the distribution of the transport workload across tubular segments becomes more equitable. These effects of SGLT2i may contribute to the preservation of mitochondrial function and metabolism of tubular cells, which are expected to sustain their function.^{66,67} A recent study conducted on patients with T2D

and albuminuria revealed that dapagliflozin treatment resulted in an increase in urinary metabolites linked to mitochondrial metabolism compared with placebo, suggesting that dapagliflozin may crucially improve mitochondrial function in patients with T2D.⁶⁸

Empagliflozin treatment stabilized mitochondrial function and autophagy activity in renal proximal tubular cells under elevated glucose conditions in a streptozotocin-based mouse model of diabetes.⁶⁹ This effect may involve the AMPK and mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathways, ultimately leading to reduced apoptosis and tubulointerstitial fibrosis. Similarly, the SGLT2i ipragliflozin reversed tubular and mitochondrial damage induced by a high-fat diet in mice, regardless of blood glucose levels.⁷⁰ Therefore, SGLT2i may provide renoprotection and maintain kidney integrity by enhancing mitochondrial function and regulating autophagy.⁷¹

In summary, the primary mechanisms of SGLT2i-induced nephroprotection can be divided as follows. The first mechanism involves a reduction in glomerular hyperfiltration, which is linked to diabetic glomerular injury, although it has also been suggested that this may occur independently of glucose levels. The second mechanism pertains to a decrease in energy consumption leading to hypoxia adaptation, which is inherently glucose-dependent and significantly exacerbated under diabetic conditions. The third mechanism involves the suppression of inflammatory, fibrotic, and proapoptotic responses, which largely operate independently of T2D. This highlights the extensive direct effects of SGLT2i on kidney function and elucidates their efficacy in treating chronic kidney disease in patients with and without T2D.⁷²

A randomized placebo-controlled clinical trial on the effects of canagliflozin, involving 10 142 participants with T2D and a high risk of cardiovascular events showed that renal outcomes were statistically insignificant. However, the occurrence of increased albuminuria was significantly lower in the canagliflozin group.⁷³ In a double-blind placebo-controlled clinical trial (3730 patients), analysis showed a significant decrease in the rate of eGFR decline in the empagliflozin group.⁷⁴ Dapagliflozin improves kidney function in mice with ischemia-reperfusion injury. Dapagliflozin induces the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and reduces the Bax/Bcl2 ratio in ischemic renal tissues and hypoxia-cultured tubular cells. Dapagliflozin elevated the levels of phosphorylated AMPK and extracellular signal-regulated kinase (ERK) in hypoxia-cultured HK-2 cells. Elevated phosphorylation of AMPK and ERK may also induce HIF-1 α expression. In addition, dapagliflozin treatment resulted in decreased glucose uptake and SGLT2 expression in hypoxia-cultured HK-2 cells.⁷⁵ Furthermore, luseogliflozin was effective in preventing rarefaction of renal capillaries and fibrosis in a mouse model of renal ischemia-reperfusion.⁷⁶

Conclusions

The use of SGLT2i is an innovative approach to improve the quality of life and slow the progression of CVD and kidney diseases in patients with or without T2D.

Author contributions

Concept and design: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors

Manuscript drafting: All authors

Manuscript revising: Pogosova, Urazova, Sarrafzadegan

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы

Написание статьи: все авторы

Редактирование текста: Н.В. Погосова, О.И. Уразова, Н. Саррафзадеган

Литература/References

1. Idowu A, Adebolu O, Wattanachayakul P, et al. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitors use after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(8):102648. PMID: 38759767. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102648>
2. Patoulias D. SGLT-2 inhibitors beneficial effects on ventricular repolarization may be protective against atrial fibrillation occurrence. *Acta Cardiol Sin.* 2021;37(3):323. PMID: 33976519. PMCID: PMC8107699. [https://doi.org/10.6515/ACS.202105_37\(3\).20210313A](https://doi.org/10.6515/ACS.202105_37(3).20210313A)
3. Jasleen B, Vishal GK, Sameera M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: benefits versus risk. *Cureus.* 2023;15(1):e33939. PMID: 36819350. PMCID: PMC9937770. <https://doi.org/10.7759/cureus.33939>
4. Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т. и др. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):3919. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3919>
- Tereshchenko SN, Shestakova MV, Ageev FT, et al. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3919. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3919>
5. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2018;58(2):42–54. PMID: 29466200. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.2.10087>
- Kobalava ZD, Lazarev PV, Villevalde SV. SGLT2 inhibitors: rationale and perspectives of use in heart failure. *Kardiologiia.* 2018;58(2):42–54. (In Russ.). PMID: 29466200. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.2.10087>
6. Faluk M, Wardhere A, Thakker R, Khan FA. SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(3):102388. PMID: 38184133. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102388>
7. Avagimyan A, Sheibani M, Pogosova N, et al. Possibilities of dapagliflozin-induced cardioprotection on doxorubicin+cyclophosphamide mode of chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2023;391:131331. PMID: 37666280. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131331>
8. Gajewska A, Wasiak J, Sapeda N, Mlynarska E, Rysz J, Franczyk B. SGLT2 inhibitors in kidney diseases-a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4959. PMID: 38732178. PMCID: PMC11084583. <https://doi.org/10.3390/ijms25094959>
9. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res.* 2022;176:106062. PMID: 35017046. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106062>
10. Sun M, Sun J, Sun W, et al. Unveiling the anticancer effects of SGLT-2i: mechanisms and therapeutic potential. *Front Pharmacol.* 2024;15:1369352. PMID: 38595915. PMCID: PMC11002155. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1369352>
11. Zhou B, Shi Y, Fu R, et al. Relationship between SGLT-2i and ocular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:907340. PMID: 35692406. PMCID: PMC9178099. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907340>
12. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>
- Boytssov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>
13. Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология.* 2024;64(1):4–13. PMID: 38323439. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.1.n2636>
- Pogosova NV, Boytssov SA. Preventive cardiology 2024: state of problem perspectives of development. *Kardiologiia.* 2024;64(1):4–13. (In Russ.). PMID: 38323439. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.1.n2636>
14. Eghøj M, Zinckernagel L, Brinks T, et al. Adapting an evidence-based, home cardiac rehabilitation programme for people with heart failure and their caregivers to the Danish context: DK:REACH-HF study. *Eur J Cardiovasc Nurs.* Published online March 25, 2024. PMID: 38526240. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvae037>
15. Bhanushali KB, Asnani HK, Nair A, Ganatra S, Dani SS. Pharmacovigilance study for SGLT 2 inhibitors – safety review of real-world data & randomized clinical trials. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(9):102664. PMID: 38789017. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102664>
16. Cunningham C, Jabri A, Alhuneafat L, Aneja A. A comprehensive guide to sodium glucose cotransport inhibitors. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(10):101817. PMID: 37211299. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101817>
17. He Z, Yang L, Nie Y, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on health-related quality of life and exercise capacity in heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2021;345:83–88. PMID: 34653575. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.10.008>
18. Crisman E, Duarte P, Dauden E, et al. KEAP1-NRF2 protein-protein interaction inhibitors: design, pharmacological properties and therapeutic potential. *Med Res Rev.* 2023;43(1):237–287. PMID: 36086898. PMCID: PMC10087726. <https://doi.org/10.1002/med.21925>
19. Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med.* 2015;88(Pt B):314–336. PMID: 26066302. PMCID: PMC4628850. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036>
20. Cheng PP, Wang XT, Liu Q, et al. Nrf2 mediated signaling axis in heart failure: potential pharmacological receptor.

- Pharmacol Res.* 2024;206:107268. PMID: 38908614. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107268>
21. Lu MC, Ji JA, Jiang ZY, You QD. The Keap1-Nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update. *Med Res Rev.* 2016;36(5):924–963. PMID: 27192495. <https://doi.org/10.1002/med.21396>
22. Lu Y, An L, Taylor MRG, Chen QM. Nrf2 signaling in heart failure: expression of Nrf2, Keap1, antioxidant, and detoxification genes in dilated or ischemic cardiomyopathy. *Physiol Genomics.* 2022;54(3):115–127. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00079.2021>
23. Chen YY, Wu TT, Ho CY, et al. Blocking of SGLT2 to eliminate NADPH-induced oxidative stress in lenses of animals with fructose-induced diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7142. PMID: 35806147. PMCID: PMC9266761. <https://doi.org/10.3390/ijms23137142>
24. Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease. *Cell.* 2023;186(19):4007–4037. PMID: 37714133. PMCID: PMC10772989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036>
25. Hata A, Chen YG. TGF- β signaling from receptors to smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9):a022061. PMID: 27449815. PMCID: PMC5008074. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022061>
26. Fatehi Hassanabad A, Zarzycki A, Fedak PWM. Cellular and molecular mechanisms driving cardiac tissue fibrosis: on the precipice of personalized and precision medicine. *Cardiovasc Pathol.* 2024;71:107635. PMID: 38508436. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2024.107635>
27. Giordano C, Francone M, Cundari G, Pisano A, d'Amati G. Myocardial fibrosis: morphologic patterns and role of imaging in diagnosis and prognostication. *Cardiovasc Pathol.* 2022;56:107391. PMID: 34601072. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107391>
28. Gager GM, von Lewinski D, Sourij H, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on ion homeostasis and oxidative stress associated mechanisms in heart failure. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112169. PMID: 34560555. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112169>
29. Kume S, Packer M. SGLT2 inhibitors act as metabolic transducers to restore healthy nutrient deprivation and surplus signaling in the kidney. *Kidney Int.* 2024;105(6):1172–1176. PMID: 38777403. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.01.044>
30. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation.* 2022;146(18):1383–1405. PMID: 36315602. PMCID: PMC9624240. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>
31. Stachteas P, Karakasis P, Patoulis D, Clemenza F, Fragakis N, Rizzo M. The effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on markers of subclinical atherosclerosis. *Ann Med.* 2023;55(2):2304667. PMID: 38233735. PMCID: PMC10798275. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2304667>
32. Gaspari T, Spizzo I, Liu H, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: a potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(1):64–73. Published correction appears in *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(4):364. PMID: 28976221. <https://doi.org/10.1177/1479164117733626>
33. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357. PMID: 30415602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
34. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. PMID: 31535829. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
35. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–1098. PMID: 36027570. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
36. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. PMID: 32970396. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
37. Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the CAMEO-DAPA trial. *Circulation.* 2023;148(10):834–844. PMID: 37534453. PMCID: PMC10529848. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065134>
38. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1954–1960. PMID: 34711976. PMCID: PMC8604725. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>
39. Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. Natriuretic effect of two weeks of dapagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function during standardized sodium intake: results of the DAPASALT trial. *Diabetes Care.* 2021;44(2):440–447. PMID: 33318125. PMCID: PMC7818331. <https://doi.org/10.2337/dc20-2604>
40. Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, et al. Canagliflozin and kidney-related adverse events in type 2 diabetes and CKD: findings from the randomized CREDENCE trial. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(2):244–256.e1. PMID: 34029680. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.005>
41. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021;143(4):326–336. Published correction appears in *Circulation.* 2021;143(4):e30. PMID: 33081531. PMCID: PMC7834905. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>
42. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved trial. *Circulation.* 2021;144(16):1284–1294. PMID: 34459213. PMCID: PMC8522627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>
43. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117–128. PMID: 33200892. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
44. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):691–704. PMID: 29937267. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)
45. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. PMID: 26378978. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
46. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425–1435. PMID: 32966714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
47. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384(2):129–139. PMID: 33200891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>

48. Mansouri MH, Mansouri P, Sadeghi M, et al. Antianginal effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and refractory angina; a randomized, double-blind placebo-controlled trial (EMPT-ANGINA Trial). *Clin Cardiol.* 2024;47(1):e24158. PMID: 37721420. PMCID: PMC10766003. <https://doi.org/10.1002/clc.24158>
49. Xie L, Li S, Yu X, Wei Q, Yu F, Tong J. DAHOS study: efficacy of dapagliflozin in treating heart failure with reduced ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome - a 3-month, multicenter, randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(5):771–780. PMID: 38386021. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03643-3>
50. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid.* 2024;3(2):EVIDo2300286. PMID: 38320489. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2300286>
51. Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P. SGLT-2 inhibitors for treatment of heart failure in patients with and without type 2 diabetes: a practical approach for routine clinical practice. *Int J Cardiol.* 2022;351:66–70. PMID: 34979145. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.050>
52. Курашин В.К., Боровкова Н.Ю., Курашина В.А., Бакка Т.Е. Возможности кардио- и нефропротективного действия препаратов группы ингибиторов SGLT2. *Клиническая медицина.* 2021;99(3):172–176. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-172-176>
- Kurashin VK, Borovkova NYu, Kurashina VA, Bakka TE. Possibilities of cardio- and nephroprotective effects of drugs of the SGLT2 inhibitor group. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2021;99(3):172–176. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-172-176>
53. Woo V, Connelly K, Lin P, McFarlane P. The role of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in heart failure and chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(7):1283–1295. PMID: 30767677. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1576479>
54. Bülow RD, Boor P. Extracellular matrix in kidney fibrosis: more than just a scaffold. *J Histochem Cytochem.* 2019;67(9):643–661. PMID: 31116062. PMCID: PMC6713975. <https://doi.org/10.1369/0022155419849388>
55. Wang Y, Jin M, Cheng CK, Li Q. Tubular injury in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and potential therapeutic perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1238927. PMID: 37600689. PMCID: PMC10433744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1238927>
56. Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, et al; ‘Hypertension and the Kidney’ working group of the European Society of Hypertension (ESH) and the ‘European Renal and Cardiovascular Medicine’ (EURECA-m) working group of the European Renal Association. Sodium--glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *J Hypertens.* 2021;39(6):1090–1097. PMID: 33443971. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002776>
57. Thomson SC, Vallon V. Renal effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. *Am J Cardiol.* 2019;124 Suppl 1(Suppl 1):S28–S35. PMID: 31741437. PMCID: PMC7258222. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.027>
58. Skrabec R, Kumric M, Vrdoljak J, et al. SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease: from mechanisms to clinical practice. *Biomedicine.* 2022;10(10):2458. PMID: 36289720. PMCID: PMC9598622. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10102458>
59. Di Costanzo A, Esposito G, Indolfi C, Spaccarotella CAM. SGLT2 inhibitors: a new therapeutical strategy to improve clinical outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8732. PMID: 37240080. PMCID: PMC10218404. <https://doi.org/10.3390/ijms24108732>
60. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):75–84. <https://doi.org/10.14341/dm8005>
- Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):75–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/dm8005>
61. Сухарева О.Ю., Зураева З.Т., Шамхалова М.Ш. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек: новые патогенетические механизмы и данные субанализов крупных рандомизированных контролируемых исследований. *Сахарный диабет.* 2021;24(6):553–564. <https://doi.org/10.14341/dm12864>
- Sukhareva OYu, Zuraeva ZT, Shamkhalova MSh. Gliflozins position update in the treatment algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: new pathogenetic mechanisms and data from subanalyses of the large randomised control trials. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(6):553–564. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/dm12864>
62. Mark PB, Sarafidis P, Ekart R, et al. SGLT2i for evidence-based cardiorenal protection in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a comprehensive review by EURECA-m and ERBP working groups of ERA. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(11):2444–2455. PMID: 37230946. PMCID: PMC10615631. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad112>
63. Gérard AO, Laurain A, Favre G, Drici MD, Esnault VLM. Activation of the tubulo-glomerular feedback by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease: toward the end of a myth?. *Diabetes Care.* 2022;45(10):e148–e149. PMID: 35973076. PMCID: PMC9862288. <https://doi.org/10.2337/dc22-0921>
64. Kim NH, Kim NH. Renoprotective mechanism of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: focusing on renal hemodynamics. *Diabetes Metab J.* 2022;46(4):543–551. PMID: 35929172. PMCID: PMC9353563. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0209>
65. Wang Q, Yu J, Deng W, et al. Influence of sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors on the incidence of acute kidney injury: a meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1372421. PMID: 38983922. PMCID: PMC11231204. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1372421>
66. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(2):190–198. PMID: 31815757. PMCID: PMC7224333. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000584>
67. Cleveland KH, Schnellmann RG. Pharmacological targeting of mitochondria in diabetic kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2023;75(2):250–262. PMID: 36781216. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000560>
68. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(11):2422–2428. PMID: 31264758. <https://doi.org/10.1111/dom.13823>
69. Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;317(4):F767–F780. PMID: 31390268. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00565.2018>
70. Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9765. PMID: 34575924. PMCID: PMC8465282. <https://doi.org/10.3390/ijms22189765>
71. Podestà MA, Sabiu G, Galassi A, Ciceri P, Cozzolino M. SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic chronic kidney

disease. *Biomedicines*. 2023;11(2):279. PMID: 36830815. PMCID: PMC9953060. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020279>

72. Fernandez-Fernandez B, Sarafidis P, Kanbay M, et al. SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin Kidney J*. 2020;13(5):728–733. PMID: 33123352. PMCID: PMC7577767. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa198>

73. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. PMID: 28605608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>

74. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. PMID: 32865377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>

75. Chang YK, Choi H, Jeong JY, et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158810. Published correction appears in *PLoS One*. 2016;11(7):e0160478. PMID: 27391020. PMCID: PMC4938401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158810>

76. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, et al. A sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int*. 2018;94(3):524–535. PMID: 30045814. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.002>

Author credentials

Ashot A. Avagimyan, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Institute of Cardiovascular Research, Isfahan University of Medical Sciences (Isfahan, Iran); Doctoral Candidate, Researcher, Department of Evidence-Based Medicine, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Mohammad Sheibani, PhD, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, Researcher at Razi Drug Research Institute, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences (Tehran, Iran). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Artem I. Trofimenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Pathological Physiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Evgenii E. Lysov, Assistant Professor at the Pathological Physiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9743-0394>

Farida M. Khamidova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Anahit Z. Aznauryan, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0002-9642-7740>

Lilit M. Sukiasyan, Cand. Sci. (Bio.), Researcher, Central Research Laboratory, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

Karmen T. Sahakyan, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0002-0486-0844>

Tamara R. Gevorgyan, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Pediatric Ophthalmology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0006-5525-6566>

Marina R. Tatoyan, Dr. Sci. (Bio.), Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0006-3124-4157>

Gayane L. Mkrtchyan, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0005-1908-1116>

Goharik L. Meltonyan, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0008-9572-6598>

Anna R. Petrosyan, Lecturer at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0006-4944-5707>

Ludmila A. Martemyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Ruzanna R. Petrosyan, PhD, MHPE, Assistant Professor (Anatomy), Gilbert and Rose-Marie Chagoury School of Medicine, Lebanese American University (Beirut, Lebanon). <https://orcid.org/0000-0001-6787-0893>

Olga I. Urazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Nana V. Pogosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Science and Preventive Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; Head of the Department of Evidence-Based Medicine, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Nizal Sarrafzadegan, PhD, Distinguished Professor, Director of the Isfahan Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences (Isfahan, Iran). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Авагимян Ашот Арманович, к. м. н., научный сотрудник Института сердечно-сосудистых исследований при Всемирной организации здравоохранения, Исфаханский университет медицинских наук (Исфахан, Иран); докторант-исследователь кафедры доказательной медицины, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Шейбани Мохаммад, PhD, ассистент кафедры фармакологии, научный сотрудник Исследовательского центра лекарств им. Рази, школа медицины, Иранский университет медицинских наук (Тегеран, Иран). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Трофименко Артем Иванович, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Лысов Евгений Евгеньевич, ассистент кафедры патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9743-0394>

Хамидова Фарида Муиновна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Азнаурян Анаит Захаровна, к. б. н., доцент кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0002-9642-7740>

Сукиасян Лилит Магаковна, к. м. н., научный сотрудник центральной исследовательской лаборатории, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

Саакян Кармен Тельмановна, д. б. н., профессор, заведующая кафедрой гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0002-0486-0844>

Геворгян Тамара Рубеновна, к. м. н., доцент кафедры детской офтальмологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0006-5525-6566>

Татоян Марина Размиковна, д. б. н., профессор кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0006-3124-4157>

Мкртчян Гаяне Левановна, к. б. н., доцент кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0005-1908-1116>

Мелтонян Гоарик Левановна, к. б. н., доцент кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0008-9572-6598>

Петросян Анна Рубеновна, преподаватель кафедры патологической анатомии и клинической морфологии, Ереванский

государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0006-4944-5707>

Мартемьянова Людмила Александровна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Петросян Рузанна Рубеновна, PhD, МНРЕ, преподаватель анатомии, школа медицины им. Гилберта и Роуз-Мэри Шагури, Ливано-Американский университет (Бейрут, Ливан). <https://orcid.org/0000-0001-6787-0893>

Уразова Ольга Ивановна, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Погосова Нана Вачиковна, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по науке и профилактической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова; заведующая кафедрой доказательной медицины, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Саррафзадеган Низал, PhD, почетный профессор, директор Исфаханского центра сердечно-сосудистых исследований, Институт сердечно-сосудистых исследований при Всемирной организации здравоохранения, Исфаханский университет медицинских наук (Исфахан, Иран). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Легочные осложнения терапевтического лечения онкологических пациентов

©Е.И. Зяблова^{1,2*}, Е.Ю. Кривицкая^{1,2}, И.Г. Воронова^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* Е.И. Зяблова, *h*-индекс в Scopus 3, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. Российская 140, elenazyablova@inbox.ru

Поступила в редакцию 27 сентября 2024 г. Исправлена 9 октября 2024 г. Принята к печати 15 октября 2024 г.

Резюме

В настоящее время в литературе существует ограниченное количество информации о потенциальных рисках развития легочной токсичности у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих противоопухолевую терапию. Тем не менее у ряда больных данное осложнение встречается довольно часто и может проявляться различными паттернами изменений в паренхиме легких.

Ключевые слова: легочные осложнения, онкологические пациенты, противоопухолевая терапия

Цитировать: Зяблова Е.И., Кривицкая Е.Ю., Воронова И.Г. Легочные осложнения терапевтического лечения онкологических пациентов. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):136–144. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-136-144>

Pulmonary Complications of Cancer Therapy

©Elena I. Zyablova^{1,2*}, Elena Yu. Krivitskaya^{1,2}, Irina G. Voronova^{1,2}

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Elena I. Zyablova, Scopus *h*-index 3, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa Rossiyskaya 140, Krasnodar, 350086, Russian Federation, elenazyablova@inbox.ru

Received: September 27, 2024. Received in revised form: October 9, 2024. Accepted: October 15, 2024.

Abstract

Currently, the literature has limited information on potential risks of pulmonary toxicity in patients receiving anticancer therapy. Nevertheless, this complication is not uncommon in some patients and can manifest in various patterns of changes in the lung parenchyma.

Keywords: pulmonary complications, cancer patients, anticancer therapy

Cite this article as: Zyablova EI, Krivitskaya EYu, Voronova IG. Pulmonary complications of cancer therapy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):136–144. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-136-144>

Введение

Примерно у 10% онкологических пациентов во время или после терапии могут развиваться легочные осложнения, связанные с лекарственной терапией опухолевого процесса, которые нередко сопровождаются респираторными симптомами, а также рентгенологическими признаками наличия легочной патологии по данным методов лучевого исследования. В таких случаях в дифференциальный диагноз могут включаться данные об инфекции и заболеваниях, вызванных проведением терапии, а также прогрессировании опухоли. В любом случае, одним из основных методов обследования является компьютерная томография (КТ).

Различные потенциальные причины симптомов патологии грудной клетки могут потребовать совершенно разных терапевтических подходов. В большинстве случаев диагноз лекарственной токсичности является диагнозом исключения. Клинические признаки и симптоматика заболевания легких, такие как кашель, одышка, гипоксия и признаки воспаления, обычно неспецифичны и не позволяют достоверно дифференцировать различные состояния. В ряде случаев выполнения лабораторной диагностики бывает недостаточно для ведения пациента. В связи с этим, КТ – ключевой метод оценки нежелательных реакций, который играет решающее значение в подобного рода обстоятельствах



и оказывает серьезное влияние на терапевтические решения, а задача врача-рентгенолога – суметь распознать нежелательные явления, связанные с этими препаратами, не забывая, что необоснованное прекращение приема эффективного препарата может привести к негативным последствиям для пациента.

В современной системной терапии злокачественных новообразований используется большое разнообразие лекарственных средств и обычно назначаются комбинации двух или более препаратов для повышения эффективности без увеличения токсичности. Многие из этих препаратов имеют побочные эффекты, которые могут проявляться изменениями в легких. В связи с тем, что существует бесчисленное количество комбинаций различных препаратов с разными дозами, бывает достаточно

трудно предсказать потенциальное токсическое воздействие на легкие.

Среди легочных осложнений при лекарственной терапии онкологических пациентов принято выделять гиперчувствительный пневмонит, интерстициальный пневмонит с неспецифической интерстициальной пневмонией, криптогенную организующуюся пневмонию, легочное кровоотечение, отек легких, бронхиолит, васкулит и многие другие [1]. Несмотря на то что механизм повреждения легких при химиотерапии отличается от механизма повреждения при таргетной и иммунотерапии, клинко-рентгенологическая картина у них одинаковая (табл. 1) [2].

При проведении таргетной терапии и иммунотерапии только повреждение легких можно отнести к нежелательным явлениям (табл. 2) [3].

Таблица 1
Рентгенологическая картина изменений, в зависимости от группы противоопухолевых препаратов
Table 1

Radiological patterns of changes, depending on the group of anticancer drugs

Рентгенологическая картина	Лекарственные препараты
Интерстициальные инфильтраты	Блеомицин, метотрексат, таксаны, платины, ритуксимаб, гемцитабин, бортезомиб, эверолимус, темсорилимус, гефитиниб
Диффузное альвеолярное повреждение	Блеомицин, бусульфан, кармустин, мелфалан, митомицин, циклофосфамид
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Метотрексат, блеомицин, кармустин или хлорамбуцил
Легочное кровоизлияние	Высокие дозы циклофосфамида, цитарабин (ага-С), митомицин, бевацизумаб, платины
Эозинофильная пневмония	Метотрексат, блеомицин
Криптогенная организующаяся пневмония	Блеомицин, циклофосфамид, эверолимус и метотрексат
Гиперчувствительный пневмонит	Метотрексат

Таблица 2
Возможные осложнения со стороны легких при применении противоопухолевых препаратов
Table 2

Pulmonary complications related to anticancer drugs

Осложнение	Класс противоопухолевых препаратов	Препарат
Пневмонит	Ингибитор PD-1/PD-L1 Ингибитор mTOR Ингибитор EGFR Ингибитор ALK Ингибитор HER2 Антитела к CD20	Ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб Эверолимус, темсирилимус Эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб, осимертиниб Кризотиниб, алектиниб, церитиниб Трастузумаб Ритуксимаб
Саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатия	CTLA-4 ингибитор Ингибитор PD-1/PD-L1	Ипилимумаб Ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб
Легочное кровоизлияние	Ингибитор VEGF	Бевацизумаб, сорафениб, синитиниб
Тромбозмболия легочной артерии	Ингибитор VEGF	Бевацизумаб, сорафениб, синитиниб
Плевральный выпот и отек легких	Ингибитор киназы BCR-ABL	Дасатиниб, иматиниб, нилотиниб
Пневмоторакс	Ингибитор тирозинкиназы Ингибитор VEGF	Бевацизумаб, сорафениб, синитиниб

Таблица 3

Паттерны изменений в легких и их характеристика

Table 3

Patterns of changes in the lungs and their characteristics

Паттерн	Проявления при компьютерной томографии
Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) / nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) (рис. 1A)	Начинаются с пятнистых участков «матового стекла», прогрессируя до нерегулярных ретикулярных уплотнений, нарушения архитектоники и тракционных бронхоэктазов с участками консолидации или без них; двусторонние и симметричные, с преимущественным поражением нижних отделов легких
Криптогенная организуемая пневмония (КОП) / cryptogenic organizing pneumonia (COP) (рис. 1B)	Мультифокальные неоднородное альвеолярные помутнения, обычно с перибронховаскулярным и/или периферическим распространением; могут демонстрировать образный знак «ореола»
Гиперчувствительный пневмонит (ГП) / hypersensitivity pneumonitis (HP) (рис. 1C)	Слабо очерченные мелкие центрально-дольчатые узелки, двусторонние участки уплотнения по типу «матового стекла»
Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) / diffuse alveolar damage (DAD) (рис. 1D)	Обширные двусторонние области уплотнения по типу «матового стекла» и участки консолидации легких в экссудативной фазе; тракционные бронхоэктазы и уменьшение объемов легких в организирующей и фиброзной фазах
Транзиторные участки «матового стекла» / ground-glass opacities (рис. 1E)	Несегментарная консолидация или «матовое стекло», односторонние или мигрирующие, часто встречается спонтанное рассасывание в течение 4-х недель

Как уже было сказано, проявления изменений на КТ достаточно разнообразны. В таблице 3 представлены основные рентгенологические паттерны иммуноопосредованного поражения легких.

Лекарственно-индуцированный пневмонит

Пневмонит среди иммуноопосредованных нежелательных явлений является относительно редким воспалительным процессом (частота – 2,7% при монотерапии и 6,6% – при комбинированной терапии), однако клинически серьезным, потенциально летальным осложнением, что в онкологической практике было признано «событием, представляющим особый интерес» [4, 5].

Лекарственно-индуцированный пневмонит представляет клиническую проблему для онкологов и рентгенологов, особенно в связи с растущей частотой использования новых противоопухолевых препаратов (ингибиторы mTOR, ингибиторы EGFR, ингибиторы ALK, ингибиторы HER2 и анти-CD-20-антитела) [6]. В настоящее время использование этих препаратов быстро расширяется в онкологической практике. Наиболее высокая заболеваемость пневмонитами тяжелой

степени отмечается у пациентов с немелкоклеточным раком легких, а более высокая частота встречаемости пневмонитов всех степеней тяжести отмечается у пациентов с почечно-клеточным раком по сравнению с больными меланомой [5].

Для оценки степени тяжести пневмонита были разработаны рекомендации Американского общества клинических онкологов по ведению пациентов, у которых возникли иммуноопосредованные нежелательные явления, в которых четко обозначены критерии тяжести, необходимые диагностические исследования, а также лечение [7].

Пневмонит, связанный с иммунотерапией, имеет широкий спектр клинических и рентгенологических проявлений. На КТ органов грудной клетки может выявляться картина острой интерстициальной пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома в виде диффузных участков по типу «матового стекла», консолидации, уменьшения объема легких (рис. 2).

У ряда пациентов процесс имеет более мягкое клиническое течение с КТ-картиной НСИП, с едва заметными участками «матового стекла» в периферических и базальных отделах легких (рис. 3).

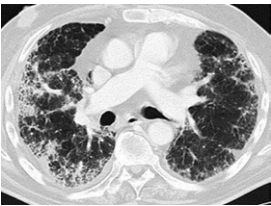


Рисунок 1A. НСИП
Figure 1A. NSIP

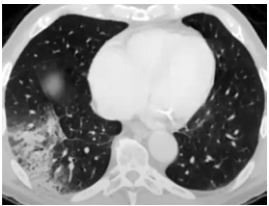


Рисунок 1B. КОП
Figure 1B. COP

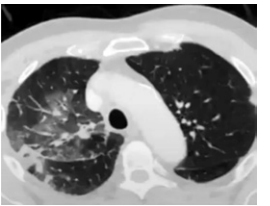


Рисунок 1C. ГП
Figure 1C. HP

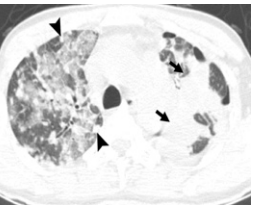


Рисунок 1D. ДАП
Figure 1D. DAD

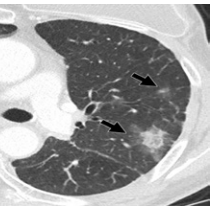


Рисунок 1E. Участки «матового стекла»
Figure 1E. Ground-glass opacity

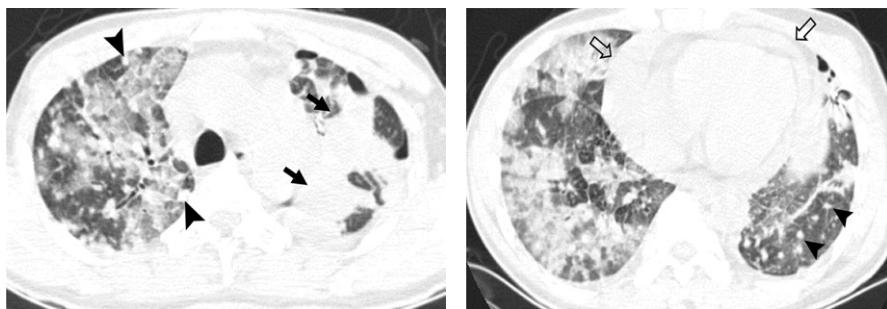


Рисунок 2. На КТ определяются признаки диффузного альвеолярного повреждения, связанные с приемом эрлотиниба, у 40-летнего мужчины с аденокарциномой легкого. Черными стрелками указаны метастатические узлы в обоих легких; белыми стрелками – перикардиальный выпот [8]

Figure 2. CT scans show signs of erlotinib-related diffuse alveolar damage in a 40-year-old man with a lung adenocarcinoma. Black arrows indicate metastatic nodules in both lungs; white arrows indicate pericardial effusion [8]

Таких пациентов успешно лечат кортикостероидами в амбулаторных условиях, некоторым удается возобновить терапию без рецидива пневмонита.

Паттерн КОП обычно проявляется мультифокальной консолидацией и преимущественно периферическим распределением участков уплотнения по типу «матового стекла», а также тракционными бронхоэктазами в зонах консолидации (рис. 4).



Рисунок 3. Пневмонит, вызванный ингибитором mTOR. Мужчина, 71 год. Через 4 недели от начала терапии ингибитором mTOR. На КТ – мультифокальные участки «матового стекла» и ретикулярные изменения преимущественно в периферических и базальных отделах легких (стрелки), КТ-картина НСИП [3]

Figure 3. mTOR inhibitor-associated pneumonitis in a 71-year-old man. The CT scan at 4 weeks of therapy shows multifocal ground-glass opacities and reticular changes mainly in the peripheral and basal parts of the lungs (arrows). The NSIP pattern [3]

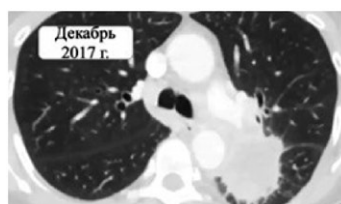


Рисунок 4А
Figure 4A

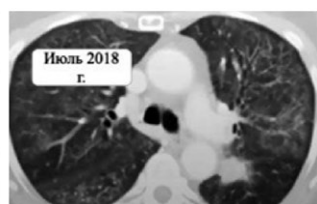


Рисунок 4В
Figure 4B

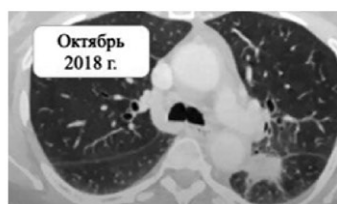


Рисунок 4С
Figure 4C

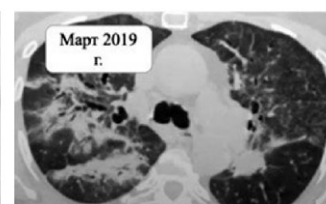


Рисунок 4D
Figure 4D

Рисунок 4. Женщина с аденокарциномой легкого, с мутацией эпидермального фактора роста (EGFR), медиастиальной лимфаденопатией и метастазами в печень (из архива Е.И. Зябловой).

А. В первые 3 месяца лечения эрлотинибом наблюдается значительное улучшение клиники. В. Через 8 мес. после начала лечения. Появление сухого персистирующего кашля. Уменьшение опухоли по КТ, полисегментарно в легких интерстициальные инфильтраты. На фибробронхоскопии исключили рецидив, лабораторно – без признаков инфекции. Диагностирован эрлотиниб-ассоциированная легочная токсичность в виде интерстициального пневмонита. Эрлотиниб отменен. Назначены глюкокортикоиды, после чего наступило клинико-рентгенологическое улучшение. С. 3 мес. спустя после отмены эрлотиниба. Разрешение инфильтративного процесса с прогрессированием опухоли. Назначены цитотоксические препараты. Однако у пациентки далее появляется очаговая неврологическая симптоматика, по МРТ выявлены 2 метастаза в головном мозге. D. После лечения метастазов головного мозга назначается осимертиниб и спустя 6 мес. снова появляется сухой мучительный кашель и одышка. По КТ полисегментарно в легких определяются участки консолидации, в целом это паттерн КОП. Осимертиниб отменен. Начали лечение глюкокортикоидами, однако у пациентки прогрессировала дыхательная недостаточность и наступил летальный исход

Figure 4. A woman with a lung adenocarcinoma, epidermal growth factor (EGFR) mutation, mediastinal lymphadenopathy, and liver metastases (from the Zyalova's archive).

A. First 3 months of erlotinib therapy: significant clinical improvement was observed. B. 8 months of therapy: the patient had a dry persistent cough. CT revealed a decrease in the tumor size and multisegmental interstitial infiltrates in the lungs. Based on fiberoptic bronchoscopy findings relapse was ruled out; laboratory findings showed no signs of infection. Erlotinib-associated pulmonary toxicity as interstitial pneumonitis was diagnosed. Erlotinib therapy was discontinued. Glucocorticoids were prescribed, and clinical and radiological improvement was observed. C. 3 months after discontinuation of erlotinib therapy: CT revealed resolution of infiltrates but tumor progression. Cytotoxic drugs were prescribed. However, the patient further developed focal neurological symptoms. Magnetic resonance imaging revealed 2 brain metastases. D. After treatment of brain metastases: osimertinib was prescribed, and a dry troublesome cough and dyspnea reappeared 6 months later: CT identified multisegmental areas of consolidation in the lungs. This corresponds to a cryptogenic organizing pneumonia pattern. Osimertinib was discontinued. Glucocorticoids were prescribed. However, respiratory failure progressed, and the patient died

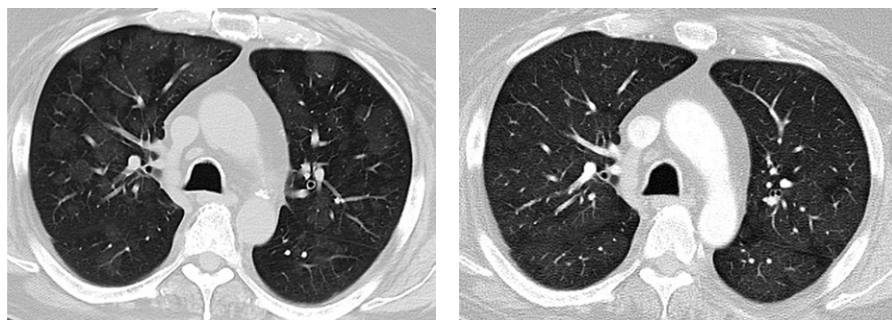


Рисунок 5. Гиперчувствительный пневмонит у 68-летнего мужчины с метастатической почечно-клеточной карциномой, который получал лечение ниволумабом. Через 6 мес. терапии появился кашель. КТ грудной клетки: мультифокальные участки «матового стекла» с центрилобулярным распределением и «мозаичная» перфузия в легких. Рентгенологическая картина характерна для пневмонита с паттерном гиперчувствительного пневмонита. Ниволумаб был отменен, пациенту назначили кортикостероидную терапию [3]

Figure 5. Hypersensitivity pneumonitis in a 68-year-old man with a metastatic renal cell carcinoma who was treated with nivolumab. At 6 months of therapy, the patient presented with a cough. The chest CT scan: multifocal ground-glass opacities in a centrilobular distribution throughout both lungs and mosaic attenuation. The radiographic pattern is characteristic of pneumonitis with a pattern of hypersensitivity pneumonitis. Nivolumab was discontinued, and the patient was prescribed corticosteroid therapy [3]

Рисунок 6. На КТ определяются транзиторные бессимптомные участки уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации, связанные с приемом осимертиниба у 65-летней женщины с аденокарциномой легкого, которые исчезли через 2 мес. после специфической терапии [8]

Figure 6. The CT scan show osimertinib-related transient asymptomatic ground-glass opacities and consolidations in a 65-year-old woman with a lung adenocarcinoma. They disappeared 2 months after specific therapy [8]

Паттерн гиперчувствительного пневмонита проявляется диффузными участками уплотнения по типу «матового стекла», центрилобулярными очагами, а также «воздушными ловушками» (рис. 5).

Кроме всего прочего, могут выявляться бессимптомные участки уплотнения по типу «матового стекла», которые, как правило, не сопровождаются эозинофилией, не требуют специфического лечения и исчезают самостоятельно (рис. 6).

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что примерно 1/3 пациентов могут возобновить иммунотерапию после успешного лечения пневмонита. Однако у 25–28% пациентов во время повторного лечения возникает его обострение [3]. Пневмонит может рецидивировать после завершения лечения кортикостероидами, в отсутствие повторного назначения иммунотерапии или какой-либо другой системной терапии, и проявляется рентгенологической картиной и клиническими симптомами, сходными с начальным эпизодом. Это явление называется обострением пневмонита, оно уникально для иммуноопосредованных нежелательных явлений и может включать лежащие в основе аутоиммунные механизмы (рис. 7).

Саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатия

Саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатия являются также важными иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Во время иммунотерапии у пациентов часто отмечается медиастинальная

лимфаденопатия, перибронхиальные очаги в верхних долях (двустороннее поражение), которые имитируют саркоидоз (рис. 8). Саркоидоподобный гранулематоз может протекать бессимптомно и разрешаться спонтанно без специального лечения.

Поскольку у большинства пациентов на иммунотерапии рак прогрессирует, часто трудно отличить саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатию от метастазов и опухолевой прогрессии. Лабораторно отмечается повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента; однако у некоторых пациентов уровень фермента может быть нормальным. При гистологическом исследовании определяется гранулематозное воспаление, напоминающее саркоидоз [9].

Кровотечение и тромбоз во время терапии ингибиторами VEGF

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) выполняет функцию основного эндотелиального митогена. Ингибирование VEGF может снижать способность эндотелиальных клеток к обновлению, что приводит к эндотелиальным дефектам сосудистой оболочки и «обнажению» субэпителиального коллагена [10]. У больных раком, получающих лечение ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов, наблюдаются следующие осложнения:

- а) кровотечения из-за снижения способности эндотелиальных клеток к обновлению;
- б) тромбоз из-за активации тканевого фактора, вторичного по отношению к воздействию субэндотелиального коллагена.

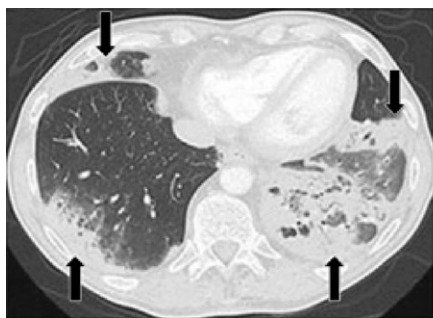


Рисунок 7А
Figure 7A



Рисунок 7В
Figure 7B

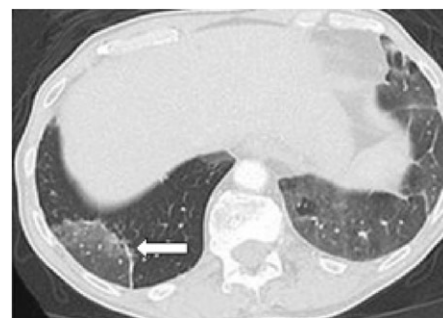


Рисунок 7С
Figure 7C

Рисунок 7. 72-летний мужчина с плоскоклеточным НМРЛ IV стадии после нейтральной терапии ниволумабом. Возникли жалобы на одышку, кашель, без повышения температуры

А. КТ через 15 недель после начала терапии ингибитором PD-1. Мультифокальные участки «матового стекла», консолидации, ретикулярные изменения (стрелки), а также центрилобулярные очаги и тракционные бронхоэктазы, преимущественно в периферических отделах. Паттерн КОП. Больному был назначен преднизон

В. После 4-й недели терапии преднизолоном. Уменьшение распространенности процесса, однако сохраняются участки «матового стекла». Имеется симптом «обратного гало» в виде центральной матовости, окруженной серповидной зоной консолидации. Паттерн КОП

С. Через 4 недели после завершения терапии преднизолоном появились участки консолидации и «матового стекла», ретикулярные изменения – паттерн КОП, отмеченный во время первого эпизода PD-1 ингибитор-связанного пневмонита. Пациент снова начал получать преднизон по поводу рецидива пневмонита [3]

Figure 7. A 72-year-old man with stage IV squamous non-small cell lung cancer after nivolumab therapy. The patient presented with dyspnea and cough but no fever

A. The CT scan at 15 weeks of PD-1 inhibitor therapy. Multifocal areas of ground-glass opacities, consolidations, reticular changes (arrows), centrilobular foci, and traction bronchiectasis mainly in the peripheral parts. The cryptogenic organizing pneumonia pattern. The patient was prescribed prednisone

B. After 4 weeks of prednisone therapy, a significant decrease in the findings and residual ground-glass opacities were observed. There was a “reversed halo” sign as a central ground-glass opacity surrounded by a crescent-shaped consolidation area. The cryptogenic organizing pneumonia pattern

C. 4 weeks after the completion of prednisone therapy, areas of consolidation, ground-glass opacities, and reticular changes (the cryptogenic organizing pneumonia pattern as noted during the first episode of PD-1 inhibitor-related pneumonitis) appeared. The patient restarted prednisone due to the pneumonitis recurrence [3]



Рисунок 8А
Figure 8A

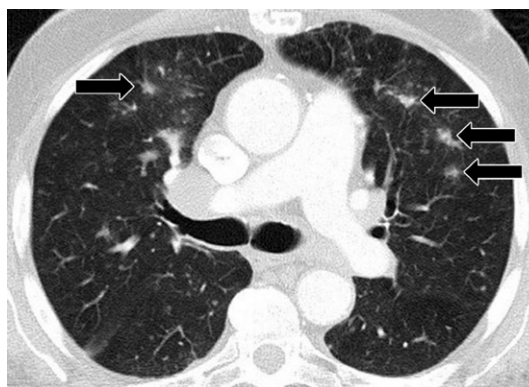


Рисунок 8В
Figure 8B

Рисунок 8. Мужчина, 81 год, без клинических симптомов, с метастатической меланомой, получавший лечение ипилимумабом. А. КТ грудной клетки с внутривенным усилением через 4,9 мес. после начала терапии ипилимумабом: медиастинальная лимфаденопатия (стрелки). В. КТ-изображение в аксиальной плоскости: двусторонние перибронховаскулярные фокусы инфильтрации (стрелки). Данные изменения соответствуют проявлениям саркоидоза в легких [3]

Figure 8. An asymptomatic 81-year-old man with a metastatic melanoma treated with ipilimumab. A. The contrast-enhanced chest CT scan obtained 4.9 months after the ipilimumab therapy start: mediastinal lymphadenopathy (arrows). B. The axial CT scan: bilateral peribronchovascular foci of infiltration (arrows). These changes correspond to manifestations of pulmonary sarcoidosis [3]

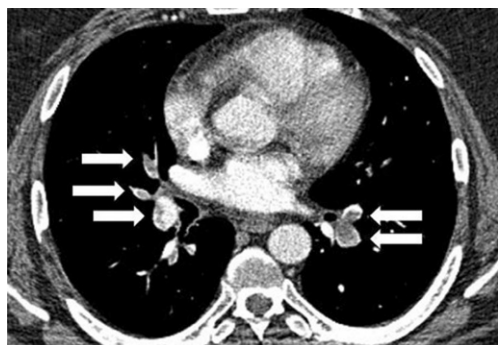


Рисунок 9. 40-летний мужчина с глиобластомой, проходящий курс терапии бевацизумабом, с жалобами на одышку. На КТ грудной клетки с контрастным усилением определяются дефекты контрастирования во всех долевыми артериях (стрелки) [3]
Figure 9. A 40-year-old man with a glioblastoma undergoing bevacizumab therapy who presented with dyspnea. The contrast-enhanced chest CT scan show contrast defects in all lobar arteries (arrows) [3]

На КТ-изображениях легочное кровоотечение проявляется диффузными рассеянными участками уплотнения по типу «матового стекла», которые могут сопровождаться утолщением междольковых перегородок [11]. Кроме того, у пациентов с онкологическими заболеваниями при рутинном КТ-онкопоиске может быть случайно выявлена клинически незаподозренная тромбоэмболия легочной артерии (рис. 9).

Пневмоторакс, связанный с антиангиогенной терапией

Пневмоторакс является редким, но известным осложнением у пациентов, получающих антиангиогенную терапию (пазопаниб, бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб), особенно при наличии метастазов в легких (рис. 10). Механизм развития пневмоторакса до конца неясен, но наличие метастазов в легких с максимальным диаметром более 30 мм и пневмоторакс в анамнезе описываются, как важные предикторы возникновения данного осложнения [12].

Отек легких и плевральный выпот как осложнения таргетной молекулярной терапии

Отек легких нередко встречается у пациентов, проходящих химиотерапию, поскольку многие схемы включают большое количество жидкости для снижения местной токсичности препарата. Кроме того, противоопухолевые препараты могут вызывать повреждение пневмоцитов и эндотелия альвеолярных капилляров, что приводит к повышению проницаемости капиллярной стенки (рис. 11) [13]. Данное осложнение часто появляется при использовании ингибиторов

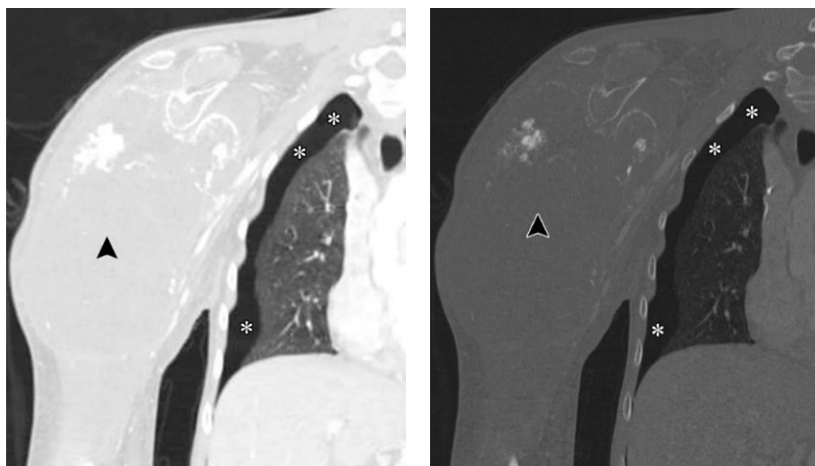


Рисунок 10. Молодой человек, 19 лет, с метастатической остеосаркомой, получавший пазопаниб, многоцелевой ингибитор тирозинкиназы. На КТ – правосторонний пневмоторакс [3]
Figure 10. A 19-year-old man with a metastatic osteosarcoma who received pazopanib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. The CT scans show a right-sided pneumothorax [3]

киназы BCR-ABL, таких как иматиниб (используется при лейкемии и гастроинтестинальной стромальной опухоли), дазатиниб (при лейкемии).

Легочные инфекции

Вполне очевидно, что иммуносупрессия часто увеличивает риск развития легочной инфекции (рис. 12). Кроме того, в зависимости от поражения клеточной линии и других факторов, риск заражения определенными микроорганизмами различается [14]. Если принять



Рисунок 11. 69-летний мужчина с метастатической гастроинтестинальной стромальной опухолью, получавший лечение нилотинибом, ингибитором тирозинкиназы, применяемого при резистентном к иматинибу хроническом миелоидном лейкозе. У больного отмечалось усиление одышки и двусторонний отек нижних конечностей. На рентгенограмме – двусторонний гидроторакс [3]
Figure 11. A 69-year-old man with a metastatic gastrointestinal stromal tumor who was treated with nilotinib, a tyrosine kinase inhibitor used for imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. The patient had increased dyspnea and bilateral lower extremity edema. The radiographs show a bilateral hydrothorax [3]

Таблица 4
Факторы риска, предрасполагающие к заражению различными организмами
Table 4

Risk factors predisposing to infection with different organisms

Вовлеченная клеточная линия	Гранулоциты, моноциты	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
Иммунный дефект	Неспецифическая клеточная защита	Дефицит антител	Специфическая клеточная защита
Заболевание	Солидные опухоли, миелодный лейкоз, краткосрочная (<5 дней) нейтропения	В-клеточная лимфома, В-ALL, лимфотоксическая терапия (стероиды)	Т-клеточная лимфома, Т-ALL, лимфотоксическая терапия, непрерывная иммуносупрессия, трансплантация аллогенных стволовых клеток, трансплантация органов, препараты, специфичные для Т-клеток (алемзутумаб, антитимоцитарный глобулин)
Организмы	Бактерии (грамм +, грамм –) при нейтропении > 10 дней, а также грибы (легкие: Aspergillus, печень и селезенка: Candida, плевра/околоносовые пазухи: Mucormyces)	Бактерии (грамм +, грамм –) Pneumocystis jirovecii (PCP)	Pneumocystis jirovecii (PCP), вирусы, грибы (Toxoplasma, Listeria, Coccidiomyces)



Рисунок 12А
Figure 12A



Рисунок 12В
Figure 12B

Рисунок 12. Бактериальная пневмония. Пациент, получающий химиотерапию по поводу лимфомы Беркитта. А. Рентгенограмма грудной клетки: уплотнение проецируется над правой боковой верхней зоной легкого. В. КТ грудной клетки, легочном окне: неоднородная консолидация в заднем сегменте правой верхней доли и апикальном сегменте правой нижней доли [14]

Figure 12. Bacterial pneumonia. The patient receiving chemotherapy for Burkitt lymphoma. A. The chest radiograph: consolidation projected over the right lateral upper lung zone. B. The chest CT scan, lung window: heterogeneous consolidation in the posterior segment of the right upper lobe and the apical segment of the right lower lobe [14]

во внимание эти условия, можно оценить, повышена ли вероятность развития бактериальной, грибковой или вирусной инфекции у пациента. К сожалению, нередко совпадения и сочетания инфекции, вызванной разными организмами одновременно (табл. 4).

Заключение

Различные потенциальные причины симптомов грудной клетки могут потребовать совершенно разных терапевтических подходов.

Необоснованное прекращение приема эффективного препарата приведет к негативному эффекту

для пациента. И несмотря на то что морфология КТ может быть типичной или даже патогномоничной при некоторых состояниях, диагноз легочной токсичности является диагнозом исключения и всегда должен основываться на данных визуализации, клинических и лабораторных характеристиках. Такие факторы, как тесное общение с направляющими коллегами и хорошее знание потенциальных побочных эффектов препаратов, применяемых в онкологии, а также их временного течения и морфологии компьютерной томографии имеют решающее значение для дифференциальной диагностики.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: все авторы
Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы
Подготовка и редактирование статьи: все авторы
Исправление статьи: Е.И. Зяблова
Утверждение окончательной версии: Е.И. Зяблова

Author contributions

Concept and design: All authors
Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors
Manuscript drafting and editing: All authors
Manuscript revising: Zyablova
Final approval of the version to be published: Zyablova

Литература/References

- Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol*. 2006;17(3):372–379. PMID: 16291774. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj057>
- Dhamija E, Meena P, Ramalingam V, Sahoo R, Rastogi S, Thulkar S. Chemotherapy-induced pulmonary complications in cancer: significance of clinicoradiological correlation. *Indian J Radiol Imaging*. 2020;30(1):20–26. PMID: 32476746. PMID: PMC7240883. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_178_19
- Nishino M, Hatabu H, Sholl LM, Ramaiya NH. Thoracic complications of precision cancer therapies: a practical guide for radiologists in the new era of cancer care. *Radiographics*. 2017;37(5):1371–1387. PMID: 28898185. PMID: PMC5621730. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170015>
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006–2017. Published correction appears in *N Engl J Med*. 2018;379(22):2185. PMID: 25891304. PMID: PMC5744258. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607–1616. PMID: 27540850. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2453>
- Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res*. 2016;22(24):6051–6060. PMID: 27535979. PMID: PMC5161686. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1320>
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–4126. Published correction appears in *J Clin Oncol*. 2022;40(3):315. PMID: 34724392. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>
- Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner Society. *Radiology*. 2021;298(3):550–566. PMID: 33434111. <https://doi.org/10.1148/radiol.202103427>
- Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1185–1192. PMID: 26100356. PMID: PMC4596761. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0102>

- Jitawatanarat P, Wee W. Update on antiangiogenic therapy in colorectal cancer: aflibercept and regorafenib. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(2):231–238. PMID: 23730520. PMID: PMC3635194. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.008>
- Souza FF, Smith A, Araujo C, et al. New targeted molecular therapies for cancer: radiological response in intrathoracic malignancies and cardiopulmonary toxicity: what the radiologist needs to know. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):26. PMID: 25608887. PMID: PMC4331831. <https://doi.org/10.1186/1470-7330-14-26>
- Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, et al. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: a Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer*. 2016;122(9):1408–1416. PMID: 26970174. PMID: PMC5069581. <https://doi.org/10.1002/cncr.29961>
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2531–2541. PMID: 16775234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055229>
- Diederich S. Chest CT for suspected pulmonary complications of oncologic therapies: how I review and report. *Cancer Imaging*. 2016;16:7. PMID: 27067027. PMID: PMC4828781. <https://doi.org/10.1186/s40644-016-0066-4>

Сведения об авторах

Зяблова Елена Игоревна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; заведующая рентгенологическим отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; главный внештатный рентгенолог МЗ Краснодарского края (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Кривицкая Елена Юрьевна, ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; врач-рентгенолог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-4743-7907>

Воронова Ирина Григорьевна, аспирант кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; врач-рентгенолог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0572-2075>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elena I. Zyablova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Head of the Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Chief Nonstaff Radiologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Region (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Elena Yu. Krivitskaya, Assistant Professor at the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-4743-7907>

Irina G. Voronova, Postgraduate Student, Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0572-2075>

Conflict of interest: none declared.

